



Open Access Full Text Article

CASE SERIES

First use of Tocilizumab in the severe form of COVID-19 during the first wave: Clinical case and review of the literature

Première utilisation du Tocilizumab dans la forme sévère de la COVID-19 au cours de la première vague: Cas Clinique et revue de la littérature

Abasse Moussa Ounteini^{1,2}, Etienne Devin¹, Anas Mehdaoui¹, Habeeb Mahmoud¹

¹: Service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique, Hôpital d'Eure-Seine, 27015 Évreux cedex, France

²: Service de Pneumologie, Hôpital National de Niamey, Niger

ABSTRACT

The immunomodulatory tocilizumab blocking the activity of interleukin-6 can be used in severe forms of SARS-Cov 2 infection. We report the use of tocilizumab in two patients with a severe form of COVID-19 in the Pneumology department with favorable evolution, thus avoiding the transfer of these patients to intensive care and mechanical ventilation. The optimal use of tocilizumab in patients well selected according to the predictive criteria of good response sometimes makes it possible to avoid mechanical ventilation with favorable outcome.

KEYWORDS: Tocilizumab; Interleukin-6; Severe COVID-19 form; Mortality

RÉSUMÉ

Le tocilizumab immunomodulateur bloquant l'activité de l'interleukine-6 peut être utilisé dans les formes sévères de l'Infection à SARS-Cov 2. Nous rapportons l'utilisation du tocilizumab chez deux patients ayant une forme sévère de la COVID-19 dans le service de Pneumologie avec évolution favorable évitant ainsi le transfert de ces patients en réanimation et la ventilation mécanique. L'utilisation optimale du tocilizumab chez des patients bien sélectionnés selon les critères prédictifs de bonne réponse permet parfois d'éviter la ventilation mécanique avec évolution favorable.

MOTS CLÉS: Tocilizumab; Interleukine-6; Forme sévère COVID-19; Mortalité

Corresponding author:

MOUSSA OUNTEINI Abasse

Rue Léon-Schwartzberg, 27015 Évreux cedex, France

E-mail: hassaned2018@outlook.fr

INTRODUCTION

Le tocilizumab est un immunomodulateur qui bloque l'activité de l'interleukine-6 (IL-6) [1]. L'infection à SARS-Cov 2 sévère entraîne une perturbation immunitaire importante avec une élévation des cytokines pro-inflammatoires dont IL-6. Le tocilizumab est utilisé dans ces formes sévères d'Infection à SARS-Cov 2 pour bloquer cette inflammation sévère. L'utilisation rationnelle du tocilizumab permet d'éviter parfois la ventilation mécanique en réanimation qui est très invasive [2]. Nous rapportons deux cas cliniques d'infection sévère à SARS-Cov 2 mis sous Tocilizumab dans le service de Pneumologie avec évolution favorable.

RAPPORT DE CAS

Observation N°1

Patient de 59 ans, aux antécédents d'appendicectomie, tabagisme à 45 paquets-année sevré il y a 15 ans qui avait présenté vers le 15 mars 2020 par une asthénie, une toux sèche, une agueusie d'aggravation progressive avec apparition d'une dyspnée rapidement progressive. Le patient consultât aux urgences le 29/03/2020 à J12 du début des symptômes ou une TDM thoracique objectiva des plages de verre dépoli multifocale, asymétrique avec crazy paving de siège périphérique sous pleural, non systématisée très étendue > 50% mais surtout du poumon droit mais < 70% des deux poumons; sur le plan biologique : hémoculture stérile, GB=10120, PNN=8800, D Dimères= >4000 ng/ml, CRP=117,2 mg, fibrinogène=7,78 g/l, ferritine=7117 ng/ml, LDH= 497 UI/l, procalcitonine=1,11 µg/l, triglycérides=2,90 mmol/l, le reste du bilan biologique (CPK, TP, TCA, glycémie, bilans rénale et hépatique complet, ionogramme sanguin, calcémie, magnésémie, protidémie, albuminémie, troponine, BNP) était normal, PaO₂= 51,7 mmHg à la gazométrie artérielle sous 3 litres d'oxygène. La PCR SARS Cov-2 du 30 mars 2020 était positive et le patient fut transféré dans l'unité COVID-19 du service de Pneumologie et mis sous hydroxychloroquine et azithromycine. L'évolution était marquée à J3 d'hospitalisation par la survenue d'une oxygénodépendance avec PaO₂=51 mmHg à la gazométrie artérielle sous 8 litres d'oxygène. Une angioTDM thoracique fut faite le 3 avril 2020 qui n'objectiva pas d'embolie pulmonaire, mais aggravation de lésions parenchymateuses préexistantes > 75% avec apparition des foyers de condensation alvéolaire diffus bilatéraux et d'épanchement pleural liquidien minime bilatéral. Le patient a été mis sous tocilizumab à la posologie de 8 mg/Kg avec un poids de 76 kg soit 600mg en 2 perfusions de 300mg le 03 et le 05 avril 2020. L'évolution était marquée une amélioration clinique et gazométrique progressive avec sevrage complet en oxygène le 13 avril 2020 et il était sorti le 15 avril 2020 avec RDV dans 4 à 6 mois avec TDM thoracique de contrôle et EFR.

