

2 juin 2020

Réponse  
rapide

## COVID-19 et biothérapies ciblant la voie de l'interleukine 1

Une production de l'Institut  
national d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement et la Direction des services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

## RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

## MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse rapide pourraient être appelées à changer.

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-86836-1 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et biothérapies ciblant la voie de l'interleukine 1. Québec, Qc : INESSS; 2020. 46 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

# COVID-19 et biothérapies ciblant la voie de l'interleukine 1

## CONTEXTE

*Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, la sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré. 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 cette réponse rapide.*

### POSITION DE L'INESSS

Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, et sur les consultations menées, malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS estime que :

#### PROPHYLAXIE

- Les biothérapies ciblant la voie d'activation de l'interleukine-1 (IL-1) (p.ex. anakinra, canakinumab) visent des médiateurs clés de la réponse immunitaire antivirale mais aussi du syndrome de libération des cytokines, une complication survenant au cours d'une phase plus tardive de l'infection. Pour ne pas nuire aux mécanismes de défense contre l'infection virale, ces molécules ne devraient pas être envisagées en prévention ni comme traitement prophylactique chez les personnes exposées au virus.

#### TRAITEMENT

##### COVID-19 confirmée, patients non hospitalisés

- Pour les mêmes raisons que celles citées en prophylaxie, les biothérapies ciblant la voie d'activation de l'interleukine-1 (IL-1) (p.ex. anakinra, canakinumab) ne devraient pas être envisagés chez des patients COVID-19 confirmés dont l'état clinique ne justifie pas une hospitalisation.

##### COVID-19 confirmée, patients hospitalisés dans un état grave ou critique

- L'incertitude des données documentant l'efficacité de l'anakinra et l'absence de données scientifiques sur les autres biothérapies ciblant la voie de l'IL-1 ne permettent pas de recommander l'usage de ces traitements en dehors d'un

protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation avec une élévation des marqueurs inflammatoires ou une évolution compatible avec un syndrome de libération des cytokines, un syndrome d'activation macrophagique ou un syndrome d'hémophagocytose lympho-histiocytaire secondaire à l'infection.

*L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une petite étude de cohorte rétrospective comparative de 45 sujets et deux séries cas totalisant 17 sujets, suggère que l'usage de l'anakinra, en complément aux soins standards, pourrait améliorer la fonction respiratoire des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave (SDRA modéré à sévère) et présentent une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive [Niveau de preuve scientifique insuffisant].*

*Basé sur une petite étude de cohorte rétrospective comparative de 45 sujets dont l'analyse statistique n'a pas pris en compte l'influence d'autres variables, l'usage de l'anakinra à forte dose par voie intraveineuse, en complément aux soins standards, semble améliorer la survie des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave (SDRA modéré à sévère) et présentent une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive [Niveau de preuve scientifique insuffisant].*

*Des essais cliniques sont en cours de réalisation au Canada et à l'international; ils permettront de mieux apprécier les effets des biothérapies contre la voie d'activation de l'IL-1 pour cette catégorie de patients et d'augmenter le niveau de preuve scientifique.*

## PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Il a été demandé à l'INESSS d'évaluer la place des biothérapies ciblant la voie d'activation de l'IL-1 dans le traitement de la COVID-19, et d'assurer une veille scientifique pour actualiser l'état des connaissances le cas échéant.

Actuellement, l'anakinra (Kineret<sup>MC</sup>), un antagoniste recombinant du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra), indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID) [Swedish Orphan Biovitrum AB, 2017], et un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL-1 $\beta$  humaine (IL-1 $\beta$ ), le canakinumab (Ilaris<sup>MC</sup>), indiqué pour le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine, [Novartis Pharmaceuticals, 2017], sont disponibles commercialement au Canada. Le rinolcept (Arcalyst<sup>MC</sup>), un bloqueur de l'IL-1<sup>1</sup>, est disponible aux États-Unis, mais pas au Canada. Il est indiqué pour le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine incluant le syndrome auto-inflammatoire au froid familial (FCAS) et le syndrome de Muckle-Wells (MWS), des maladies auto-inflammatoires dites stérile [Regeneron Pharmaceuticals, 2018]. D'autres molécules ciblant la voie d'activation de

---

<sup>1</sup> Protéine de fusion hétérodimérique constituée de portions du récepteur de l'IL-1 et du co-récepteur (IL-1R3), liée à la portion Fc d'une immunoglobuline G.

l'IL-1 ont été développés et sont en cours d'étude tel que le gevokizumab, un anticorps monoclonal contre l'IL-1 $\beta$ , produit par la compagnie XOMA, et le RPH-104<sup>1</sup>, fabriqué par TRPHARM. Aucun anticorps monoclonal contre l'IL-1 $\alpha$  n'est encore commercialisé, mais la compagnie XBiotech a récemment annoncé des résultats encourageants avec le bermekimab, un anticorps True Human<sup>MC</sup> bloquant l'IL-1 $\alpha$ , dans différentes pathologies<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> <http://www.xbiotech.com/clinical/> (site web consulté le 20 mai 2020)

# 1. MÉTHODOLOGIE

## Questions d'évaluation

Considérant leurs mécanismes d'action, est-ce que les biothérapies ciblant la voie d'activation de l'IL-1 ont une place dans l'arsenal thérapeutique pour prévenir la COVID-19?

Est-ce que les biothérapies ciblant la voie d'activation de l'IL-1 sont efficaces et sécuritaires pour traiter les patients (adultes, enfants, femmes enceintes) COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation?

Est-ce que les biothérapies ciblant la voie d'activation de l'IL-1 sont efficaces et sécuritaires pour traiter les patients (adultes, enfants, femmes enceintes) COVID-19 confirmés dont l'état exige une hospitalisation?

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences réglementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur l'usage des biothérapies ciblant la voie d'activation de l'IL-1 dans le traitement de la COVID-19?

**Type de revue de littérature :** revue rapide non systématique

## Repérage des publications :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un bibliothécaire en utilisant notamment les mots clés suivants : anakinra, canakinumab, gevokizumab, *COVID-19*, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2. La stratégie est disponible à l'annexe A. Pour les études cliniques en cours, le repérage a été effectué par un professionnel scientifique en utilisant le nom des médicaments (anakinra, canakinumab (ACZ885), gevokizumab, riloncept). Pour la physiopathologie de la COVID-19, la biologie de l'IL-1, sa voie de signalisation, ses fonctions et son rôle dans le syndrome de libération des cytokines, un professionnel scientifique a effectué le repérage scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : clinical characteristics, clinical feature, cytokine release syndrome, cytokine storm, COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2 OU interleukine 1, IL-1, IL-1R, IL-1 receptor, signalisation, fonction.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour [27 mai 2020](#)) : MEDLINE, EMBASE, EBM Reviews, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxIV, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour [27 mai 2020](#)) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), sites web de ministères de la santé d'autre pays (Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), sociétés savantes en microbiologie et infectiologie (p.ex. Infectious disease society of america), Organisation mondiale de la santé (OMS), Centers for disease control aux États-Unis (CDC), Uptodate, Vigilance. Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé ainsi que la base de données des médicaments Micromedex, Mothertobaby, CRAT, InfantRiskCenter, des

ouvrages et ressources de référence en grossesse et allaitement [Ferreira *et al.*, 2013; Briggs *et al.*, 2009], LactMed Drugs and lactation database/UKTIS UK Teratology information service ) et des ressources spécialisées en pédiatrie [AAP, 2018]. Les monographies de l'anakinra et du canakinumab ont également été consultées [Novartis Pharmaceuticals, 2017; Swedish Orphan Biovitrum AB, 2017].

### **Sélection des publications :**

La sélection des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation a été effectuée par un seul professionnel scientifique. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique permettant de répondre aux questions d'évaluation sont présentés au tableau 1 alors que ceux présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2. Quant au processus de mise à jour de la littérature scientifique, un bibliothécaire a été mis à contribution et un professionnel scientifique a validé la pertinence de conserver les études transmises en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion.

Pour les documents portant sur la physiopathologie de la COVID-19, les revues systématiques et narratives publiées en 2020 ont été retenues. Pour ceux portant sur la biologie de l'IL-1, ses voies de signalisation, ses fonctions et son rôle dans le syndrome de libération des cytokines les revues narratives publiées après 2015 ont été retenues. Les bibliographies des revues retenues ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à la compréhension.

### **Extraction des données scientifiques, appréciation de la preuve scientifique et synthèse**

L'extraction des caractéristiques et des données scientifiques tirées des études cliniques publiées a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableaux B-1 et B-2). L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique et validées par un deuxième. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé<sup>3</sup>, modéré<sup>4</sup>, faible<sup>5</sup> et insuffisant<sup>6</sup>. Ce dernier reflète l'intégration

---

<sup>3</sup> Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

<sup>4</sup> La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive dont les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

<sup>5</sup> Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

<sup>6</sup> Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative textuelle a été réalisée alors qu'une synthèse narrative a été effectuée pour la physiopathologie de la COVID-19, ainsi que la biologie de l'IL-1, ses fonctions et son rôle dans le syndrome de libération des cytokines.

**Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique**

<b>Inclusion</b>	
Population	COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée
Intervention	anakinra, canakinumab, gevokizumab, RPH-104 et le riloncept +/- soins standards, autres médicaments ciblant l'IL-1 $\alpha$ / $\beta$ ou la liaison à l'IL-1R1
Comparateur	Placebo, soins standards, autre médicament
Paramètres d'intérêt	<u>Prophylaxie</u> s.o. <u>Traitement</u> Délai d'amélioration de la fonction pulmonaire, statut clinique, réduction du besoin de ventilation invasive, délai de normalisation de la saturation en oxygène, arrêt de la détérioration de la fonction respiratoire, hospitalisation, sortie de l'hôpital, mortalité, effets indésirables
Langue	Les études publiées dans d'autres langues ont été incluses si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces études ont été extraites du résumé.
<b>Exclusion</b>	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Rapport de cas ; série de cas $\leq 5$ ; étude descriptive ; résumé d'étude sans l'article complet, lettre à l'éditeur, éditorial
Intervention	Produits sanguins, traitement non pharmacologique, médicament dans la prise en charge globale et non ciblé COVID-19

**Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise**

Population	COVID-19 (pour les modalités d'usage d'autres indications ont été considérées, p.ex. polyarthrite rhumatoïde, maladie systémique inflammatoire à début néo-natal, syndromes périodiques associés à la cryopyrine)
Intervention	Prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur l'anakinra, le canakinumab, le gevokizumab et le riloncept +/- soins standards, autres médicaments ciblant l'IL-1 $\alpha$ / $\beta$ ou la liaison à l'IL-1R1 Modalités d'usage des médicaments pré-cités
Contexte de soins	Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais, italien, espagnol

### **Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse**

L'extraction des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été



validées par un second (Annexe C, tableau C-1). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

### Processus de participation

**Consultations** : Un groupe de 41 experts (noms et affiliations à l'annexe D), qui proviennent de Montréal, l'Estrie, Québec, Chaudière-Appalaches, Mauricie-Centre-du-Québec, Saguenay-Lac-St-Jean, Bas St-Laurent, incluant

- 17 microbiologistes-infectiologues
- 1 interniste-intensiviste
- 3 pneumologues, dont deux intensivistes
- 2 immunologues
- 3 urgentologues, dont un intensiviste
- 4 pédiatres-infectiologues
- 1 intensiviste-pédiatrique
- 2 gynécologues-obstétriciens
- 7 pharmaciens

Au cours de la semaine du 23 mars dernier, ces cliniciens ont été invités à échanger sur les données actuelles, à partager leur opinion, à discuter des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations, y compris les femmes enceintes et la population pédiatrique. Ils ont ensuite été appelés à prendre position, par le biais d'un sondage, sur la priorisation de l'enrôlement des patients dans des projets de recherche ainsi que sur l'usage en dehors d'un cadre de recherche de certains médicaments à visée thérapeutique pour lesquels il y a une insuffisance de preuve scientifique en date du 30 mars 2020, et ce, que ce soit en prophylaxie ou chez les patients ayant un diagnostic confirmé dont l'état clinique exige ou non une hospitalisation. Ils ont aussi été invités à se prononcer sur la faisabilité et l'acceptabilité de la mise en place d'un comité d'experts multicentrique regroupant minimalement des expertises en microbiologie-infectiologie, soins critiques et pharmacie pour les prises de décision au cas par cas conditionnellement au recueil d'information pour mieux documenter l'utilisation et les effets cliniques de ces traitements en contexte réel de soins au Québec. Le **27 mai dernier**, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur les biothérapies dirigées contre la voie de l'IL-1 publiées depuis le 23 mars 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influençaient leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules.

