



Belkacem Otsmane¹, Gaétan Dosset²,
Jean-Pierre Lebeau^{1,3}, Hervé Watier^{2,4}

1. Département universitaire de médecine
générale, Université de Tours, Tours, France

2. EA7501, Université de Tours ;
LabEx MABImprove, Tours, France

3. EA7505, EES, Université de Tours,
Tours, France

4. Service d'immunologie, CHRU de Tours,
Tours France

botsmane@gmail.com

exercer 2021;172:166-72.

Les anticorps monoclonaux anti-Sars-CoV-2 et le rôle essentiel des médecins généralistes dans cette nouvelle approche thérapeutique

Anti-Sars-CoV-2 monoclonal antibodies and the essential role of general practitioners in this new therapeutic approach

INTRODUCTION

Plus d'un an après l'apparition du premier cas de Covid-19, le Sars-CoV-2 continue de se répandre, avec plus de 110 millions de cas recensés dans le monde et près de 2,5 millions de morts¹. La prise en charge de la maladie reste pour le moment purement symptomatique, à l'aide de paracétamol ou d'antibiotiques en cas de surinfection bactérienne². Les événements thromboemboliques sont maintenant prévenus par l'administration d'anticoagulants³. Dans les formes sévères, le recours à l'oxygénothérapie à haut débit a permis de se dispenser de l'intubation systématique⁴. Certains médicaments, comme les corticostéroïdes, ont aussi prouvé leur efficacité dans les formes sévères⁵.

Au-delà de ces progrès, la mobilisation du monde scientifique participe à un effort sans précédent dans la collaboration et le financement très rapide de nombreuses études et essais à la recherche de traitements spécifiques de la Covid-19. En prévention de cette maladie, la course aux vaccins a permis le développement de nouvelles stratégies qui n'avaient encore jamais été employées en clinique humaine, à savoir les vaccins à vecteur viral non répliquatif (AstraZeneca et Johnson & Johnson) et les vaccins à ARNm (Pfizer-BioNTech et Moderna). Ces

derniers commencent à porter leurs fruits, avec une réduction de 94 à 95 % du taux d'infection symptomatique⁶.

La sévérité de la Covid-19 est étroitement liée à la charge virale, ce qui justifie de trouver des traitements spécifiques visant à la réduire⁷. Une première piste curative fut d'abord d'explorer le repositionnement de molécules antivirales. Malheureusement, ni le remdésivir ni le lopinavir-ritonavir n'ont fait la preuve de leur efficacité^{8,9}. En revanche, des résultats préliminaires concernant le molnupiravir, antiviral à large spectre, suggèrent qu'il pourrait réduire la charge virale du Sars-CoV-2¹⁰.

Parallèlement à cette approche, le recours à une immunothérapie passive apportant au patient infecté des anticorps neutralisant l'agent pathogène fut rapidement envisagé. Elle est utilisée depuis des décennies dans des infections comme le tétanos ou la rage, que l'on traite immédiatement après blessure ou morsure à risque. Dans l'urgence, elle a d'abord pris la forme de transfusions de plasma de convalescents guéris et hyperimmunisés contre le Sars-CoV-2. Elle s'est révélée inefficace dans les formes sévères mais a montré un certain succès dans les phases précoces de la Covid-19¹¹⁻¹³. Elle se heurte néanmoins à une grande variabilité des titres en anticorps neutralisants dans les plasmas et à la lourdeur de la procédure.

Remerciements :

les auteurs adressent leurs remerciements au laboratoire d'excellence MABImprove pour son soutien (ANR-10-LABX-53-01).

Liens et conflits d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec le contenu de cet article. Les liens d'intérêts éventuels de chacun des auteurs sont disponibles sur le site : www.transparence.sante.gouv.fr

Le recours à des anticorps monoclonaux (AcM) recombinants est une option plus pérenne, qui affranchit des difficultés d'approvisionnement en plasma et assure une efficacité de neutralisation constante par ciblage d'un épitope critique de la protéine d'enveloppe du virus. Dans un délai particulièrement court, un premier AcM anti-Covid-19, le bamlanivimab, puis les cocktails bamlanivimab + étésévimab et casirivimab + imdévimab viennent de se voir octroyer par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour le traitement des formes symptomatiques

légères à modérées de Covid-19 chez les patients à risque élevé d'évolution vers une forme grave¹³⁻¹⁵. D'autres anticorps et cocktails devraient prochainement bénéficier à leur tour d'autorisations (**tableau**).