Observation N°2

Patient de 39 ans, aux antécédents de Pneumopathie lobaire moyenne en juin 2019 avec séquelle scanographique, varices du membre inférieur droit, non tabagique sevré il y a 15 ans qui avait présenté vers le 27 mars 2020 par une dyspnée, une altération de l'état général. Le patient consultât aux urgences le 03 avril 2020 à J9 du début des symptômes pour aggravation rapide de sa dyspnée, fièvre à 39,2 degré Celsius, désaturation en oxygène et hypoxémie à 58 mmHg la gazométrie artérielle en air ambiant puis à 73,8 mmHg sous 5 litres d'oxygène par minute. La TDM thoracique du 3 avril 2020 objectiva des condensations et des plages en verre dépoli diffuses bilatérales de siège périphérique sous pleural et péri-bronchovasculaire, non systématisées multifocale et asymétrique avec atteinte sévère > 50% mais < 70% des deux poumons. Le patient fut transféré dans l'unité COVID-19 du service de Pneumologie le 04 avril 2020 ou devant l'aggravation de l'oxygénodépendance avec hypoxémie à 31,1 mmHg avec saturation en O₂ à 45,7% à la gazométrie artérielle sous 7 litres d'oxygène par minute, une PCR SARS Cov-2 réalisé était positive, hémoculture négative, thrombopénie= 145000, CRP=82 mg, LDH=412 UI/L, CPK= 319 UI/L, ferritine=1130 ng/ml, fibrinogène=5,69 g/l, myoglobine= 110 µg/l, le reste du bilan biologique (procalcitonine, D Dimères, acide lactique, TP, TCA, glycémie, bilans rénale et hépatique complet, ionogramme sanguin, calcémie, magnésémie, protidémie, albuminémie, triglycérides, lipasémie, amylasémie, troponine, BNP, AgHbs, Ac anti VHC, SRV) était normal. Le patient a été mis le 4 avril sous par hydroxychloroquine et azithromycine. Devant la persistance de l'oxygénodépendance avec une bonne tolérance clinique, le patient a été mis le 7 avril 2020 sous tocilizumab à la posologie de 8 mg/Kg soit 800mg pour un poids de 104 kg en perfusion. L'évolution était favorable sur le plan clinique avec une nette amélioration de son oxygénodépendance permettant un sevrage progressif avec un sevrage définitif le 16 avril 2020 et une amélioration gazométrique avec PaO₂ qui était passé à 73 mmHg le 8 avril 2020 puis à 85,9 mmHg le 10 avril 2020. Le patient n'a présenté aucune complication de l'infection à SRAS COV 2 ou du traitement et il était sorti le 17 avril 2020 avec RDV dans 4 à 6 mois avec TDM thoracique de contrôle et EFR.

