

Le 6 juillet 2021

Communiqué de presse

Confirmation des résultats prometteurs de l'essai CORIMUNO-TOCI-1 montrant une amélioration de la survie des patients atteints de pneumonie COVID-19 modérée à sévère

Un article publié dans le JAMA Internal Medicine et une méta-analyse de l'OMS de 27 essais contrôlés confirment les résultats initiaux prometteurs de l'essai CORIMUNO-TOCI-1, indiquant une amélioration du pronostic des patients avec pneumonie COVID moyenne ou sévère. Cet essai a été conduit par la collaboration de recherche académique COVID-19 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris/Université Paris-Saclay/Université de Paris/INSERM-REACTing. Ils révèlent l'efficacité clinique du tocilizumab, un anticorps monoclonal qui bloque le récepteur de la cytokine interleukine-6 (IL-6) et qui est utilisé notamment dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Les résultats à 90 jours de l'essai CORIMUNO-TOCI-1 publiés le 24 mai 2021 dans la revue [JAMA Internal Medicine](#) montrent une amélioration de la survie des patients atteints de pneumonie COVID-19 modérée à sévère avec le tocilizumab chez les patients très inflammatoires.

Chez certains patients avec pneumonie COVID-19, un état hyper-inflammatoire d'origine immunologique contribue à l'insuffisance respiratoire aiguë et au décès. La plateforme CORIMUNO-19 a été rapidement mise en place en mars 2020 pour permettre de tester l'efficacité et la tolérance de divers médicaments immuno-modulateurs chez les patients adultes avec pneumonie COVID-19 modérée, sévère ou critique, grâce à une série d'essais randomisés contrôlés multicentriques, qui ont débuté le 27 mars 2020 et qui se poursuivent actuellement.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal qui bloque le récepteur de la cytokine interleukine-6 (IL-6).

L'essai randomisé CORIMUNO-TOCI-1 ayant comparé le tocilizumab au traitement usuel, publié le 20 octobre 2020 dans la revue [JAMA Internal Medicine](#) avec un recul de 28 jours, a démontré que le tocilizumab avait 95% de chances de diminuer le besoin de ventilation (mécanique ou non invasive) et le décès à J+14 (Hazard ratio (HR)=0.58 (0.33-1.00)), mais ne diminuait pas la mortalité à J+28 (11% et 12%, respectivement de mortalité dans le groupe traité).

Les nouveaux résultats d'actualisation de cette étude publiés le 24 mai 2021 dans la même revue [JAMA Internal Medicine](#) concernent la survie à plus long terme (J+90) et en fonction de l'état inflammatoire du patient, en particulier selon un seuil de la protéine C réactive (CRP) (150 mg/L) à l'initiation du traitement.

La mortalité à J+90, critère secondaire de l'essai, est numériquement mais non significativement plus faible dans le groupe traité (11% vs. 18% ; HR=0.64 [0.25-1.65]). Une analyse *post-hoc* montre une interaction entre survie et taux de CRP avec, dans le groupe de patients dont la CRP est supérieure à 150 mg/L, une réduction de mortalité avec le tocilizumab (9% versus 35% ; HR=0.18 [0.04 to 0.89]). Chez les patients dont la CRP est inférieure ou égale à 150, la mortalité est très faible dans les deux groupes de traitement.

Ces résultats obtenus sur des critères secondaires et en analyse post-hoc devaient être confirmés par des études complémentaires et une méta-analyse de l'ensemble des essais contrôlés. C'est ce qui a été fait par un groupe de chercheurs de l'OMS.

Une méta-analyse de l'OMS de 27 essais contrôlés ayant évalué les inhibiteurs de l'IL-6 chez des patients hospitalisés pour pneumonie COVID-19 confirme un bénéfice de ces médicaments sur la survie. Elle a été [publiée dans le JAMA le 6 juillet 2021](#).

Une méta-analyse a été réalisée par l'OMS sur l'ensemble des essais randomisés ayant évalué les inhibiteurs de l'IL-6 ou de son récepteur chez des patients hospitalisés pour une pneumonie COVID-19 nécessitant de l'oxygène ou une ventilation non invasive ou mécanique.

Dans cette méta-analyse de 27 essais randomisés (dont 4 essais de la plateforme CORIMUNO) ayant inclus 11 112 patients dont 2 565 sont décédés, la mortalité à 28 jours et la progression vers une ventilation mécanique invasive ou le décès étaient plus faibles chez les patients ayant reçu des antagonistes de l'interleukine-6 par rapport à ceux ayant reçu les soins usuels ou un placebo (OR=0.86 [95% CI, 0.79-0.95]; P=0.03 et OR=0.77 (95% CI, 0.70-0.85, P<0.001) respectivement).

Pour les 19 essais ayant évalué l'effet du tocilizumab, l'effet sur la mortalité à 28 jours et la progression vers une ventilation mécanique invasive ou le décès était respectivement de 0.83 (95% CI, 0.74-0.92; P < 0.001 et 0.74 (95% CI, 0.66-0.82).

Dans cette méta-analyse, le tocilizumab n'a pas entraîné plus d'infections secondaires que le traitement usuel.

Au total, ces deux articles confirment les résultats initiaux prometteurs des essais CORIMUNO-TOCI-1 et RECOVERY.