Concernant la quantification de l'IL-1 $\beta$  sérologique dans le contexte de la COVID-19, un sous-groupe composé de trois microbiologistes-infectiologues, deux pneumologues, deux urgentologues, un immunologue et une biochimiste du CHUM avait été invité en

avril dernier à discuter des enjeux et de la pertinence clinique de réaliser cette analyse de laboratoire.

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts.

### **Validation et assurance qualité**

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse rapide a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

## 2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS

### 2.1. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

#### PRÉSENTATION CLINIQUE

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SARS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules exprimant l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2, en anglais) à leur surface [Letko *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020]. Celles-ci sont majoritairement présentes dans le tractus respiratoire, mais également au niveau du tube digestif, des reins et du cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003]. Une fois le virus entré à l'intérieur de la cellule, la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN, qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015].

Dès les premiers signes d'infection, la réponse immunitaire innée constitue une barrière essentielle contre les dommages liés à la multiplication virale. Déclenchée par la reconnaissance de signatures moléculaires virales ou cellulaires, cette réponse converge vers la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ainsi que d'interférons de type I, une étape qui permet notamment le recrutement d'autres cellules immunitaires puis la mobilisation et la coordination de la réponse nécessaire pour contenir et enrayer l'infection.

Il a été démontré que la forme grave de la COVID-19 est associée à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La diminution de la perfusion sanguine provoque un dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes et parfois un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang *et al.*, 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de cette forme sévère de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires (cytokine release syndrome, CRS) [Liu *et al.*, 2020]. Ce dernier est une réponse aberrante du système immunitaire; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Cette cascade inflammatoire peut mener à un choc cytokinique lorsque la production de cytokines en excès est auto-entretenu. Ce phénomène d'inflammation massive entraîne une augmentation importante de la perméabilité vasculaire; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles mène à l'aggravation de la dyspnée et à la survenue d'une détresse respiratoire. Plusieurs cytokines dont les taux sériques accrus ont été mesurés chez des patients ayant une présentation clinique sévère de COVID-19 ont été identifiées comme cibles potentielles pour limiter cette cascade inflammatoire massive, dont l'IL-1b, l'IL-6, l'IL-18, l'interféron gamma et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) [Cron et Chatham, 2020; Diao *et al.*, 2020]. De plus, une étude rétrospective et multicentrique portant sur 150 cas confirmés de COVID-19 à Wuhan, en Chine, suggérait que des taux

élevés de protéine C réactive (CRP), de ferritine ou d'IL-6 étaient prédicteurs de mortalité [Ruan *et al.*, 2020b; Ruan *et al.*, 2020a]. Une atteinte pulmonaire étendue ( $\geq 50\%$  du champ pulmonaire), une diminution des taux de lymphocytes T CD4 et CD8 (inférieure à 50% de la normale minimale) et une augmentation des taux d'IL-6 ont été identifiés comme les plus grands facteurs de risque de SLC dans une analyse rétrospective portant sur 11 patients infectés par la COVID-19, dans un état critique [Wang *et al.*, 2020]. L'augmentation du taux de ferritine et du taux de sédimentation des érythrocytes ou la diminution du nombre de plaquettes seraient des paramètres supplémentaires potentiellement utiles pour sélectionner les patients nécessitant un traitement ciblant les voies d'activation médiées par l'IL-6 ou l'IL-1b [Mehta *et al.*, 2020b]. Des complications inflammatoires partageant des similarités avec le syndrome d'activation macrophagique ou l'hémophagocytose lympho-histiocytaire secondaire à l'infection (sHLH), ont aussi été observées chez certains patients [McGonagle *et al.*, 2020]. Pour étayer les connaissances sur cette hypothèse et documenter les cas de sHLH, une cohorte prospective a d'ailleurs été mise en place en Allemagne (NCT04347460).

Chez les enfants, les profils épidémiologiques et cliniques de la COVID19 demeurent encore méconnus [WHO, 2020a]. Au cours des dernières semaines, des experts pédiatriques ont émis des soupçons sur la possibilité que l'infection par le SRAS-CoV-2 entraîne un syndrome inflammatoire multisystémique ressemblant à la maladie de Kawasaki chez certains enfants. D'après la revue rapide de l'INESSS sur le sujet il semble que le nombre de cas de syndrome inflammatoire multisystémique rapporté est globalement faible et que des incertitudes subsistent sur le nombre de ceux-ci ayant été exposés au virus [INESSS, 2020]. Le Programme canadien de surveillance pédiatrique mène des recherches en ce moment pour déterminer combien d'enfants sont sévèrement touchés par la COVID-19 et de quelles manières en y intégrant des cas associés au syndrome de Kawasaki<sup>7</sup>.

## PLAUSIBILITÉ BIOLOGIQUE ET DONNÉES PRÉ-CLINIQUES

L'IL-1 $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  sont des cytokines majeures de l'inflammation et de l'immunité innée. Elles appartiennent à la famille des IL-1 composée de sept autres membres, dont cinq interleukines et deux antagonistes de récepteur (revue par [Martin et Wesche, 2002; O'Neill, 2002; Zhang et Ghosh, 2002]). Les deux entités de l'IL-1 se distinguent notamment par la nature des cellules qui les produisent et leur activité intracellulaire :

- l'IL-1 $\alpha$  est principalement exprimée de façon constitutive par les cellules épithéliales du système gastrointestinale, les cellules épithéliales de type 2 des poumons, les cellules mésenchymateuses, les cellules endothéliales et les astrocytes dans cerveau (revue par [Afonina *et al.*, 2015]). Elle est synthétisée sous la forme d'un précurseur qui est biologiquement actif. Cette cytokine a une double fonction, à la fois nucléaire et extracellulaire. Dans les cellules au repos la pro-IL-1 $\alpha$  transite du cytoplasme vers le noyau et agit comme facteur de

---

<sup>7</sup> <https://www.pcsp.cps.ca/surveillance/study-etude/covid-19-chez-les-enfants-hospitalises-et-chez-les-enfants-non-hospitalises-ayant-une-morbidite-associee-chronique> (site web consulté le 27 mai 2020)

transcription de gènes impliqués dans la croissance et la différenciation cellulaire. La pro-IL-1 $\alpha$  peut aussi s'insérer dans la membrane plasmique ou être excrétée; sous ces formes. Elle exerce ses activités inflammatoires en se liant à son récepteur (revue par [Bertheloot et Latz, 2017]). Récemment, il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que la pro-IL-1 $\alpha$  avait un site de clivage spécifique à la thrombine et que celle-ci pouvait cliver le précurseur rendant l'IL-1 $\alpha$  pleinement active [Cavalli et Dinarello, 2018; Jamilloux *et al.*, 2018; Cahill et Rogers, 2008].

- L'IL-1 $\beta$  est principalement produite par les monocytes et les macrophages en réponse à des stimuli microbiens ou cellulaires (revue par [Shakoory *et al.*, 2016]). Sous la forme de précurseur, la pro-IL-1 $\beta$ , n'a que peu ou pas d'activité biologique. Pour être sécrétée et être active, elle doit subir un traitement protéolytique médiée par la caspase-1, un processus tributaire de l'activation de l'inflammasome NLRP3 (tirée de la revue [Kelley *et al.*, 2019] . Ce mécanisme de régulation est important puisqu'il maintient l'IL-1 $\beta$  dans un état inactif, minimisant ainsi le risque d'une flambée inflammatoire [Afonina *et al.*, 2015].

Pour exercer leur activité inflammatoire, l'IL-1 $\alpha$  et b doivent se lier à leur récepteur, l'IL-1R1, puis au corécepteur IL-1R3 entraînant la dimérisation des domaines de signalisation TIR présent dans la portion cytoplasmique des deux protéines transmembranaires. Cette hétérodimérisation entraîne l'activation de la cascade de signalisation menant notamment à la production d'autres médiateurs inflammatoires (revue par [Boraschi *et al.*, 2018]). La majorité des mécanismes de régulation de la voie d'activation médiée par le complexe IL-1/IL-1R1/IL-1R3 passe par l'inhibition de la liaison ou de l'interaction entre le ligand et le récepteur.

- un des mécanismes comprend le blocage de la liaison de l'IL-1 $\alpha$  ou  $\beta$  à leur récepteur par l'antagoniste naturelle, l'IL-1Ra, qui s'y fixe avec une grande affinité mais ne permet pas la formation du complexe trimérique avec l'IL-1R3.
- un deuxième mécanisme consiste en la formation d'un complexe entre l'IL-1 $\beta$  et le récepteur alternatif IL-1R2 qui ne possède pas de motif TIR dans son domaine cytoplasmique mais qui a une très grande affinité pour l'IL-1 $\beta$  alors qu'elle est beaucoup moindre pour IL-1Ra et nulle pour l'IL-1 $\alpha$ .

L'action de l'IL-1 $\alpha$  et b via l'IL-1R1/IL-1R3 se traduit par une inflammation systémique et une amplification de la réponse immunitaire, tant innée qu'adaptative. Selon les évidences actuelles, l'IL-1b semble jouer un rôle prépondérant lors d'une infection en réponse à l'activation de l'inflammasome alors que l'IL-1 $\alpha$  semble davantage liée à l'inflammation dite stérile et aux dommages cellulaires (revue par [Bertheloot et Latz, 2017]). Par ailleurs, l'IL-1 $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  ont la capacité d'auto-entretenir leur production ce qui serait un mécanisme clé de l'auto-inflammation (revue par [Mantovani *et al.*, 2019]).

Depuis quelques années, des études conduites sur l'anakinra, un antagoniste recombinant de l'IL-1R1, ont démontré que la voie d'activation médiée par la liaison de l'IL-1 $\alpha$  et b à leur récepteur jouait un rôle important dans la régulation des réponses inflammatoires systémiques chez des patients en sepsis [Shakoory *et al.*, 2016]. Cette

molécule a aussi été utilisée hors indication pour les syndromes de libération des cytokines secondaires à d'autres infections virales comme les virus herpétiques (tirée de la revue [Carter *et al.*, 2019]). En 2019 un panel d'expert multidisciplinaire avait recommandé l'usage hors indication de l'anakinra dans le cadre d'un algorithme de traitement pour l'hémophagocytose lympho-histiocytaire secondaire (sHLH) à une infection [La Rosee *et al.*, 2019]. L'expérience semble montrer que le médicament est bien toléré avec un profil d'innocuité favorable bien qu'il puisse augmenter le risque de complication infectieuses bactériennes, un effet indésirable qui peut être rapidement géré puisque la demi-vie est courte [Urien *et al.*, 2013]. Lorsqu'efficace, dans le contexte d'un syndrome de libération des cytokines, les bénéfices ont été observés à l'intérieur de 2 à 3 jours [Cron et Chatham, 2020]. Par ailleurs, bien que l'anakinra est indiqué pour une administration par voie sous-cutanée, il a été administré par voie intraveineuse dans certaines études pour obtenir une concentration plasmatique maximale plus élevée et ce plus rapidement, sans que des effets indésirables majeurs aient été relevés [Mehta *et al.*, 2020a; Monteagudo *et al.*, 2020].