Dans les premiers jours de l'infection au Sars-CoV-2, faute de traitement efficace, les patients à risque ne pouvaient bénéficier que d'un suivi médical rapproché. Vivre avec le seul espoir de ne pas voir leurs patients développer des formes graves restait l'unique option de nombreux médecins jusqu'à l'arrivée de cette thérapeutique innovante et prometteuse. Ces nouveaux traitements peuvent néanmoins susciter un grand nombre de questions, voire de l'inquiétude, de

la part des médecins généralistes (MG) peu habitués à manier ces médicaments. Pourtant, le succès thérapeutique éventuel des AcM anti-Covid-19 reposera avant tout sur leur participation à un ciblage précis des patients éligibles, une prise en charge précoce et un suivi rigoureux.

Le premier objectif de cet article est de donner les bases élémentaires utiles à la compréhension du concept d'anticorps monoclonal. Le deuxième objectif est de présenter les différents AcM ayant reçu l'ATUc et les perspectives qu'ils ouvrent. Enfin, nous détaillerons le rôle primordial qui devra être celui des MG dans le dépistage et la prise en charge des patients éligibles à ce traitement.

Laboratoires	Anticorps	Autres noms	Sous-classe	Mutations du Fc	Méthode d'isolement	Efficacité sur les neutralisation variants		ATUc
						Britannique	Sud-africain	
Lilly ^a	bamlanivimab ^f	LY-3819253 LY-CoV555	IgG1κ	0	Cellule unique	Oui	Non	Oui ^k
Lilly ^b	étésévimab ^f	CB-6 JS-016 LY-CoV016	IgG1κ	↘ des fonctions effectrices ^h	Cellule unique	Oui	Non	Oui ^l
Roche ^c	casirivimab ^g	REGN-10933	IgG1κ	0	Souris humanisée	Oui	Non	Oui ^m
	imdévimab ^g	REGN-10987	IgG1λ	0	Souris humanisée	Oui	Oui	
Celltrion	regdanvimab	CT-P59	IgG1λ	0	Banque de phage	Oui	Non	Non
GSK ^d	sotrovimab	S309 VIR-7831 GSK4182136	IgG1κ	↗ de la demi-vie et de la biodistribution ⁱ	Cellule B immortalisée d'un patient infecté en 2003 (Sars-CoV)	Oui	Oui	Non
AstraZeneca ^e	tixagévimab	COV2-2196 AZD8895	IgG1κ	↘ des fonctions effectrices et ↗ de la demi-vie et de la biodistribution ^j	Cellule unique	Oui	Oui	Non
	cilgavimab	COV2-2130 AZD1061	IgG1κ	↘ des fonctions effectrices et ↗ de la demi-vie et de la biodistribution ^j	Cellule unique	Oui	Oui	Non

Tableau - Anticorps neutralisants dirigés contre le *receptor-binding domain* (RBP) de la protéine S du Sars-CoV-2

a : avec AbCellera ; b : avec Junshi Biosciences et IMCAS (Institute of Microbiology Chinese Academy of Sciences) ; c : avec Regeneron ; d : avec Vir Biotechnology ; e : avec Vanderbilt University Medical Center ; f : peuvent être associés sous forme de cocktails ; g : en cocktail sous l'appellation REGN-COV-2 ; h : substitutions L234A et L235A dans le Fc ; i : substitutions M428L et N434S dans le Fc ; j : substitutions L234F, L235E, M252Y, S254T, T256E et P331S dans le Fc ; k : accordée le 22/02/2021 ; l : accordée le 17/03/2021, en association avec le bamlanivimab ; m : accordée le 17/03/2021.