DISCUSSION

La COVID-19 est une infection virale récente dont la physiopathologie est complexe. La forme sévère est caractérisée par une inflammation extrêmement sévère : la tempête de cytokines. Dans la forme grave de la COVID-2019, les patients présentent des désordres immunitaires dont une réponse défaillante de l'interféron, suivie par une élévation des cytokines pro-inflammatoires, IL-6 [3]. Des études ont montré que

les niveaux d'IL-6 sont élevés chez les patients atteints de COVID-19. Le tocilizumab est un anticorps monoclonal empêchant l'IL-6 de se lier aux récepteurs de l'IL-6 solubles cellulaires, inhibant ainsi la signalisation médiée par l'IL-6. En effet par cette action, plusieurs études suggèrent l'utilisation du tocilizumab dans COVID-19 atténuer cette tempête cytokinique en association au traitement standard (oxygénothérapie, l'hydroxychloroquine, l'azithromycine et la corticothérapie) [4,5]. Nos patients étaient atteints de forme sévère COVID-19 et présentaient des critères clinique, biologique et imagérique prédictifs de réponse favorable au tocilizumab. En effet tous les patients ne sont pas éligibles à ce traitement et plusieurs études avaient décrits ces critères prédictifs de bonne réponse du tocilizumab dans la COVID-19 [6]. Plusieurs études rapportent une inefficacité ou une discordance de l'effet

du tocilizumab en l'absence de sélection des patients selon ces critères prédictifs [7-9]. L'efficacité du tocilizumab chez des patients bien sélectionnés est rapportée par plusieurs études évitant parfois non seulement le transfert en réanimation, mais aussi la ventilation mécanique avec une réduction de la mortalité [10-12].

CONCLUSION

Le tocilizumab par son action immunomodulateur peut constituer une alternative à la ventilation mécanique chez des patients atteints de forme sévère de la COVID-19. En effet pour ces formes sévères, l'utilisation du tocilizumab associé au traitement standard chez les patients ayant des critères prédictifs de bonne réponse permet d'éviter le transfert en réanimation avec évolution favorable.

CONFLIT D'INTERETS

Aucun.

REFERENCES

1. Sebba, A. Tocilizumab: The first interleukin-6 receptor inhibitor. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2008, 65, 1413-1418.
2. Chen LYC, Hoiland RL, Stukas S, et al. Confronting the controversy: interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J* 2020;56:2003006.
3. Afra K, Luke Y.C. Chen Luke Y.C, et Sweet D. Le tocilizumab pour les patients hospitalisés atteints de la COVID-19. *CMAJ.* 2021;193(26):E1027-E1028.
4. EA Coomes, H. Haghbayan. Interleukine-6 dans COVID-19 : une revue systématique et une méta-analyse. *Rev Med Virol*, 30 (2020) , pp. 1 - 9.
5. Edinoff A.N, Alpaugh E.S, Newgaard O, Wajid, I.; Klapper R.J, Cornett E.M. et al. Tocilizumab for Severe COVID-19 Infection and Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults and Children. *Life* 2023, 13, 889. <https://doi.org/10.3390/life13040889>
6. Schmidt,W.; Pawlak-Bu's, K.; Jó'zwiak, B.; Leszczyński, P. Identification of Clinical Response Predictors of Tocilizumab Treatment in Patients with Severe COVID-19 Based on Single-Center Experience. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 2429.
7. Rosas I.O, Brau N, Waters M, Go Ronaldo C, Malhotra A, Hunter B.D, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA). *eClinicalMedicine* 2022;47: 101409.
8. Minihan B, McAuliffe E, Powell J, Wong S.L, Wilkie K, Murphy C et al. Association between tocilizumab treatment of hyperinflammatory patients with COVID-19 in a critical care setting and elevated incidence of hospital-acquired bacterial and invasive fungal infections. *Journal of Hospital Infection* 126 (2022) 29e36.
9. Richier Q, L. Plaçais L, Lacombe K, Hermine O. COVID-19 : encore une place pour le tocilizumab ? COVID-19: Still a place for tocilizumab?. *La Revue de médecine interne* 42 (2021) 73-78.
10. Adrián Sánchez-Montalváa,b,c,*, Júlia Sellarés-Nadala, Juan Espinosa-Pereiroa,b, Nuria Fernández-Hidalgoa,d, Santiago Pérez-Hoyose, Fernando Salvador et al. Early outcomes in adults hospitalized with severe SARS-CoV-2 infection receiving tocilizumab. *Medicina Clínica* 158 (2022) 509-518.
11. Maraolo, A.E.; Crispo, A.; Piezzo, M.; Di Gennaro, P.; Vitale, M.G.; Mallardo, D.; Ametrano, L.; Celentano, E.; Cuomo, A.; Ascierio, P.A.; et al. The Use of Tocilizumab in Patients with COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Studies. *J. Clin. Med* 2021, 10, 4935.
12. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *PNAS.* 2020;117: 20,10971.