Plusieurs études publiées conduites *in vitro* au sein de modèles animaux et chez des humains, ont montré que les infections à coronavirus entraînent des augmentations d'IL-1b [Russell *et al.*, 2020; Wong *et al.*, 2004]. De plus, les résultats de plusieurs études ont également montré que les patients ayant développé une forme sévère ou critique de la COVID-19 présentent des taux élevés d'IL-1b [Conti *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020]. Ainsi, les anticorps dirigés contre l'IL-1b ou les antagonistes de son récepteur ont été identifiés comme des options thérapeutiques potentielles dans les formes sévères de COVID-19.

## **DONNÉES CLINIQUES**

### **Biothérapies ciblant la voie d'activation de l'interleukine-1 (IL-1) en prophylaxie et chez les patients non hospitalisés**

Les biothérapies ciblant la voie d'activation de l'interleukine-1 (IL-1) (p.ex. anakinra, canakinumab) visent des médiateurs clés de la réponse inflammatoire et antivirale, mais qui ont aussi un rôle dans l'hyperinflammation notamment le syndrome de libération des cytokines, le syndrome macrophagique et le sHLH. Pour ne pas nuire aux mécanismes de défense contre l'infection virale, ces molécules ne devraient pas être envisagées comme traitement prophylactique chez les personnes exposées au virus ni comme traitement des personnes infectées mais non hospitalisées.[Monteagudo *et al.*, 2020]

## Antagoniste du récepteur de l'IL-1-Anakinra et RPH-104 chez les patients hospitalisés

### Description des études retenues

En date du 27 mai 2020, deux séries de cas totalisant 17 sujets<sup>8</sup> et une étude observationnelle de 45 sujets ont rapporté des données sur les bénéfices potentiels de l'anakinra chez les adultes atteints de la COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation [Aouba *et al.*, 2020; Cavalli *et al.*, 2020; Dimopoulos *et al.*, 2020]. Aucune étude publiée sur le RPH-104 dans le contexte de la COVID-19 n'a été repérée. Un sommaire des caractéristiques des études est présenté dans le tableau B-1 de l'annexe B. En bref, les trois études proviennent de l'Europe, soit la France, la Grèce et l'Italie avec respectivement 9, 8 et 45 sujets. Ces derniers étaient tous des adultes atteints de la COVID-19 à risque de complications, selon les niveaux de marqueurs inflammatoires. Seule la série de cas provenant de la Grèce a inclus des sujets aux soins intensifs sous ventilation mécanique et un score H égal ou supérieur à 169, lequel correspond généralement à un sHLH [Debaugnies *et al.*, 2016; Fardet *et al.*, 2014]. Les posologies (faible vs haute dose variable dans le temps), la voie d'administration (sous-cutané (sc) ou intraveineux (iv) et la durée de traitement sont variables entre les études. Les soins standards reçus sont précisés pour la cohorte rétrospective et la série de 8 cas. Les paramètres cliniques d'intérêt sont aussi variables entre les publications; amélioration de la fonction respiratoire, besoin en oxygénothérapie, marqueurs inflammatoires, score H, survie, mortalité et effets indésirables. Outre les limites et biais associés aux différents devis, il a été observé qu'il y a certaines caractéristiques de base des patients, y compris l'âge, les comorbidités, l'état inflammatoire, les soins standards reçus ainsi que la symptomatologie qui pourraient avoir influencé les résultats rapportés. Les tests statistiques, lorsqu'utilisés par les auteurs, n'ont pas toujours permis de prendre en compte ces facteurs confondants dans les résultats rapportés.

### Résultats sur l'amélioration de la fonction respiratoire

Dans la série de cas de Aouba et coll. il est décrit que la durée médiane de l'oxygénothérapie, sous anakinra sc, chez des sujets hospitalisés mais non aux soins intensifs, est de 4,5 jours, avec des extrêmes de 2 et 12 jours. Dans celle de Dimopoulos et coll., le ratio  $pO_2/FiO_2$  s'est significativement amélioré après 7 jours ( $p$  0.047) pour le groupe de 7 patients avec sHLH aux soins intensifs sous ventilation mécanique à la fin du traitement iv avec l'anakinra suggérant une régression du SDRA. Cependant, sans groupe comparateur il est difficile d'apprécier la valeur de ces résultats, mais les auteurs concluent que leur étude, bien que préliminaire, est encourageante et montre que des études prospectives contrôlées de plus grande envergure sont requises.

Cavalli et coll. ont aussi étudié l'impact de l'anakinra à forte dose administrée par voie intraveineuse (IV) sur les besoins en oxygénothérapie, bien que les résultats étaient

---

<sup>8</sup> Trois autres séries de cas  $\leq 5$  sujets ont été publiées en date du 25 mai 2020 mais ont été exclues de l'analyse.

rapportés différemment. En fait, les auteurs ont observé une amélioration de la fonction respiratoire à 21 jours chez 72% (21/29) des sujets hospitalisés mais non aux soins intensifs de la cohorte traitée avec l'anakinra iv comparativement à 50% (8/16) de ceux de la cohorte contrôle, mais aucune analyse statistique sur ce paramètre n'a été réalisée pour évaluer si la tendance en faveur de l'intervention était statistiquement significative. Les auteurs concluent tout de même que cette intervention semble atténuer l'inflammation systémique et repousser ou éviter l'intubation chez la plupart des patients avec un SDRA modéré à sévère et une hyperinflammation.

En résumé, bien que les études dont elles sont issues comportent plusieurs limites et biais, les données scientifiques actuellement disponibles suggèrent que l'usage de l'anakinra, en complément aux soins standards, pourrait améliorer la fonction respiratoire des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave ou critique (SDRA modéré à sévère) et présentent une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive.

#### Résultats sur la survie/mortalité

Le taux de survie dans les deux séries de cas où les sujets sévèrement atteints avec des évidences de réaction inflammatoire excessive ont reçu l'anakinra, étaient respectivement de 63% à 28 jours [Dimopoulos *et al.*, 2020] et 100% à 11 jours après l'amorce du traitement [Aouba *et al.*, 2020].

Cavalli et coll. ont fait une analyse de Kaplan-Meier où les courbes de survie entre la cohorte anakinra et celle de la cohorte historique ont été comparées avec le test log-rank. L'analyse a montré que l'usage de l'anakinra, en plus des soins standards, augmentait de façon statistiquement significative le risque de survie à 21 jours (90%) comparativement à l'usage seul des soins standards (56%) pour une différence de taux de survie de 34% (rapport des risques instantanés (RRI) 0,2, IC95% 0,04-0,63, p=0,009). Par contre, bien qu'une tendance similaire ait été observée pour la survie sans ventilation mécanique, la différence de 22% n'était pas statistiquement significative entre les groupes ((RRI 0,5, IC95% 0,16-1,3, p=0,15). Outre les limites et biais associés au devis, le choix du test d'hypothèse statistique mérite d'être évoqué. Considérant certaines différences dans les caractéristiques des sujets des deux groupes, l'utilisation d'un modèle de Cox plutôt que le test log-Rank aurait été plus adéquat pour la prise en compte de l'influence de facteurs confondants tel que l'âge ou les comorbidités qui pourraient avoir influencé la survie. La comparaison des deux types d'analyses aurait pu être intéressante à apprécier pour le lecteur. Néanmoins, ces résultats demeurent encourageants bien que des essais contrôlés de bonne qualité méthodologique soient requis. Les auteurs concluent tout de même que cette intervention semble atténuer l'inflammation systémique et réduire la mortalité.

En résumé, malgré des limites dans les analyses statistiques ne tenant pas compte des facteurs confusionnels et les biais associés aux devis, les résultats des études actuellement disponibles suggèrent que l'usage de l'anakinra, en complément aux soins standards, pourrait améliorer la survie des patients COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave ou critique (SDRA modéré à sévère) et présentent une



élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive. Bien qu'encourageants des essais contrôlés de meilleure qualité méthodologique avec des analyses statistiques prenant en compte l'influence des facteurs confusionnels sont requis pour apprécier les bénéfices de cette thérapie sur ce paramètre.

### Résultats sur l'innocuité

En ce qui concerne l'innocuité, selon l'expérience acquise dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'anakinra est associé principalement à des infections bactériennes secondaires, des symptômes gastro-intestinaux et des réactions au site d'injection.

L'étude rapportée par Cavalli et coll. montre que bien que la majorité des 29 patients ayant reçu l'anakinra à haute dose l'ont bien toléré, 7 d'entre eux (24 %) ont cessé le traitement après une moyenne de 9 jours en raison d'effets indésirables; 4 (14%) ont eu une bactériémie et 3 (10%) ont eu une élévation des enzymes hépatiques, des taux comparables à ceux du groupe comparateur (13% et 31%) [Cavalli *et al.*, 2020]. Selon les auteurs, son profil d'innocuité favorable et sa courte demi-vie permettant l'arrêt rapide du traitement pourraient en faire une option intéressante dans le contexte de la COVID-19.

Dans l'étude de Dimopoulos et coll., chez les trois patients sévèrement atteints de la COVID-19 avec comorbidités et sHLH sous ventilation mécanique qui sont décédés, les hémocultures pour des infections bactériennes secondaires étaient négatives. Dans l'étude d'Aouba et coll., les auteurs ont conclu que l'utilisation de l'anakinra était sécuritaire bien qu'une patiente ait souffert de détresse respiratoire aiguë 6h après sa première et seule dose d'anakinra et ait été exclu de l'étude. Le lien entre le traitement à l'anakinra et la détresse respiratoire n'a pas été établi.

En résumé, basé sur l'expérience acquise au cours de son utilisation pour le traitement de maladies inflammatoires, et selon ce qui est décrit dans les études chez des sujets atteints de la COVID-9 dont l'état requiert une hospitalisation, l'anakinra semble sécuritaire bien que son usage mérite la considération de certaines précautions/contre-indications pouvant limiter son utilisation chez certains patients.

### **Appréciation de la preuve scientifique-efficacité**

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une petite étude de cohorte rétrospective comparative de 45 sujets et deux séries de cas totalisant ensemble 17 sujets, suggère que l'usage de l'anakinra, en complément aux soins standards, pourrait améliorer la fonction respiratoire des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave (SDRA modéré à sévère) et présentent une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une petite étude de cohorte rétrospective comparative de 45 sujets, suggère que l'usage de l'anakinra, en complément aux soins standards (comprenant des antiviraux et l'hydroxychloroquine), pourrait améliorer la survie des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave (SDRA modéré à sévère) et présentent une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive.