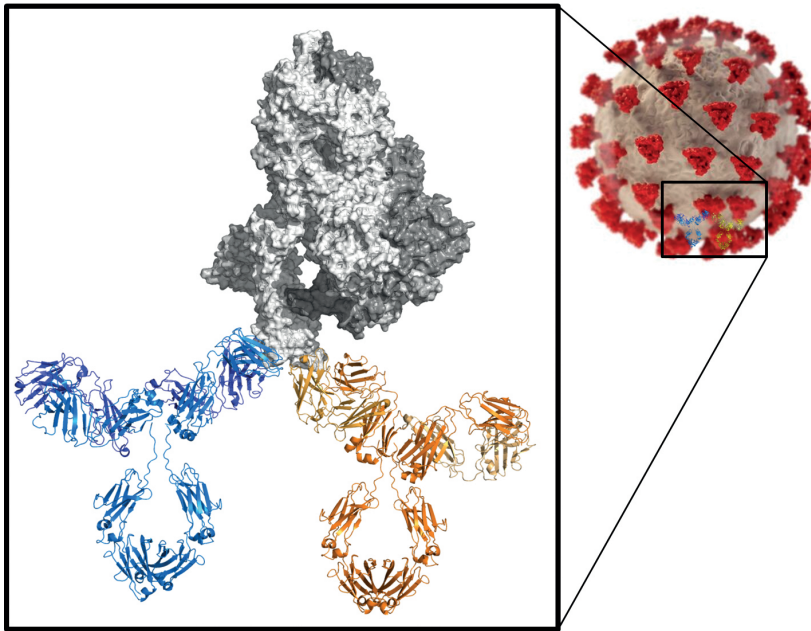


Figure 1 - Reconnaissance de la protéine S du Sars-CoV-2 par un cocktail d'anticorps monoclonaux. La protéine S du virus est un trimère (représentée en rouge à droite sur le virus et en gris à plus fort grossissement). Les anticorps neutralisants se fixent sur le *receptor-binding domain* (RBP) de cette protéine, empêchant sa liaison à ACE2 et l'entrée du virus dans les cellules. Les anticorps ici représentés sont l'imdevimab (en bleu) et le casirivimab (en orange) du cocktail de Roche ; ils reconnaissent bien des épitopes distincts. La figure a été générée avec le logiciel PyMOL à partir des données de la Protein Data Bank (7ddn et 6xdg) correspondant aux FAB de l'imdevimab et du casirivimab fixés à la protéine S trimérique. Pour favoriser la compréhension et visualiser les IgG entières, le Fab de l'imdevimab ou celui du casirivimab ont été substitués aux FAB de l'anticorps B12 (pdb 1hzh) qui est la seule IgG1 humaine naturelle dont la structure a été résolue par cristallographie rayons X.
© MAbImprove

DÉVELOPPEMENT DES ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-SARS-COV-2

Quel antigène cibler sur le Sars-CoV-2 ?

Ce virus doit son nom à la protéine Spike (S), présente à la surface du virus, et qui lui donne l'aspect d'une couronne. Cette protéine joue un rôle déterminant dans l'infection en se fixant à une protéine de la surface des cellules hôtes, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (*angiotensin converting enzyme 2* : ACE2), ce qui permet l'entrée du virus et sa réplication¹⁶. Chaque type de coronavirus a sa propre protéine S, même si elles présentent des similitudes structurales (forme de champignon) et antigéniques. Au sommet de la protéine S, le RBD (*receptor-binding domain*)

permet la liaison à l'ACE2. Tous les anticorps anti-S qui bloquent l'entrée du virus dans les cellules (anticorps neutralisants) sont dirigés contre le RBD (**figure 1**), que ces anticorps proviennent de la réponse immunitaire d'un patient convalescent ou vacciné ou qu'ils soient sélectionnés comme anticorps thérapeutiques. De par son rôle dans la réplication du virus, la protéine S, et plus précisément son domaine RBD, est naturellement la cible de choix car sa neutralisation doit limiter la dissémination du virus dans l'organisme^{17,18}. La région RBD est d'ailleurs affectée par les variations qui caractérisent les différents mutants (britannique : B.1.1.7 ; sud-africain B.1.351 ; et brésilien : P.1), entraînant le risque que les anticorps post-infectieux, post-vaccinaux ou thérapeutiques ne soient plus en mesure de neutraliser le virus.

Isolement d'anticorps monoclonaux neutralisant le Sars-CoV-2

L'effort de recherche s'est donc d'emblée focalisé sur l'obtention d'AcM humains IgG1 anti-S à activité neutralisante : humains, pour tendre vers la meilleure tolérance, et IgG1, la sous-classe la mieux connue (**figure 2**), parce qu'elle a une demi-vie longue (3 semaines) et que sa portion Fc est facilement manipulable par mutations si l'on veut moduler ses propriétés pharmacologiques. Ce format très standard est déjà celui du palivizumab, IgG1 anti-protéine F du virus respiratoire syncytial, utilisé en prévention des bronchiolites chez les nourrissons fragiles depuis 1999¹⁹ et de l'ansuvimab approuvé depuis quelques mois aux États-Unis pour traiter les infections au virus Ebola souche Zaïre²⁰.

