

## [RECHERCHE - CORONAVIRUS]

### Le CHRU de Tours, promoteur de l'étude ANACONDA-COVID-19\*

#### *Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'Anakinra chez des adultes atteints d'un COVID-19 avec aggravation des symptômes respiratoires : essai contrôlé randomisé multicentrique en ouvert*

\* Etude portée par le Dr. Alexandra Audemard-Verger, MD-PhD, Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique - CHRU de Tours

**Alors que le COVID-19 a d'ores et déjà fait plus de 20 000 morts en France, environ 20% des patients hospitalisés atteints nécessitent une admission en réanimation pour bénéficier d'une assistance respiratoire liée à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). A ce jour, aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité dans la prévention ou le traitement de la défaillance respiratoire associée au COVID-19. L'identification d'un traitement représente donc une urgence de santé publique.**

**L'objectif de l'étude ANACONDA-COVID-19, qui vient de débiter, est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un médicament existant l'Anakinra en plus des soins standards optimisés (SSO) comparé aux SSO seuls, chez des patients atteints du COVID-19 présentant une aggravation des symptômes respiratoires et une composante inflammatoire biologique dans un essai contrôlé randomisé multicentrique ouvert. C'est une approche innovante qui cherche à réduire la réponse immunitaire que l'organisme met en place pour se défendre du virus et qui quand elle «s'emballe» est délétère. 240 patient vont être inclus dans cette étude grâce à l'aide de 47 centres en France, publics et privés.**

#### Les objectifs de l'étude ANACONDA-COVID-19

Menée par l'équipe médicale du service de Médecine interne du CHRU de Tours du Professeur François Maillot, cette étude poursuit plusieurs objectifs :

- l'objectif principal est de mesurer l'efficacité de l'Anakinra + SSO comparé aux SSO seuls chez des patients atteints du COVID-19. Le succès du traitement est défini comme un patient vivant sans ventilation mécanique (VM) ni oxygénation corporelle par membrane (ECMO) à J14.

Par ailleurs, d'autres objectifs de l'essai ANACONDA sont également poursuivis :

- 1/ Mesurer de l'Efficacité sur d'autres paramètres cliniques ou biologique de l'Anakinra + SSO comparé aux SSO seuls
- 2/ Comparer la tolérance de l'Anakinra et SSO aux SSO seuls
- 3/ Identifier des facteurs prédictifs d'efficacité de l'Anakinra

#### L'étude ANACONDA-COVID-19

L'analyse de la littérature montre qu'il existe, chez les patients atteints du COVID-19 un « orage cytokinique » lié à la production massive d'interleukines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6) et le « tumor necrosis factor » (TNF- $\alpha$ ). Cette inflammation pulmonaire et systémique sont corrélées à la gravité notamment pulmonaire des patients. Ainsi, de nombreuses études suggèrent que les patients qui développent des formes respiratoires sévères de COVID-19, dont les SDRA, ont une réaction inflammatoire délétère. Une étude chinoise rétrospective portant sur 150 patients atteints de COVID-9 retrouvait une association entre mortalité et des taux initiaux élevés de ferritine et de CRP (C-reactive proteine) : taux moyen de CRP à 126 mg/L chez les patients décédés vs. 34 mg/L chez les atteints survivants. De nombreuses autres études sont concordantes et suggèrent que la mortalité serait liée à une « hyper-inflammation entraînée » par le virus. La CRP, marqueur utilisé en routine, est produite par les hépatocytes sous la régulation des cytokines, en particulier via l'IL-6 and IL1 $\beta$ .

Par conséquent, l'équipe émet l'hypothèse que l'IL1 $\beta$  est une cible thérapeutique potentielle qui *via* sa neutralisation permettrait de limiter le processus inflammatoire et de traiter les patients à risque de développer un SDRA lié au COVID-19. L'Anakinra est un antagoniste des récepteurs de l'IL-1, qui se lie spécifiquement au récepteurs IL-1R. Depuis plus de 10 ans, l'Anakinra est utilisé au cours de la polyarthrite rhumatoïde et des maladies auto-inflammatoires. Sa tolérance est bonne dans ces indications avec des doses utilisées jusqu'à 400 mg par jour dans une population pédiatrique et adulte. Si la voie d'administration principalement utilisée en France est celle de la voie sous-cutanée (du fait de l'utilisation de cette molécule au cours de pathologies chroniques), cette molécule a aussi été utilisée par voie intraveineuse au cours du sepsis grave en utilisant des doses de 3 500 mg/jour sans effet secondaire grave notifié.

Plusieurs essais contrôlés randomisés évaluant le tocilizumab (antagoniste des récepteurs de l'IL-6) chez les patients atteints de COVID-19 sont en cours dans le monde.