*Les auteurs ont par contre opté pour une analyse statistique ne prenant pas en compte l'influence d'autres variables (test log-rank), Le modèle de Cox aurait été plus approprié. Des essais cliniques prospectifs bien contrôlés avec des analyses statistiques prenant en compte les facteurs confondants sont requis pour mieux apprécier les bénéfices de l'anakinra dans ce contexte.*

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de l'anakinra chez des enfants atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave ou critique (SDRA modéré à sévère) et présentent une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

#### **Appréciation de la preuve scientifique-innocuité**

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une petite étude de cohorte rétrospective comparative de 45 sujets et deux séries de cas totalisant 17 sujets, suggère que l'anakinra utilisé en faible ou forte dose, par voie sc ou iv, pendant moins de 21 jours semble sécuritaire chez des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave (SDRA modéré à sévère) et présentent une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier le profil d'innocuité de l'anakinra chez des enfants atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave (SDRA modéré à sévère) et présentent une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

#### **Anticorps monoclonal contre l'IL-1 $\beta$ -Canakinumab chez les patients hospitalisés**

En date du [27 mai 2020](#), aucune donnée scientifique ne permet d'apprécier l'efficacité et l'innocuité du canakinumab chez les adultes atteints de la COVID-19.

Le canakinumab (ILARIS<sup>MC</sup>) est associé à une fréquence accrue d'infections graves. Les effets indésirables les plus couramment observés lors de l'administration d'ILARIS à des patients atteints de Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) ont été les infections des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Aucun décès n'a été rapporté lors des 5 essais cliniques sur le traitement des CAPS. Globalement, au cours de 4 études cliniques, des hausses isolées de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ont été relevées chez plusieurs patients, mais aucun n'a présenté d'augmentation soutenue de ces paramètres ni de tendance manifeste à faire de l'hypertension artérielle ou à présenter des changements de la fréquence cardiaque. Des cas de neutropénie (nombre absolu de neutrophiles < 1,5 x 10<sup>9</sup> /L) ont été observés lors de l'emploi de médicaments inhibant l'IL-1, y compris ILARIS. Le traitement par ILARIS ne doit pas être entrepris chez les patients neutropéniques [Novartis Pharmaceuticals, 2017].

#### **Appréciation de la preuve scientifique-efficacité**

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du canakinumab chez des sujets (adultes et enfants) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

#### **Appréciation de la preuve scientifique-innocuité**

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier le profil d'innocuité du canakinumab chez des sujets (adultes et enfants) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

#### **Bloqueurs de l'IL-1-Riloncept et RPH-104 chez les patients hospitalisés**

En date du **27 mai 2020**, aucune donnée scientifique ne permet d'apprécier l'efficacité et l'innocuité du riloncept ou du RPH-104 chez les adultes atteints de la COVID-19. En ce qui concerne l'innocuité, des infections bactériennes graves et potentiellement mortelles ont été rapportées chez des patients prenant le riloncept (ARCALYST<sup>MC</sup>). Le riloncept doit être arrêté si un patient développe une infection grave. La prise de riloncept avec des inhibiteurs du TNF n'est pas recommandée car cela peut augmenter le risque d'infections bactériennes graves. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés associés au riloncept étaient la réaction au site d'injection et l'infection des voies respiratoires supérieures. L'innocuité est méconnue pour le RPH-104.

### **Appréciation de la preuve scientifique-efficacité**

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du riloncept ni du RPH-104 chez des sujets (adultes et enfants) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

### **Appréciation de la preuve scientifique-innocuité**

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier le profil d'innocuité du riloncept ni du RPH-104 chez des sujets (adultes et enfants) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

### **Anticorps monoclonal contre l'IL-1 $\beta$ -Gevokizumab chez les patients hospitalisés**

En date du **25 mai 2020**, aucune donnée scientifique ne permet d'apprécier l'efficacité et l'innocuité du gevokizumab chez les adultes atteints de la COVID-19. En ce qui a trait à l'innocuité le gévozimumab semble bien toléré [Tugal-Tutkun et al., 2017].

### **Appréciation de la preuve scientifique-efficacité**

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du gevokizumab chez des sujets (adultes et enfants) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

### **Appréciation de la preuve scientifique-innocuité**

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier le profil d'innocuité du gevokizumab chez des sujets (adultes et enfants) atteints de la dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

## **2.2. Études cliniques en cours**

En date du **25 mai 2020**, il y a 14 études cliniques au Canada et à l'international en cours de réalisation tentant d'évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité associés à l'usage de biothérapies ciblant la voie d'activation de l'IL-1 dans le traitement de la COVID-19, seul ou en combinaison avec d'autres molécules, à différents stades de la maladie. Elles permettront de mieux apprécier les effets de ces molécules et d'augmenter le niveau de preuve scientifique. La liste des études cliniques enregistrées sur le site de ClinicalTrials est disponible sur le [site web de l'INESSS](#). Aucune étude clinique ne porte sur le gevokizumab ou le riloncept, à ce jour alors qu'il y a une étude avec le RPH-104.

## 2.3. RECOMMANDATIONS CLINIQUES PUBLIÉES

En date du [27 mai 2020](#), 25 documents provenant d'agences de santé publique, de sociétés savantes, d'associations professionnelles ou de panels d'expert ont publié des positions ou des recommandations cliniques sur l'usage de médicaments à visée thérapeutique (Annexe C, tableau C-1).

La majorité des guides de pratique clinique mentionne qu'il n'y a pas actuellement de preuves suffisantes pour recommander un traitement spécifique pour les sujets atteints de la COVID-19 [Alhazzani *et al.*, 2020; Australian and New Zealand Intensive Care Society, 2020; BMJ Best practice, 2020; CDC, 2020; Center for Disease Control and Prevention, 2020; IDSA, 2020; New South Wales Health, 2020; Sanford Guide, 2020; WHO, 2020b; WHO, 2020a]. Dans son guide intérimaire paru le 27 mai dernier, l'OMS maintient sa position et rappelle qu'en dehors d'essais cliniques, même dans le contexte de la pandémie, les mêmes critères s'appliquent pour recourir à des thérapies expérimentales : 1) il ne doit pas exister de traitement dont l'efficacité a été prouvée ; 2) il est impossible d'entreprendre immédiatement des études cliniques ; 3) des données préliminaires sur l'efficacité et la sécurité de l'intervention sont disponibles et l'utilisation en dehors d'essais cliniques a été suggérée par un comité consultatif scientifique dûment qualifié sur la base d'une analyse risques-avantages favorable ; 4) les autorités compétentes du pays, ainsi qu'un comité d'éthique dûment qualifié, ont approuvé cette utilisation ; 5) des ressources adéquates sont disponibles pour garantir que les risques peuvent être minimisés ; 6) le consentement éclairé du patient est obtenu ; et 7) l'utilisation d'urgence de l'intervention est surveillée et les résultats sont documentés et partagés en temps utile avec la communauté médicale et scientifique au sens large [WHO, 2020a].

Six documents mentionnent l'intérêt potentiel de l'anakinra et des autres biothérapies ciblant la voie d'activation de l'IL-1 en précisant par contre qu'aucune donnée ne supporte leur utilisation mais que des études cliniques sont en cours [ASHP, 2020; CDC, 2020; Haut Conseil de la santé publique, 2020; NIH, 2020].

## 2.4. PERSPECTIVE DES CLINIENS

Un sondage a été envoyé le matin du 30 mars 2020 à 40 experts. Sur les 40, 34 ont répondu pour un taux de participation de 85 %.

Une forte majorité<sup>9</sup> des experts consultés étaient d'avis que l'usage des biothérapies dirigées contre l'IL-1 ou son récepteur ne devraient pas être recommandées, que ce soit en prophylaxie, pour les cas légers à modérés ainsi que pour les cas sévères, à moins d'un enrôlement dans un protocole de recherche et ce, quelle que soit la population considérée. Pour les cas sévères qui ne seraient pas admissibles à un protocole de recherche, la proposition d'une utilisation au cas par cas de ces molécules, soutenu par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique, a mené à des avis divisés. Pour

---

<sup>9</sup> Plus de 80%

certain, rien ne peut justifier l'administration de ces molécules en dehors d'un protocole de recherche en l'absence de données d'efficacité suffisamment robustes. D'autres étaient en accord avec un tel usage dans des situations exceptionnelles, selon une approche compassionnelle. Toutefois, ils ont fait ressortir que la prise de décision par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique pose des enjeux de complexité dans la mise en place, l'opérationnalisation et le délai de réponse d'une telle structure décisionnelle dans un contexte d'urgence sanitaire. Par ailleurs, l'absence de données cliniques confirmant quelque peu la plausibilité biologique des thérapies dirigées contre l'IL-1 fait en sorte que seuls quelques-uns des experts étaient enclins à les considérer comme des alternatives envisageables en cas d'indisponibilité des thérapies dirigées contre IL-6 ou son récepteur. Certains cliniciens ont évoqué qu'il était illusoire d'envisager que tous les patients puissent être enrôlés dans des protocoles de recherche, particulièrement dans le contexte d'urgence de la pandémie actuelle. Lors de la discussion du 27 mai dernier, les experts ont maintenu qu'il ne devrait pas y avoir un usage des biothérapies contre la voie de l'IL-1 en dehors d'un protocole de recherche compte tenu de l'absence d'un bon ECRA démontrant leurs bénéfices dans le contexte de la COVID-19. Par contre, il a été soulevé par certains experts pratiquant en pédiatrie que chez les enfants présentant un syndrome inflammatoire multisystémique potentiellement secondaire à la COVID-19 et apparenté à la maladie de Kawasaki, l'anakinra pourrait possiblement être une option à considérer compte tenu que la preuve de concept, à partir d'étude observationnelle, a été démontrée dans la maladie de Kawasaki réfractaire au traitement usuel et qu'il est difficile d'enrôler des enfants dans des protocoles de recherche. D'autres estiment tout de même que la prudence est de mise avec l'usage des immunomodulateurs tant que de meilleures études n'ont pas été effectuées, y compris chez les enfants. Pour l'usage d'un médicament hors indication chez un patient en dehors d'un protocole de recherche, les mêmes critères et processus que ceux habituellement utilisés en établissements devraient s'appliquer.

Concernant le dosage de l'IL-1 $\beta$ , un sous-comité d'experts a conclu en avril dernier qu'en dehors de l'accès à un protocole de recherche il n'avait pas de pertinence particulière. Selon les commentaires recueillis, le dosage de l'IL-1 $\beta$  serait très peu fiable puisque la demi-vie de la cytokine est extrêmement courte. Si le dosage n'est pas fait en temps opportun, le test n'a pas une bonne valeur pronostic. Le dosage de l'IL-1 $\beta$  pour stratifier le risque n'a donc pas été jugé pertinent puisque les marqueurs inflammatoires mesurés en routine, la CRP et la ferritine notamment, qui sont effectués au sein des laboratoires des centres désignés pour la prise en charge des patients souffrant de la COVID-19, suffisent généralement à guider les décisions cliniques. Par ailleurs, ces avis s'inscrivent dans une volonté de réduire la fréquence du recours à certaines analyses dans le contexte de la COVID-19, afin notamment de limiter le risque d'exposition des professionnels effectuant les prélèvements et de rationaliser l'utilisation des équipements de protection.

## DISCUSSION

L'IL-1 $\alpha$  et  $\beta$  sont des cytokines jouant un rôle important dans la mobilisation et la coordination de la réponse immunitaire pour contenir et enrayer l'infection par le SRAS-Cov2. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement d'une forme sévère ou critique de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines, d'un syndrome macrophagique ou d'un sHLH. Il est plausible que l'IL-1 $\alpha$  et  $\beta$  jouent un rôle dans l'apparition de ces anomalies inflammatoires en étant les premières cytokines à être sécrétées et par leur capacité à auto-entretenir leur expression; ainsi, les biothérapies ciblant la voie d'activation de l'IL-1 ont été identifiées comme des options thérapeutiques potentielles dans les formes sévères de COVID-19 où il y a une élévation des marqueurs inflammatoires.