Pour obtenir ces anticorps, quatre chemins ont été empruntés (**figure 3**) : l'un part de souris immunisées contre l'antigène S dont les gènes codant les domaines variables d'immunoglobulines ont été remplacés par des gènes humains (souris transgéniques humanisées). Les trois autres partant de patients convalescents ayant développé une réponse IgG neutralisante.

Dans deux cas, des méthodes anciennes ont été mises en œuvre. Elles ont pour but d'immortaliser les lymphocytes B pour qu'ils puissent se diviser indéfiniment *in vitro* tout en produisant des AcM : la technique historique des hybridomes pour les souris humanisées ou l'immortalisation par le virus EBV des cellules B de convalescents. Les clones cellulaires produisant les AcM neutralisants sont ensuite identifiés. Les clones producteurs de l'AcM contre l'antigène d'intérêt seront cultivés à grande échelle après des étapes préalables de biologie moléculaire sur l'ADN.

Dans les deux autres approches, les techniques de clonage moléculaire ont été mises en œuvre d'emblée. Une première stratégie consiste à isoler des cellules B et sélectionner celles spécifiques de l'antigène S. La seconde

Le **tableau** dresse la liste des anticorps les plus avancés dans leur développement clinique, disposant tous déjà d'une dénomination commune internationale (DCI), terminée comme il se doit par -vimab (*antivirus monoclonal antibody*). Des mutations ont été introduites dans la portion Fc. Certaines visent à allonger la demi-vie plasmatique et la durée de protection, et à améliorer la distribution tissulaire, notamment dans les muqueuses respiratoires. D'autres visent à réduire les fonctions effectrices des anticorps, c'est-à-dire à empêcher l'activation du complément (virolyse), la phagocytose et l'élimination des virus opsonisés par les cellules phagocytaires. L'action des anticorps est ainsi réduite au blocage de l'entrée des virus dans les cellules. Il peut paraître paradoxal de se priver de mécanismes de défense antivirale : ce choix s'explique par les craintes qu'on pouvait avoir au début de la pandémie que les anticorps facilitent l'entrée des virus dans les cellules (notion d'Ac facilitants) et/ou qu'ils contribuent à renforcer la réponse inflammatoire délétère^{e21,22}.

La question du choix entre l'utilisation d'AcM seuls ou en combinaison (cocktails de monoclonaux) reste ouverte²². Naturellement, la réponse immunitaire physiologique est polyclonale, avec des anticorps dirigés contre de nombreux épitopes. Associer des AcM en cocktails revient donc à se rapprocher d'une réponse naturelle, mais on sait néanmoins qu'un seul anticorps ciblant un épitope critique et fortement neutralisant peut suffire (palivizumab, ansvumab). La polyclonalité de la réponse naturelle offre par ailleurs l'avantage d'élargir

