

AstraZeneca lance un essai clinique permettant de réduire l'impact du COVID-19

Cet essai international évaluera l'efficacité d'un inhibiteur de nouvelle génération sur la réponse immunitaire des patients hospitalisés atteints du COVID-19

Courbevoie, le 15 avril 2020 - AstraZeneca va lancer un essai clinique international randomisé afin d'évaluer le potentiel d'un inhibiteur de nouvelle génération de la protéine bruton tyrosine kinase (BTK) dans le traitement de la réponse immunitaire excessive (choc ou orage cytokinique) associée au COVID-19 chez les patients sévèrement atteints.

Le schéma de l'essai repose sur des preuves scientifiques solides étayant le rôle de la voie de la (BTK) dans la production des cytokines inflammatoires, ainsi que sur des premières données cliniques encourageantes.

L'essai est basé sur les premières données cliniques obtenues démontrant qu'une diminution de l'inflammation causée par l'inhibition de la BTK réduit la sévérité de la détresse respiratoire induite par le COVID-19. Le but de l'essai est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de cette inhibition aux meilleurs soins de support (MSS) pour réduire la mortalité et le besoin d'une ventilation mécanique chez les patients présentant des symptômes de COVID-19 et dont le pronostic vital est engagé.

Ce large essai randomisé, international, multicentrique, a été développé en un temps record afin d'accélérer la collecte et l'analyse des données. Axé sur les patients, il comporte deux parties : une première partie avec des patients hospitalisés souffrants du COVID-19 qui ne sont pas en soins intensifs, *versus* une cohorte de patients en soins intensifs.

José Baselga, vice-président exécutif, R&D oncologie, explique : « Avec cet essai, nous réagissons aux nouvelles connaissances de la communauté scientifique et nous espérons démontrer une réduction de la nécessité de placer les patients sous ventilation mécanique et une amélioration de leurs chances de survie. Il s'agit du lancement le plus rapide d'un essai clinique de toute l'histoire d'AstraZeneca ».

Louis M. Staudt, M.D., Ph.D., responsable de la branche Cancers lymphoïdes du National Cancer Institute (NCI), explique : « Du fait du rôle bien documenté de la protéine BTK dans la régulation de l'inflammation, il est possible que l'inhibition de la BTK apporte un bénéfice clinique chez les patients présentant une pneumopathie COVID-19 de stade avancé. Comme avec tous les nouveaux traitements, il sera nécessaire de rassembler les données des essais cliniques afin de comprendre les meilleures options thérapeutiques et les plus sûres pour les patients ».

Le recrutement pour cet essai devrait démarrer dans les jours à venir aux États-Unis et dans plusieurs pays européens, dont la France. Wyndham H. Wilson, MD, PhD, du NCI aux États-Unis sera l'investigateur principal de l'essai. Louis M. Staudt, MD, PhD sera l'investigateur senior.

A propos du COVID-19

Le coronavirus 2019 (COVID-19) est une nouvelle pathologie pandémique causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). La plupart des cas de COVID-19 (environ 80 %) sont des maladies respiratoires légères. Toutefois, certains patients nécessitent une hospitalisation, essentiellement en raison d'une pneumonie, et peuvent évoluer rapidement vers des lésions pulmonaires aiguës sévères et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), qui est associé à un taux élevé de mortalité.^{1,2,3,4} On pense qu'un choc cytokinique induit par le virus, ou « réponse hyperimmune », constitue un mécanisme pathogène majeur du SDRA chez ces patients, à travers la modulation des macrophages et des cellules dendritiques et/ou des neutrophiles pulmonaires.^{5,6,7,8}

A propos de l'inhibition de la BTK

Dans les macrophages pulmonaires, la BTK est un régulateur clé de la production de nombreuses cytokines et chimiokines, notamment les TNF α , IL-6, IL-10 et MCP-1. L'inhibition de la BTK diminue la production de ces cytokines et constitue par conséquent une stratégie prometteuse pour réduire les complications respiratoires du COVID-19.⁹

Il existe des données indiquant qu'une dérégulation de la signalisation des macrophages BTK-dépendants pourrait être cruciale dans les réponses inflammatoires exagérées au SARS-CoV-2 et jouer un rôle dans la pneumonie COVID-19 et le SDRA.^{4,5,6,7} Dans les macrophages, les TLR3, TLR7 et TLR8 peuvent reconnaître l'ARN simple brin provenant de virus tels que le SARS-CoV-2 et initier une signalisation via l'activation BTK-dépendante du NF- κ B et de l'IRF3, déclenchant la production de nombreuses cytokines inflammatoires et chimiokines.^{5,6,7,8} Corroborant le rôle de l'inhibition de la BTK, l'inhibition thérapeutique de la BTK chez des patients présentant des cancers lymphoïdes conduit à une diminution des cytokines proinflammatoires et des chimiokines. Des résultats similaires ont été observés dans des modèles de grippe chez la souris, où l'inhibition de la BTK a également diminué ces médiateurs inflammatoires et sauvé les souris de lésions pulmonaires aiguës létales.

A propos d'AstraZeneca

AstraZeneca est une entreprise biopharmaceutique internationale guidée par la science qui se concentre sur la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments soumis à prescription, principalement dans trois domaines : l'oncologie, les maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques, et les maladies respiratoires. Basé à Cambridge au Royaume-Uni, AstraZeneca est présent dans plus de 100 pays et ses médicaments innovants sont utilisés par des millions de patients à travers le monde. Veuillez consulter astrazeneca.com et suivre la société sur Twitter [@AstraZeneca](https://twitter.com/AstraZeneca).

Contacts Presse

<p>AstraZeneca France Carole Manducher Directeur des Affaires Corporate Tel. : +(33) 6 98 20 03 13 carole.manducher@astrazeneca.com</p>	<p>LJ COMMUNICATION Inès GARNIER Tel. : +33 (0)6 52 35 89 38 i.garnier@ljcom.net</p>
--	---

Références

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print]
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054-62.
4. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016; 19:181-93.
5. Huang KJ, Su IJ, Theron M, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005; 75:185-94.
6. Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004; 136:95-103.
7. Yoshikawa T, Hill T, Li K, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol*. 2009; 83:3039-48.
8. Herold S, Becker C, Ridge KM, et al. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J*. 2015; 45:1463-78.
9. Buggy JJ & Elias L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. *International Reviews of Immunology*. 2012 Apr;31(2):119-32. doi: 10.3109/08830185.2012.664797.2012