Actuellement, deux thérapies ciblant la voie d'activation de l'IL-1 sont disponibles commercialement au Canada soit le canakinumab (Ilaris<sup>MC</sup>), un anticorps dirigé contre l'IL-1 $\beta$ , et l'anakinra (Kineret<sup>MC</sup>), une protéine recombinante mimant l'IL-1Ra humain qui compétitionne avec l'IL-1R1 pour la liaison de l'IL-1 $\alpha$  et  $\beta$ . Dans l'état actuel des connaissances seules des données sur l'anakinra ont été publiées mais il est attendu que des données sur le canakinumab et le RPH-104 soient publiées au cours des prochaines semaines voire mois, puisqu'il y a des études cliniques en cours avec ces biothérapies enregistrées sur le site de ClinicalTrials, y compris d'autres ciblant l'anakinra.

Les résultats d'une petite étude observationnelle rétrospective [Cavalli et al, 2020] et de deux séries de cas [Aouba et al., 2020; Dimopoulos et al., 2020] , laissent penser que l'administration d'anakinra pourrait atténuer l'inflammation systémique et améliorer progressivement la fonction respiratoire chez les patients COVID-19 avec un SDRA modéré à sévère ainsi qu'une élévation des marqueurs inflammatoires. Par ailleurs, le taux survie des patients à 21 jours dans l'étude observationnelle était significativement plus élevé (90% vs 56% p.0,009) dans le groupe traité avec l'anakinra par voie iv à raison de 5mg/kg, en complément aux soins standards (hydroxychloroquine et lopinavir/ritonavir), que dans le groupe comparateur [Cavalli et al., 2020]. Bien que ses résultats soient encourageants, des essais contrôlés de meilleure qualité méthodologique avec des analyses statistiques prenant en compte l'influence des facteurs confusionnels sont requis pour mieux apprécier les bénéfices de cette thérapie mais aussi le profil d'innocuité dans ce contexte, une position partagée par les experts consultés. Par ailleurs, aucune donnée ne permet d'apprécier l'efficacité et l'innocuité de l'anakinra chez les enfants atteints de la COVID-19 qui sont hospitalisés et qui présentent une élévation des marqueurs inflammatoires ou des signes d'une réaction inflammatoire excessive. Bien que l'anakinra ait été utilisée hors indication pour les syndromes de libération des cytokines secondaires à d'autres infections virales comme les virus herpétiques, et que la preuve de concept de l'anakinra dans le contexte de la maladie de Kawasaki a été démontré par des études observationnelles, la prudence est de mise tant que de meilleures études n'ont pas démontrés de bénéfices clairs ni la sécurité de cette intervention dans le contexte de la COVID-19.

Malgré tout, basé sur l'expérience acquise au cours de son utilisation pour le traitement de maladies inflammatoires, et selon ce qui est décrit dans les études chez des sujets atteints de la COVID-9 dont l'état requiert une hospitalisation, l'administration de l'anakinra semble sécuritaire bien que son usage mérite la considération de certaines précautions/contre-indications pouvant limiter son utilisation chez certains patients.

Les autorités d'autres pays mentionnent peu l'option des biothérapies dirigées contre la voie d'activation de l'IL-1 parmi les traitements à visée thérapeutique potentiels dans le contexte de la COVID-19. Lorsque ces biothérapies sont mentionnées il est précisé que leur usage devrait être uniquement dans le cadre d'un protocole de recherche, ce qui corrobore la position de l'INESSS. Par ailleurs, compte tenu de la plausibilité biologique, la majorité des experts consultés sont en faveur d'un recours à ces thérapies dirigées contre l'IL-1 pour des patients COVID-19 hospitalisés, mais seulement dans le cadre de protocoles de recherche. Pour l'usage d'un médicament hors indication chez un patient en dehors d'un protocole de recherche, les mêmes critères et processus que ceux habituellement utilisés en établissements devraient s'appliquer.

Cette réponse rapide, réalisée dans les circonstances d'une urgence sanitaire, comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, la sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Les constats sont basés sur des petites études observationnelles empreintes de biais et de limites méthodologiques (y compris des différences dans les caractéristiques des sujets et les soins standards reçus et les analyses statistiques effectuées) affectant la confiance envers les résultats d'efficacité actuellement disponibles. Plusieurs essais cliniques sont en cours de réalisation au Canada et à l'international et permettront de mieux apprécier les effets des biothérapies ciblant la voie d'activation de l'IL-1 dans l'évolution clinique de la COVID-19. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré.

En demeurant à l'affût des nouvelles données scientifiques, cette revue rapide permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.



## RÉFÉRENCES

- AAP. Summaries of Infectious Diseases; Coronaviruses, Including SARS and MERS. Dans : Red Book 2018.
- Afonina IS, Muller C, Martin SJ, Beyaert R. Proteolytic Processing of Interleukin-1 Family Cytokines: Variations on a Common Theme. *Immunity* 2015;42(6):991-1004.
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;
- Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, Justet A. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Annals of the rheumatic diseases* 2020;
- ASHP. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments. 2020(05-06-2020).
- Australian and New Zealand Intensive Care Society. ANZICS COVID-19 Guidelines. Melbourne : ANZICS; 2020.
- Bassetti M, Giacobbe DR, Aliberti S, Barisione E, Centanni S, De Rosa FG, et al. Balancing evidence and frontline experience in the early phases of the COVID-19 pandemic: current position of the Italian Society of anti-infective therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2020;
- Bertheloot D et Latz E. HMGB1, IL-1alpha, IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. *Cell Mol Immunol* 2017;14(1):43-64.
- BMJ Best practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). London : BMJ; 2020.
- Boraschi D, Italiani P, Weil S, Martin MU. The family of the interleukin-1 receptors. *Immunol Rev* 2018;281(1):197-232.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation 8th Edition: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 2009.
- Cahill CM et Rogers JT. Interleukin (IL) 1beta induction of IL-6 is mediated by a novel phosphatidylinositol 3-kinase-dependent AKT/IkappaB kinase alpha pathway targeting activator protein-1. *J Biol Chem* 2008;283(38):25900-12.
- Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(1):5-17.
- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology* 2020;

- Cavalli G et Dinarello CA. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol* 2018;9:1157.
- CDC. Clinical Care Guidance for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19). 2020. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care.html>.
- Center for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). CDC; 2020. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (consulté le 7 avril 2020).
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.
- China National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). China : CNHC; 2020.
- Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2020;
- Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(2)
- Cron RQ et Chatham WW. The Rheumatologist's Role in Covid-19. *J Rheumatol* 2020;
- Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, Corazza F. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *Am J Clin Pathol* 2016;145(6):862-70.
- Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020;(February 20, 2020)
- Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, Theodorakopoulou M, Komnos A, Mouktaroudi M, et al. FAVORABLE ANAKINRA RESPONSES IN SEVERE COVID-19 PATIENTS WITH SECONDARY HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS. *Cell Host Microbe* 2020;
- Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(9):2613-20.
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. *Grossesse et allaitement Guide thérapeutique* 2e édition. 2013.
- Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Kozielowicz D, Pawlowska M, Parczewski M, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of

- Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med* 2020;130(4):352-7.
- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). Direction générale de la santé (DGS); 2020.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
- IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. 2020(April 11, 2020).
- INESSS. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19, maladie de Kawasaki et syndrome inflammatoire multisystémique chez les enfants. Québec, Qc : INESSS; 2020. 35 p. 2020.
- Jamilloux Y, Bourdonnay E, Gerfaud-Valentin M, Py BF, Lefevre L, Barba T, et al. [Interleukin-1, inflammasome and autoinflammatory diseases]. *Rev Med Interne* 2018;39(4):233-9.
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research* 2020;7 (1) (no pagination)(4)
- Kapoor A, Pandurangi U, Arora V, Gupta A, Jaswal A, Nabar A, et al. Cardiovascular risks of hydroxychloroquine in treatment and prophylaxis of COVID-19 patients: A scientific statement from the Indian Heart Rhythm Society. *Indian pacing and electrophysiology journal* 2020;
- Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci* 2019;20(13)
- Kim SB, Huh K, Heo JY, Joo EJ, Kim YJ, Choi WS, et al. Interim Guidelines on Antiviral Therapy for COVID-19. *Infection & chemotherapy* 2020;
- Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID19. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2020;
- La Rosee P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019;133(23):2465-77.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv* 2020;(February 22, 2020.)

- Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity* 2019;50(4):778-95.
- Martin MU et Wesche H. Summary and comparison of the signaling mechanisms of the Toll/interleukin-1 receptor family. *Biochim Biophys Acta* 2002;1592(3):265-80.
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity reviews* 2020;19(6):102537-.
- Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *The Lancet Rheumatology* 2020a;
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Hlh Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020b;395(10229):1033-4.
- Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR open rheumatology* 2020;2(5):276-82.
- New South Wales Health. NSW Health Interim Guidance on use of antiviral therapy in COVID-19. UK : NSW; 2020. Disponible à : <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/diseases/Pages/covid-19-antiviral-therapy-interim-guidance.aspx> (consulté le 30 mars 2020).
- NICE. COVID 19 rapid evidence summary: Anakinra for COVID-19 associated secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis. 2020. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/advice/es26/chapter/Key-messages>.
- NIH. NIH Guidelines Coronavirus Disease COVID-19 : Therapeutic Options for COVID-19 Currently Under Investigation ; Concomitant Medications. 2020. Disponible à : <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/>.
- Novartis Pharmaceuticals. Pr ILARIS® - Canakinumab - Monographie. 2017.
- O'Neill LA. Signal transduction pathways activated by the IL-1 receptor/toll-like receptor superfamily. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;270:47-61.
- Qu JM, Wang C, Cao B, Chinese Thoracic Society Chinese Association of Chest P. Guidance for the management of adult patients with coronavirus disease 2019. *Chin Med J* 2020;27:27.
- Regeneron Phamaceuticals. ARCALYST<sup>MC</sup>-Rilonacept-Monographie. 2018.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020a;
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020b;

- Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, Van Hemelrijck M. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalsecience* 2020;14:1022.
- Sanford Guide. Coronavirus, COVID-19, SARS. Sperryville : Antimicrobial Therapy, Inc.; 2020. Disponible à : <https://webedition.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/coronavirus> (consulté le 30 mars 2020).
- Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med* 2016;44(2):275-81.
- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Handbook for the care of people with disease-COVI 19. SIMIT; 2020.
- Sung-sun K. Physicians work out treatment guidelines for coronavirus. Corée : Korea Biomedical Review; 2020. Disponible à : <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428> (consulté le 22 mars 2020).
- Swedish Orphan Biovitrum AB. PrKINERET MD - Anakinra - Monographie. 2017.
- Urien S, Bardin C, Bader-Meunier B, Mouy R, Compeyrot-Lacassagne S, Foissac F, et al. Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:40.
- Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium. Belgique : 2020. Disponible à : [https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf) (consulté le 2 avril 2020).
- Wang W, He J, Lie P, Huang L, Wu S, Lin Y, Liu X. The definition and risks of Cytokine Release Syndrome-Like in 11 COVID-19-Infected Pneumonia critically ill patients: Disease Characteristics and Retrospective Analysis. *medRxiv* 2020;(February 27, 2020.)
- WHO. Clinical management of COVID-19. 2020a. Disponible à : <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>.
- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected - Interim guidance. 2020b.
- Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004;136(1):95-103.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;

Ye Z, Rochwerg B, Wang Y, Adhikari NK, Murthy S, Lamontagne F, et al. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2020;

Zhang G et Ghosh S. Negative regulation of toll-like receptor-mediated signaling by Tollip. *J Biol Chem* 2002;277(9):7059-65.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3.

Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;

# ANNEXE A

## Stratégie de repérage d'information scientifique

### Bases de données bibliographiques

PubMed	
Date du repérage : 27 mai 2020	
Limites : 2000- ; français, anglais	
#1	COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab]))
#3	#1 OR #2
#4	Coronavirus Infections[majr] OR Severe Acute Respiratory Syndrome[majr]
#5	coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR cov[ti] OR covs[ti] OR sars-cov[ti] OR sars[ti] OR sars1[ti] OR severe acute respiratory syndrome[ti]
#6	viral pneumonia*[tiab] OR viral pulmonary infection*[tiab]
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus[majr]
#9	mers[ti] OR ((middle east[ti] OR middle eastern[ti]) AND respiratory syndrome[ti])
#10	#8 OR #9
#11	#3 OR #7 OR #10
#12	Drug Therapy[sh]
#13	dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR inhibit*[tiab] OR medication*[tiab] OR molcul*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR therap*[tiab] OR therapeutic*[tiab]
#14	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Immunoglobulins[majr]
#15	analgesic*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR arv[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR inhibitor*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR vte[tiab]
#16	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR darunavir[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dextenza[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR etanercept[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab]

	OR ibavyr[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevezara[tiab] OR kineret[tiab] OR lopinavir[tiab] OR marboxil[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR nafamostat[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR prezista[tiab] OR quercetin*[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tremfya[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vitamin C[tiab] OR xofluza[tiab]
#17	Coronavirus Infections/Drug Therapy[majr] OR Viral Pneumonia/Drug Therapy[majr]
#18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
#19	#11 AND #18

<b>Embase (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : 27 mai 2020</b>	
<b>Limites : 2000- ; français, anglais</b>	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab
2	(coronavirus* OR corona virus* OR cov OR covs OR sars-cov OR sars OR sars1 OR severe acute respiratory syndrome).ti
3	(mers OR ((middle east OR middle eastern) AND respiratory syndrome)).ti
4	(viral pneumonia* OR viral pulmonary infection*).ti,ab
5	1 OR 2 OR 3 OR 4
6	(dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR inhibit* OR medication* OR molecul* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR therap* OR therapeutic*).ti,ab
7	(analgesic* OR anti-bacterial* OR anti-bod* OR anti-infecti* OR anti-malarial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR anti-viral* OR antibacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR antiinfecti* OR antimalarial* OR antimicrobial* OR antiretroviral OR arv OR corticosteroid* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR inhibitor* OR ivig OR ivigg OR non-steroid* OR nonsteroid* OR nsaid* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therapeutic* OR vte).ti,ab
8	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc 09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* OR foy 305 OR foy305 OR gamifant OR gilena OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR humax OR hydrochloride OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevezara OR kineret OR lopinavir OR marboxil OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR prezista OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR



	targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tocilizumab OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR xofluza).ti,ab
9	6 OR 7 OR 8
10	5 AND 9

<b>EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database</b>	
<b>Date du repérage : 27 mai 2020</b>	
<b>Limites : 2000- ; français, anglais</b>	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab
2	(coronavirus* OR corona virus* OR cov OR covs OR sars-cov OR sars OR sars1 OR severe acute respiratory syndrome).ti,ab
3	(mers OR ((middle east OR middle eastern) AND respiratory syndrome)).ti,ab
4	(viral pneumonia* OR viral pulmonary infection*).ti,ab
5	1 OR 2 OR 3 OR 4
6	(dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR inhibit* OR medication* OR molecu* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR therap* OR therapeutic*).ti,ab
7	(analgesic* OR anti-bacterial* OR anti-bod* OR anti-infecti* OR anti-malarial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR anti-viral* OR antibacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR antiinfecti* OR antimalarial* OR antimicrobial* OR antiretroviral OR arv OR corticosteroid* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR inhibitor* OR ivig OR ivigg OR non-steroid* OR nonsteroid* OR nsaid* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therapeutic* OR vte).ti,ab
8	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc 09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* OR foy 305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR humax OR hydrochloride OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR lopinavir OR marboxil OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR prezista OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tocilizumab OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR xofluza).ti,ab
9	6 OR 7 OR 8
10	5 AND 9

## ANNEXE B

Tableau B-1 Caractéristiques des études primaires incluses

Auteurs, année, référence		Aouba et coll. , 6 mai 2020 [Aouba <i>et al.</i> , 2020]	Cavalli et coll. 7 mai 2020 [Cavalli <i>et al.</i> , 2020]	Dimopoulos et coll. 11 mai 2020 [Dimopoulos <i>et al.</i> , 2020]	
Journal, plateforme		Ann. Rheum Dis.	Lancet Rheumatol	Cell Host and Microbe	
Pays		France	Italie	Grèce	
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		n.d.	cohorte Anakinra : 17 au 27 mars 2020  cohorte historique contrôle : 10 au 17 mars 2020	Cas consécutifs dans 3 unités de soins intensifs grecs du 21 au 28 mars 2020 et une patiente hospitalisée (hors soins intensifs) au Pays-Bas	
Devis, design et NCT#		Preuve de concept avec série de cas consécutif correspondant aux critères d'inclusion	Cohorte rétrospective  Cette étude fait partie de l'étude COVID-19 Biobank enregistrée sur le site de ClinicalTrials.gov, NCT04318366	Série de cas consécutifs sévèrement atteints de la COVID-19	
N	Total	9	45 (52 incluant les 7 anakinra dose faible)	8	
	Groupe intervention	8 (1 arrêt dû toxicité)	29 dose élevée anakinra par intraveineuse  7 dose faible anakinra sous-cutanée mais médicament cessé faute d'effet sur les marqueurs inflammatoires	7 de la Grèce  1 des Pays-Bas	
	Groupe comparateur	s.o.	16 (soins standards)	s.o.	
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 18 ans</li> <li>- Infection au SARS-CoV-2 confirmée</li> <li>- Hospitalisé mais pas aux soins intensifs</li> <li>- Pneumonie COVID-19 modérée à sévère</li> <li>- à risque de complication</li> <li>- débit d'oxygène de ≤6 L/min</li> <li>- Protéine C réactive (CRP) ≥50 mg/L.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 18 ans</li> <li>- Infection au SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR et radiographie du thorax ou CT scan</li> <li>- Hospitalisé mais non aux soins intensifs mais avec une ventilation non invasive</li> <li>- SDRA modéré à sévère<sup>10</sup> avec une hyperinflammation définie comme un niveau de protéine C réactive C ≥ 100mg/L ou ferritine ≥ 900 ng/ml, ou les deux</li> <li>- avec un traitement standard (défini ci-bas dans comparateur) + assistance respiratoire par ventilation non invasive avec CPAP</li> </ul>	Patients grecs : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 18 ans</li> <li>- Infection sévère au SARS-CoV-2</li> <li>- Mâles</li> <li>- Tous avec comorbidités (maladie coronarienne, HTA)</li> <li>- HScore≥169 (sHLH secondaire)</li> <li>- Hospitalisés aux soins intensifs</li> <li>- Détresse respiratoire aigue</li> <li>- pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>&lt;100</li> <li>- Ventilation mécanique</li> </ul> Patiente des Pays-Bas : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 18 ans</li> <li>- Infection sévère au SARS-CoV-2</li> <li>- Femme</li> <li>- Avec comorbidités (Hospitalisé depuis</li> </ul>	

<sup>10</sup> insuffisance respiratoire avec des infiltrats bilatéraux sur la radiographie du thorax ou CT scan, l'hypoxémie [PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub>] ≤200 mm Hg avec une pression expiratoire finale positive [PEEP] d'au moins 5 cm H<sub>2</sub>O, et aucun signe d'hypertension auriculaire gauche

				14 jours pour 3 <sup>e</sup> cycle de chiomio palliative) - Pas aux soins intensifs - HScore $\geq$ 169 (sHLH secondaire) - Augmentation des besoins en O <sub>2</sub> - Ferritine sérique=: 12,670 ng/ml	
Âge	46-84 ans	Médiane cohorte haute dose anakinra 62 ans (EIQ 55-71)  Médiane cohorte faible dose anakinra 68 ans (EIQ 51-73)  Médiane cohorte historique contrôle 70 ans (EIQ 64-78)	51 à 84 ans		
Homme %	8/9 (89%)	Haute dose anakinra 24/29 (83%)  Faible dose anakinra 5/7(71%)  Contrôle 14/16(88%)	7/8 (88%)		
Comorbidités	Hypertension:3 Obésité:4 Diabète:1 Aucune : 3	<b>Haute dose anakinra</b> Hypertension:15 (52%) Diabète:6(21%) MPOC:1(3%) Maladie coronarienne:3(10%) Maladie rénale chronique:2(7%)  <b>Faible dose anakinra</b> Hypertension:3(43%) Diabète:2(29%) MPOC:1(14%) Maladie coronarienne:1(14%) Maladie rénale chronique: 1(14%)  <b>Contrôle</b> Hypertension:8(50%) Diabète:3(19%) MPOC:2(13%) Maladie coronarienne:2(13%) Maladie rénale chronique : 3(19%)	Hypertension: 7 Diabète: 3 Maladie coronarienne : 4 MPOC : 1 Dyslipidémie : 4 AVC : 2 Cancer métastatique : 1 Hypertrophie bénigne de la prostate : 2		
Critères d'exclusion de l'essai	n.d.	Admis aux soins intensifs pour ventilation mécanique, signes d'infection bactérienne, administration concomitante avec d'autres agents anti-inflammatoires ou de glucocorticoïdes, sujets inscrits en même temps à plusieurs essais cliniques.	n.d.		
Intervention	Anakinra sous-cutanée 100 mg/12 heures du jour (J) 1 au J3, puis à 100 mg/24 heures du J4 au J10.	Anakinra intraveineuse 5 mg/kg deux fois par jour [forte dose] ou 100 mg deux fois par jour en sous-cutanée [faible	7 grecs : 200 mg iv chaque 8h pour 7 jours  1 des Pays-Bas : 300 mg/j iv pour 4 j suivi de 100mg/j pour 5 j		

		dose] jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique <sup>11</sup>		
Comparateur	s.o.	Soins standards :  hydroxychloroquine 200 mg BID + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID	s.o.	
Paramètres d'intérêts	Durée de l'oxygénothérapie Mesuré à J1, J6 et J11 : Débit d'oxygène Score H (risque d'avoir sHLH) Marqueurs inflammatoires (CRP, ferritine) Effets indésirables (transaminase, triglycéride)	Évolution de l'état clinique pendant 21 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, l'admission aux soins intensifs ou le décès, selon la première éventualité Survie Survie sans ventilation mécanique Évolution de la saturation en O2 Variation du taux de CRP (jusqu'au jour 14)	Patients aux soins intensifs ou non : - HScore - Survie à 28 jours Patients aux soins intensifs : - Marqueur de la fonction rénale et hépatique - Marqueurs inflammatoires (CRP, ferritine) - Concentration sérique de Troponine - Concentration de D-dimères - Décompte des neutrophiles et monocytes - Fonction respiratoire (pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) - Corrélation entre le jour depuis le début des symptômes, jusqu'à la ventilation mécanique et la survie au 28 <sup>e</sup> jour. - Besoins en vasopresseurs	
Limites et biais	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biais et limites associées au devis</li> <li>- Absence de comparateur</li> <li>- Faible taille de l'échantillonnage</li> <li>- Durée du suivi relativement courte</li> <li>- Hétérogénéité au niveau des caractéristiques de la population</li> <li>- Faible validité externe (patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biais et limites associées au devis observationnel</li> <li>- Faible taille de l'échantillon</li> <li>- Réalisée dans un seul centre</li> <li>- Durée du suivi relativement courte</li> <li>- Bien que les groupes semblent relativement équilibrés, aucune analyse a été faite pour démontrer si différence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biais et limites associées au devis</li> <li>- Absence de comparateur</li> <li>- Faible taille de l'échantillonnage</li> <li>- Faible validité externe</li> <li>- Hétérogénéité au niveau des caractéristiques des 2 populations (Biais de confusion)</li> <li>- Faible validité interne.</li> </ul>	