Le protocole CORIMUNO-TOCIDEX qui compare la dexaméthasone seule à l'association de la dexaméthasone au tocilizumab et qui a inclus plus de 450 patients tente actuellement de répondre à l'importante question suivante : « les inhibiteurs du récepteur de l'IL-6 doivent-ils remplacer le traitement standard de ces patients qui est maintenant devenu la corticothérapie où y être ajoutés ? ».

L'OMS doit proposer prochainement des recommandations au sujet de l'utilisation du tocilizumab dans les différents sous-groupes de patients hospitalisés pour une pneumonie COVID-19. La FDA a annoncé le 24 juin 2021 une autorisation d'urgence d'utilisation du tocilizumab dans les pneumopathies sévères à coronavirus.

- Investigateur coordinateur : Pr O. Hermine, Hôpital Necker, AP-HP, Imagine Institute, INSERM U1163, Université de Paris
- Co Investigateur coordinateur : Pr X. Mariette, Hôpital Bicêtre, AP-HP, INSERM U1184, Université Paris-Saclay

- Directeur scientifique : Dr P.L. Tharaux, Paris Centre de Recherche Cardiovasculaire (PARCC), INSERM U970, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Université de Paris.
- Conception et coordination de la plateforme d'essais CORIMUNO : Pr P. Ravaud, Center for Clinical Epidemiology, Hôpital Hôtel Dieu, AP-HP, CRESS, INSERM U1153, Université de Paris
- Statisticien : Dr R. Porcher, Center for Clinical Epidemiology, Hôpital Hôtel Dieu, AP-HP, CRESS, INSERM U1153, Université de Paris
- Monitoring et data management : Pr M. Resche-Rigon (Clinical Trial Unit, Hôpital Saint Louis, AP-HP), CRESS, INSERM U1153, Université de Paris.
- Organisation de la collection des données : Pr M Dougados, Hôpital Cochin, AP-HP, CRESS, INSERM U1153, Université de Paris

La plateforme d'essais cliniques CORIMUNO-19 est promue et financée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, et soutenue par l'Inserm via son consortium REACTing (intégré dans l'ANRS Maladies Infectieuses Emergentes depuis janvier 2021).

L'essai a reçu un financement du Programme Hospitalier de Recherche Clinique du Ministère de la Santé, un financement d'amorçage de l'Inserm par le biais du consortium REACTing/INSERM via la Fondation pour la Recherche Médicale, Paris, France, et un financement de la Fondation AP-HP pour la recherche, Paris, France. Le tocilizumab ainsi que 4000 kits de dosage Elecsys d'interleukine 6 ont été fournis sans conditions par le laboratoire Roche, qui n'a été impliqué ni dans la conception de l'essai, la collection des données, l'analyse, l'interprétation, l'écriture du manuscrit ni dans la gouvernance de l'essai.

A propos de l'Inserm : L'Inserm est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche. Dédié à la recherche biologique médicale et à la santé humaine, il se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient. Sur la scène internationale, il est le partenaire des plus grandes institutions engagées dans les défis et progrès scientifiques de ces domaines.

À propos d'Université de Paris : Université de recherche intensive pluridisciplinaire, Université de Paris se hisse au niveau des établissements français et internationaux les plus prestigieux grâce à sa recherche de très haut niveau, ses formations supérieures d'excellence, son soutien à l'innovation et sa participation active à la construction de l'espace européen de la recherche et de la formation. Université de Paris compte 63 000 étudiants, 7 500 enseignants-chercheurs et chercheurs, 21 écoles doctorales et 126 laboratoires de recherche. [Visiter u-paris.fr](http://visiter.u-paris.fr)

À propos d'Université Paris-Saclay : L'Université Paris-Saclay regroupe dix composantes universitaires, quatre grandes écoles, l'Institut des Hautes Etudes Scientifiques, deux universités membres associées et des laboratoires partagés avec de grands organismes de recherches. Composée de 48 000 étudiants, 8 100 enseignants-chercheurs et 8 500 personnels techniques et administratifs, elle propose une offre de formations complète et variée de la Licence au Doctorat, ainsi que des diplômes d'ingénieurs, reconnus de qualité grâce à la réputation et à l'engagement de son corps enseignant. Située au sud de Paris, sur un vaste territoire (de Paris à Orsay, en passant par Évry et Versailles), l'Université Paris-Saclay bénéficie d'une position géographique et socio-

économique stratégique que sa visibilité internationale contribue à renforcer. Université de pointe, à dominante scientifique et fortement reconnue en mathématique et en physique et également dans les domaines des sciences biologiques et médicales, de l'agriculture, de l'ingénierie, en lien avec des sciences humaines et sociales fortement soutenues, l'Université Paris-Saclay opère dans un environnement naturel classé, proche de Paris, et au cœur d'un tissu économique dynamique.

A propos de l'AP-HP : Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 39 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université de Paris ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université de Paris ; AP-HP. Université Paris Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Etroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte trois instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (ICM, ICAN, IMAGINE) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 650 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année près de 9000 publications scientifiques et plus de 4000 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a obtenu en 2020 le label Institut Carnot, qui récompense la qualité de la recherche partenariale : le Carnot@AP-HP propose aux acteurs industriels des solutions en recherche appliquée et clinique dans le domaine de la santé. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP pour la Recherche afin de soutenir la recherche biomédicale et en santé menée dans l'ensemble de ses hôpitaux. <http://www.aphp.fr>