L'étude ANACONDA-COVID-19 est un essai contrôlé randomisé en deux groupes parallèles de supériorité, multicentrique en ouvert. Pour des raisons de faisabilité (impossibilité d'obtenir un placebo dans un délai court), l'essai est en ouvert, sans placebo dans le groupe contrôle. Cependant, le risque de biais de détection est limité par l'utilisation d'un critère de jugement principal objectif. Il est prévu le recrutement de 240 patients dans cette étude (120 par groupe). Afin de permettre d'arrêter précocement l'étude pour efficacité, une analyse intermédiaire est planifiée après l'inclusion de 120 patients (60 par groupe). Les résultats de l'analyse intermédiaire seront revus par un Comité de Surveillance Indépendant (CSI) qui donnera une recommandation quant à la poursuite ou non de l'essai. Le CSI analysera également régulièrement les données de tolérance tous les 60 patients inclus.

### Le déroulement

Après signature du consentement, les patients éligibles seront randomisés selon un ratio 1:1 entre un bras Anakinra + SSO et un bras SSO seuls. L'Anakinra sera administré par voie intraveineuse 400mg/j pendant 3 jours (100mg toutes les 6 h) puis 200mg IV pendant 7 jours (100mg toutes les 12h). La durée totale du traitement est de 10 jours.

La dose et la voie d'injection de l'Anakinra ont été décidées par un Comité Scientifique composé d'experts nationaux du COVID-19 et de ce médicament. Le rapport bénéfice/risque des doses et voie d'administration a été également pris en compte. Un avis consultatif a été également pris auprès de plusieurs cliniciens qui utilisent à ce jour, hors protocole, l'Anakinra pour soigner des patients atteints de COVID-19.

La randomisation sera stratifiée sur la valeur de la CRP à l'inclusion (<150 vs. >=150 mg/l), la quantité d'oxygène administrée à l'inclusion pour maintenir une SpO2 >92% (3-6 L/min vs. 7-10 L/min), et la présence d'une corticothérapie à l'inclusion (< vs. >=0.5mg/kg d'équivalent prednisone). Les patients seront suivis quotidiennement pendant la période d'hospitalisation. Les visites à l'inclusion comprendront des caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques. Les patients auront des visites à J3, J10, J14 et J28 soit 5 visites au total. Le recueil pourra être réalisé par téléconsultation si le patient n'est plus hospitalisé. La prise de sang pourra être faite à domicile si le patient n'est plus hospitalisé.

Sur la même prise de sang que celles prévues par le protocole (J0, J3, J10, J14 et J28), un prélèvement supplémentaire de 12 ml de sang (par prélèvement) sera proposé au patient (optionnel). Le but est de constituer une bio-banque afin de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et de trouver des marqueurs d'efficacité de l'Anakinra.

### Les critères d'inclusion

- Homme ou femme
- ≥ 18 Ans
- Consentement signé par le patient ou par un représentant en capacité de se conformer aux procédures de l'étude
- Hospitalisé(e)
- Patient atteint de COVID-19
- Patient avec des symptômes respiratoires nécessitant une oxygénothérapie, avec une composante inflammatoire
- Symptômes de COVID-19 n'excédant pas 20 jours.
- Antibiothérapie probabiliste selon les pratiques locales

### Durée de l'étude

- Durée de recrutement : 4 mois
- Durée du traitement : 10 jours
- Durée de participation d'un sujet : 28 jours
- Durée totale de l'étude : 4 mois et 28 jours
- Publication des résultats : dès la clôture de l'étude



## Cette étude bénéficie du soutien du Fonds de Dotation du CHRU

Depuis l'apparition du nouveau Coronavirus Covid-19, le CHRU de Tours est l'un des hôpitaux en première ligne. Pour faire face à cette crise sanitaire sans précédent, des mesures exceptionnelles ont été prises pour faciliter le dépistage, accueillir les patients tout en protégeant le personnel et mettre en place des projets de recherche clinique pour contrer le virus.

Le Fonds de dotation du CHRU de Tours est mobilisé aux côtés des équipes du CHRU de Tours pour soutenir les chercheurs.

C'est pourquoi un appel aux dons est lancé auprès des entreprises, particuliers, fondations et associations qui veulent aider à lutter contre le COVID-19 en soutenant le projet ANACONDA.

**Les dons collectés seront affectés spécifiquement au projet ANACONDA.**

Considérant l'urgence de la situation sanitaire, le CHRU de Tours a initié plusieurs projets de recherche clinique sans attendre l'engagement financier préalable de l'Etat ou de partenaires industriels.

**Il est possible de participer au financement de l'étude ANACONDA**

[www.fondsdedotation-chru-tours.fr/projet-anaconda](http://www.fondsdedotation-chru-tours.fr/projet-anaconda)



### Contact presse

Anne-Karen Nancey - Direction de la communication  
02 47 47 37 57 - ak.nancey@chu-tours.fr - www.chu-tours.fr

## FIERSDENOSCHERCHEURS !