<sup>11</sup> 75% de réduction de la CRP et amélioration soutenue de la fonction respiratoire (PaO<sub>2</sub>: FiO<sub>2</sub> > 200 mm Hg) pour au moins 2 jours, ou jusqu'à la mort, une bactériémie ou la survenue d'effets secondaires (p. ex., augmentation de l'aminotransférase hépatique >3x LNS. Chez les patients ayant obtenu un bénéfice clinique soutenu, l'arrêt de l'anakinra à forte dose a été suivi de l'administration d'une faible dose (100 mg BID par voie SC) pendant 3 jours, afin d'éviter d'éventuelles récives inflammatoires

	français d'un seul centre) - Faible validité interne (aucune statistique) - Ne permet pas de conclure sur l'effet d'un traitement à l'anakinra - Biais de confusion lié à l'absence de données sur les autres médicaments administrés	statistiquement significative - Autres traitements à visée thérapeutiques dans les soins standards en plus de l'anakinra. - Utilisation du test log-rank pour l'analyse statistique sur la survie alors que le modèle de Cox aurait été mieux adapté pour prendre en compte les covariables	- Ne permet pas de démontrer l'effet du traitement à l'anakinra car certains sujets ont reçu simultanément d'autres traitements (glucocorticoïdes, hydroxychloroquine, azithromycine, etc) entraînant un biais de confusion	
--	--	---	---	--

Abréviations : sc ; sous-cutané : CRP : protéine c réactive :iv : intraveuseuse : J : jour : L ; litre : mg ; milligramme : min ; minute : n.d. ;non disponible : nss : non statistiquement significatif : O2 : oxygène : sHLH : hémophagocytose lympho-histiocytaire :s.o. ; sans objet : ss : statistiquement significatif

Tableau B-2 Résultats des études sur les paramètres cliniques d'intérêt

Auteur, année, journal (pays)	Type d'étude et design	Début de l'étude et fin du suivi	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
							Paramètres d'intérêts (AST, troponine et PCT exclus)	Résultats intervention	Résultats comparateur	p	Mesure statistique de l'ampleur de l'effet		Direction de l'effet ( $\Phi$ ↑ ↓)
Dimopoulos et coll. 11 mai 2020  Cell Host and Microbe (Grèce)	Série de cas consécutifs	21 mars- ? (28 jours)	8	Adultes sévèrement atteints de la COVID-19 avec comorbidités (maladie coronarienne, HTA), HScore $\geq$ 169 (sHLH), détresse respiratoire aiguë pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <100  - 7 Hospitalisés aux soins intensifs avec ventilation mécanique - et 1 hospitalisé hors soins intensif	7 patients grecs : 200 mg iv chaque 8h pour 7 jours  1 patiente des Pays-Bas : 300 mg/j iv pour 4 j suivi de 100mg/j pour 5 j	s.o.	<i>Patients aux soins intensifs ou non :</i>					Réponse favorable au niveau de la fonction respiratoire chez des patients traités au anakinra avec la COVID-19 et un sHLH déterminé par le score H .	
							Score H (diminution)	8/8 (100%)		n.d.	s.o.		↓ en faveur
							Survie à 28 jours	5/8 (63%)	s.o.	n.d.	s.o.		↑ en faveur vs étude précédente avec 33% survie pour patients avec HLH secondaire
							<i>Patients aux soins intensifs :</i>					À la fin du traitement les patients en soins intensifs avaient moins besoin de vasopresseurs, leurs fonctions respiratoires étaient améliorées de façon significative et leurs Score H avaient diminué significativement. Bien que trois patients soient décédés, la mortalité était inférieure à une série historique de patients atteints de sHLH avec septicémie. Ces données suggèrent que l'administration d'Anakinra peut être bénéfique pour le traitement de patients atteints de COVID-19 sévère et de sHLH tel que déterminé par le Score H. Ces résultats soutiennent la nécessité de réaliser des études cliniques pour valider ce concept	
							Neutrophiles (mm <sup>3</sup> ) (évolution sur 9 jours)	6/7 (86%)		0.063	n.d.		↓ en faveur
							Monocytes (mm <sup>3</sup> ) (évolution sur 9 jours)	2/7 (29%)		0.398	n.d.		↓ en faveur
							CRP (mg/l) (évolution jour 1, 3, 5, 7, 9)	6/7 (86%)		0.176	n.d.		↓ en faveur
							Ferritine (ng/ml) (différence entre jour 1 et 7)	6/7 (86%)		0.237	n.d.		↓ en faveur
							D-dimères (µg/ml) (différence entre jour 1 et 7)	5/7 (71%)		0.735	n.d.		↓ en faveur
							Amélioration de la fonction respiratoire (évolution sur 9 jours [% changement]) :	5/7 (71%)		0.047	n.d.		↑ en faveur
							Ratio pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg) à la fin du tx						
							Ratio pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg) 2 jours post-tx	7/7 (100%)		n.d.	15 à 117%		↑ en faveur
							Score H (diminution)	7/7 (100%)		0.042	n.d.		↓ en faveur
							Corrélation entre le jour du début des symptômes jusqu'à la ventilation mécanique et la survie au 28 <sup>e</sup> jour.			0.666	Coefficient de Spearman r <sub>s</sub> : 0.201		$\Phi$
							Réduction du besoin en vasopresseurs	6/7 (86%)		n.d.	s.o.		↓ en faveur mais aucune analyse statistique
					↑ en faveur vs étude précédente avec 33%								

Abréviations : CRP : protéine c réactive ; HTA : hypertension artérielle ; J : jour ; L : litre ; mg ; milligramme ; min ; minute ; n.d. ; non disponible ; nss : non statistiquement significatif ; O2 : oxygène ; sHLH : hémophagocytose lympho-histiocytaire ; s.o. ; sans objet ; ss : statistiquement significatif

Auteur, année, journal (pays)	Type d'étude et design	Début de l'étude et fin du suivi	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Résultats rapportés						Conclusions des auteurs	
							Paramètres d'intérêts		Résultats intervention (haute dose)	Résultats comparateur	p	Mesure statistique de l'ampleur de l'effet		Direction de l'effet de l'intervention (Φ ↑ ↓)
Cavalli et coll. 7 mai 2020 Lancet Rheumatol (Italie)	Cohorte rétrospective, comparative (3 comparaisons)	17mars, fin enrôlement 27 mars	52	Patients ≥ 18 ans infection au SARS-CoV-2 confirmée hospitalisés avec ARDS modéré à sévère (PaO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub> ≤200 mmHg) et signes d'hyperinflammation (Protéine C réactive≥100mg/L et/ou Ferritine≥900 ng/mL)	N=29 (haute dose 5 mg/kg BID sur 1h anakinra i.v. en plus du traitement standard)	Cohorte historique avec soins standard N=16	Taux de sujets avec amélioration des fonctions respiratoires à 21 jrs		21/29 (72%)	8/16 (50%)	n.d	s.o.	↑ en faveur mais aucune analyse statistique	L'administration de l'anakinra intraveineuse à forte dose atténuée l'inflammation systémique et a amélioré progressivement la fonction respiratoire chez les patients COVID-19 avec un SDRA modéré à sévère et une hyperinflammation. Cet effet a permis de repousser ou d'éviter l'intubation chez la plupart des patients. Le traitement a été bien toléré et l'arrêt n'a pas été suivi par une résurgence de l'inflammation systémique ou de la dysfonction respiratoire. L'anakinra intraveineux à forte dose a montré des effets incrémenteux par rapport à l'administration sous-cutanée sur les concentrations de protéine C-réactive.
							Taux des sujets avec oxygénothérapie à 21jrs	Φ besoin	3/29 (10%)	0/16 (0%)	n.d	s.o.	Tendance en faveur mais aucune analyse statistique	
								O2 faible débit	3/29(10%)	1/16(6%)	n.d	s.o.	Φ	
								Sevrage CPAP	2/29(7%)	0/16 (0%)	n.d	s.o.	Φ	
								Ventilation mécanique	5/29 (17%)	1/16(6%)	n.d	s.o.	↑ en défaveur mais aucune analyse statistique	
							Congé de l'hôpital à 21jrs		13/29(45%)	7/16 (44%)	n.d	s.o.	Φ	
							Taux de décès à 21 jrs		3/29(10%)	7/16(44%)	n.d	s.o.	↓ en faveur mais aucune analyse statistique	
							Survie à 21jrs (n)	J0	29/29 (100%)	16/16 (100%)	0,009	RRI 0,2 ; IC95% 0,04-0,63	↑ SS en faveur	
								J7	27/29 (93%)	12/16 (75%)				
								J14	26/29 (90%)	9/16 (56%)				
								J21	26/29 (90%)	9/16 (56%)				
							Survie sans ventilation mécanique à 21 jrs (n)	J0	29/29 (100%)	16/16 (100%)	0,15	RRI 0,5 ; IC95% 0,16-1,30	↑ NSS en faveur	
								J7	22/29(76%)	11/16(69%)				
J14	21/29 (72%)	8/16 (50%)												
J21	21/29 (72%)	8/16 (50%)												
Taux de sujets avec des effets indésirables (EI) à 21jrs	généralités	7/29 (24%) ont arrêté l'anakinra après durée médiane de traitement de 9jr [EIQ 8-10] dû EI	s.o.	n.d.	s.o.	Φ								
	Bactériémie	4/29 (14%)	2/16(13%)											
	Élévation enzyme hépatique	3/29(10%)	5/16(31%)											

Abréviations : CRP : protéine c réactive : EI : effet indésirable : EIQ : écart interquartile : J : jour : L : litre : mg ; milligramme : min ; minute : n.d. ;non disponible : nss : non statistiquement significatif : O2 : oxygène : sHLH : hémophagocytose lympho-histiocytaire :s.o. ; sans objet : ss : statistiquement significatif

Auteur, année, journal (pays)	Type d'étude et design	Début de l'étude et fin du suivi	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs		
							Paramètres d'intérêts	Résultats intervention	Résultats comparateur	p	Mesure statistique de l'ampleur de l'effet		Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Aouba coll. 6 mai 2020 Ann. Rheum Dis. (France)	Série de cas consécutifs	n.d.	9	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 18 ans</li> <li>- Infection au SARS-CoV-2 confirmée</li> <li>- Hospitalisé mais pas aux soins intensifs</li> <li>- Pneumonie COVID-19 modérée à sévère</li> <li>- à risque de complication</li> <li>- débit d'oxygène de ≤6 L/min</li> <li>- Protéine C réactive C ≥50 mg/L.</li> </ul>	Anakinra sous-cutanée 100 mg/12 heures du jour (J) 1 au J3, puis à 100 mg/24 heures du J4 au J10.	s.o.	Durée de l'oxygénothérapie Mediane (extrêmes)		4.5 (2-12)	s.o.	s.o.	s.o.	↓ en faveur	<p>Dans cette étude, l'utilisation de l'anakinra a été sécuritaire. Une légère augmentation transitoire des taux des transaminases et de triglycérides ne devrait pas être une préoccupation majeure et pourrait également refléter des manifestations subcliniques d'un sHLH secondaire à la COVID-19 même si les scores H étaient modérés chez les sujets.</p> <p>En agissant en amont de l'activation de l'inflammasome, l'anakinra devrait bloquer le syndrome de libération des cytokines, même si les niveaux de CRP n'ont pas diminué de manière aussi spectaculaire que ce qui est observé dans les maladies auto-inflammatoires</p> <p>Ces résultats préliminaires soutiennent la nécessité de réaliser des études cliniques prospective contrôlées pour valider ce concept.</p>
							Débit d'oxygène (L/min)	J1	3 (1-6)	s.o.	n.d.	n.d.	↓ en faveur	
								J6	0(0-6)					
								J11	0 (0-2)					
							Score H	J1	96 (33-151)	s.o.	n.d.	n.d.	↓ en faveur	
								J6	63(63-97)					
								J11	62,5(44-113)					
							CRP mg/l (ref 0-5)	J1	177(83-282)	s.o.	n.d.	n.d.	↓ en faveur	
								J6	19,5(11-65)					
								J11	4,5(1-16)					
							Ferritine ug/l (ref 15-300)	J1	1654(961-4563)	s.o.	n.d.	n.d.	↓ en faveur	
								J6	1527,5(611-2613)					
J11	905(310-1338)													
Toxicité- niveau de triglycérider	J1	1,7 (1,1-4,0)	s.o.	n.d.	n.d.	↑ en défaveur								
	J6	2,4 (1,6-3,7)												
	J11	3,5 (1,6-7)												
Toxicity-niveau de transaminase	J1	n.d.	s.o.	n.d.	n.d.	s.o.								
	J6	n.d.												
	J11	n.d.												

Abréviations : CRP : protéine c réactive ; J : jour ; L ; litre ; mg ; milligramme ; min ; minute ; n.d. ; non disponible ; nss : non statistiquement significatif ; O2 : oxygène ; sHLH : hémophagocytose lympho-histiocytaire ; s.o. ; sans objet ; ss : statistiquement significatif



Tableau B-3 Appréciation de la preuve scientifique

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>ANAKINRA – AMÉLIORATION DE LA FONCTION RESPIRATOIRE</b>					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une petite étude de cohorte rétrospective comparative de 45 sujets et deux séries de cas totalisant ensemble 17 sujets, suggère que l'usage de l'anakinra, en complément aux soins standards, pourrait améliorer la fonction respiratoire des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave ou critique (SDRA modéré à sévère) et présentent une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive.					
Patients atteints de COVID-19 avec troubles respiratoires modérés à sévères hospitalisés	Quantité d'études : 3	Très faible	Modéré	Faible basé sur l'étude de cohorte 72% contre 50% avec une différence statistiquement significative mais l'ampleur de l'effet clinique est difficile à apprécier	Faible (Hétérogénéité de la population, soins standards reçus, posologie, voie d'administration et durée de traitement variable, contexte clinique, Grèce, Italie, France)
	Devis : Cohorte retrospective/Séries de cas N total = 62				
	Biais/limites : Élevé (population hétérogène, durée de traitement variable, suivi de courte durée, petit N, absence de comparateur [2 séries de cas] et de tests statistiques appropriés[1 série de cas, cohorte])				
	Précision et puissance : Cohorte rétrospective : groupe comparateur historique très petit (inadéquat) et aucune statistique Séries de cas : absence de groupe comparateur (non applicable) et statistique pour 1/2				
<b>ANAKINRA – SURVIE/ MORTALITÉ</b>					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une petite étude de cohorte rétrospective comparative de 45 sujets, suggère que l'usage de l'anakinra, en complément aux soins standards (comprenant des antiviraux et l'hydroxychloroquine), pourrait améliorer la survie des patients COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave ou critique (SDRA modéré à sévère) et présentent une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive.					
Patients atteints de COVID-19 avec troubles respiratoires modérés à sévères hospitalisés et présentant une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive.	Quantité d'études : 1	Très faible	non applicable	Modéré (différence statistiquement significative (ss) taux de survie de 34% en faveur anakinra mais non ss pour la survie sans ventilation mécanique (différence de 22%))	Faible (contexte clinique, soins standards reçus, Italie)
	Devis : Cohorte retrospective N total = 45				
	Biais/limites : Élevé (population soins standards, suivi de courte durée, petit N, et tests statistiques ne tenant pas compte de l'influence de covariables)				
	Précision et puissance : Cohorte rétrospective : groupe comparateur historique très petit (inadéquat) et choix du test statistique remis en question. Un modèle de Cox plutôt que le test log-Rank aurait été plus adéquat pour la prise en compte de l'influence de facteurs confondants tel que l'âge ou les comorbidités qui pourraient avoir influencé la survie.				
<b>ANAKINRA – INNOCUITÉ</b>					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une petite étude de cohorte rétrospective comparative de 45 sujets et deux séries de cas totalisant 17 sujets, suggère que l'anakinra utilisé pendant moins de 21 jours semble sécuritaire chez des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave ou critique (SDRA modéré à sévère) et présentent une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive.					
Patients atteints de COVID-19	Quantité d'études : 3	Très faible	Faible	Faible	Faible (Hétérogénéité de la population, soins standards reçus,
	Cohorte retrospective/Série de cas N total = 62				

2020-06-08 07:52

<p>avec troubles respiratoires modérés à sévères hospitalisés et présentant une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive.</p>	<p>Biais/limites : Élevé (population hétérogène, durée de traitement variable, suivi de courte durée, petit N, absence de comparateur [2 séries de cas] et de tests statistiques appropriés[1 série de cas, cohorte])</p> <p>Précision et puissance : Manque de puissance pour ce paramètre Cohorte rétrospective : groupe comparateur historique très petit (inadéquat) Série de cas : non applicable</p>				<p>posologie, voie d'administration et durée de traitement variable, autres médicaments administrés, contexte clinique, Grèce, Italie, France)</p>	
---	--	--	--	--	--	--

## ANNEXE C

Tableau C-1 Guides cliniques des autorités internationales

JURIDICTIONS	ANAKINRA OU AUTRES BIOTHÉRAPIES CIBLANT LA VOIE DE L'IL-1
<b>Chine</b> [Qu <i>et al.</i> , 2020]	Aucune mention
<b>Chine</b> [China National Health Commission, 2020]	Aucune mention
<b>Chine</b> [Jin <i>et al.</i> , 2020]	Aucune mention
<b>Corée du sud</b> [Kim <i>et al.</i> , 2020]	Aucune mention
<b>Corée du sud</b> [Sung-sun, 2020]	Aucune mention
<b>Iran</b>	Aucune mention
<b>Inde</b> [Kapoor <i>et al.</i> , 2020]	s.o. car sur hydroxychloroquine
<b>Italie</b> [Bassetti <i>et al.</i> , 2020]	In the absence of clinical studies, we suggest that also other immunosuppressive and/or immunomodulatory therapies (e.g., anakinra, Janus kinase family enzyme inhibitors) should be preferentially administered within RCT.
<b>Italie</b> [Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020]	Aucune mention
<b>France</b> [Haut Conseil de la santé publique, 2020]	Les immunomodulateurs sont réservés aux essais cliniques.
<b>Belgique</b> [Van Ierssel <i>et al.</i> , 2020]	Dans certains guides cliniques chinois, italien et belge, l'expérience suggère un effet favorable pour les patients les plus critiques souffrant de syndrome de libération de cytokines. Ce médicament pourrait être considéré sur une base individuelle chez le patient avec une inflammation persistante (IL-6, CRP, D-dimères et ferritine élevés) et ARDS nécessitant une ventilation mécanique sans signe de surinfection bactérienne ou septicémie.
<b>Allemagne</b> [Kluge <i>et al.</i> , 2020]	Aucune mention
<b>UK</b> [BMJ Best practice, 2020]	Aucune mention
<b>UK-NICE</b>	Aucune mention, seule une revue de la littérature a été faite

[NICE, 2020]	
<b>Pologne</b> [Flisiak <i>et al.</i> , 2020]	Aucune mention
<b>États-Unis</b> [CDC, 2020]	There are insufficient data to recommend either for or against the use of <b>interleukin-1 (IL-1)</b> inhibitors, such as <b>anakinra</b> , for the treatment of COVID-19 ( <b>AIII</b> ).
<b>États-Unis</b> [ASHP, 2020]	Aucune étude clinique n'a été publiée supportant l'efficacité et l'innocuité de l'anakinra dans cette indication donc, aucune donnée ne supporte son utilisation.  Une étude clinique en cours suggère une dose de 100 mg IV q6h (400 mg/jour) pour 15 jours (NCT04324021) .
<b>États-Unis-IDSA</b> [IDSA, 2020]	Aucune mention
<b>États-Unis-NIH</b> [NIH, 2020]	There are insufficient clinical data to recommend either for or against the use of the following agents for the treatment of COVID-19 ( <b>AIII</b> ):  Interleukin-1 inhibitors (e.g., anakinra)
<b>Amérique du Nord</b> [Chiotos <i>et al.</i> , 2020]	Aucune mention
<b>Canada</b>  (Prise en charge clinique des patients atteints d'une forme grave de la COVID-19-Lignes directrices provisoires) <sup>12</sup>	Aucune mention
<b>OMS</b> [WHO, 2020a]	We recommend that the following drugs not be administered as treatment or prophylaxis for COVID-19, outside of the context of clinical trials: Immunomodulators, including but not limited to: Tocilizumab Interferon-β-1a
<b>Espagne</b>  (Société espagnole de pharmacie hospitalière)	Aucune mention
<b>Australie</b>  [Australian and New Zealand Intensive Care Society, 2020]	Aucune mention
<b>International</b> [Ye <i>et al.</i> , 2020]	Aucune mention

<sup>12</sup> <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html> (site web consulté le 25 mai 2020)

## ANNEXE D

### Liste des experts ayant collaboré avec l'INESSS lors des consultations

- Dr Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal
- Dr Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
- Dre Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal
- Dre Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal
- M. Luc Bergeron, B.pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale
- Dr Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale
- Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-Hôtel-Dieu, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale
- Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal
- Mme Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal
- Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, directeur de la clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal
- Dr David Claveau MD, FRCPC, urgentologue-intensiviste, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec
- Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
- Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches
- M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal
- Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches
- Mme Mélanie Gilbert, B. pharm., M.Sc., pharmacienne, CHUS, CIUSSS de l'Estrie
- Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologiste, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
- Dr Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal
- Dr Elie Haddad MD, PhD., FRCPC, immunologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal
- Dre Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

2020-06-08 07:52

Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent

Dre Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Mme Lyne Labreque, PhD, biochimiste, Centre universitaire de l'Université de Montréal, CIUSSS du centre-sud-de-l'Île-de-Montréal (uniquement pour les analyses de laboratoire).

Mme Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal

Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dre Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec

Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Anton Mak MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

M. Christopher Marquis, B. pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Dre Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal, CIUSSS du centre-sud-de-l'Île-de-Montréal

Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dre Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Dre Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal.

Dr Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, président de l'association des microbiologistes-infectiologues du Québec

*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563  
[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