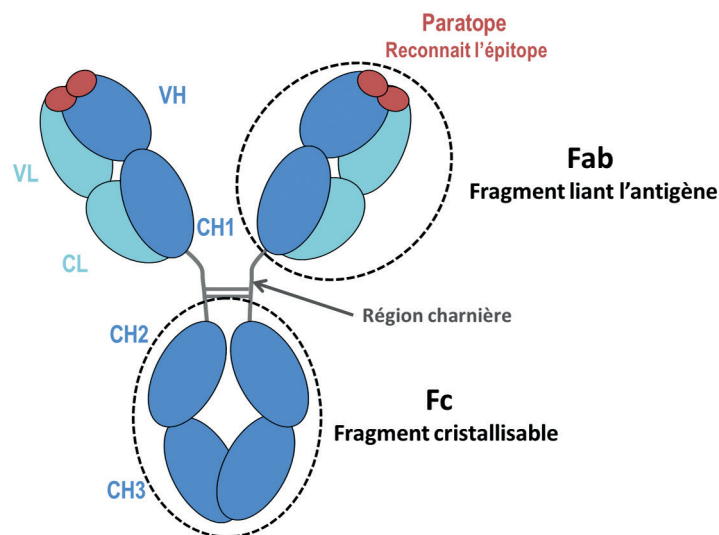


Figure 2 - Structure et fonctions d'une IgG1. Une IgG1 possède 2 chaînes lourdes et deux chaînes légères (qui peuvent être κ ou λ) qui forment en 3 portions (2 portions FAB et 1 portion Fc) reliées par la région charnière qui apporte de la flexibilité à chaque bras. Les bras FAB peuvent reconnaître et neutraliser des antigènes *via* leur paratope qui se fixe à l'épitope de l'antigène. Ce paratope est composé de 3 boucles CDR (*complementarity-determining regions*), hypervariables et expliquant la diversité du répertoire. La portion Fc de l'IgG1 permet d'une part de conférer une longue demi-vie et une excellente biodistribution, et d'autre part la liaison et l'activation d'effecteurs de l'immunité tels que le système du complément, les cellules NK, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages. Des mutations peuvent être délibérément introduites dans certaines positions de la chaîne lourde, au niveau des domaines CH2 et CH3, pour modifier les propriétés pharmacologiques.

© MabImprove

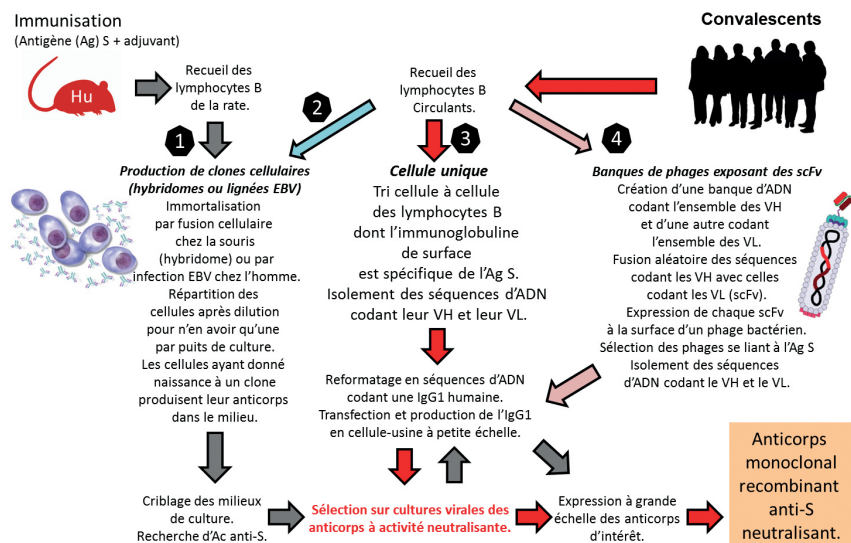


Figure 3 - Les 4 chemins empruntés pour obtenir des anticorps monoclonaux IgG1 neutralisant le Sars-CoV-2. Les anticorps du cocktail REGN-COV-2 de Roche ont été générés *via* l'immunisation de souris humanisées (dont les gènes codant les domaines variables d'immunoglobulines ont été remplacés par des gènes humains) et la technique classique des hybridomes (chemin 1, identifié sur le schéma par les flèches grises) tandis que l'anticorps de GSK (sotrovimab) a été produit par immortalisation, par infection EBV, de lymphocytes de convalescents (chemin 2, flèches bleue puis grises). La principale méthode utilisée dans le cas des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 est la méthode sur cellule unique (chemin numéro 3, flèches rouges) que l'on retrouve pour les anticorps de Lilly (bamlanivimab et étesévimab) et d'AstraZeneca (tixagévimab et cilgavimab). L'anticorps de Celltrion a été isolé *via* une banque de phages (chemin 4, flèches roses puis rouges).



la possibilité de reconnaissance de plusieurs souches d'un agent pathogène. Néanmoins, on sait qu'il existe des anticorps ciblant des épitopes critiques et très conservés d'une souche à l'autre, ou même d'un virus à l'autre. On cherche par exemple à exploiter ces anticorps à large spectre (*broadly neutralizing*) dans l'infection à VIH. Pour la Covid-19, le sotrovimab a été isolé d'un patient infecté en 2003 par le Sars-CoV (Sars-CoV-1) mais il s'avère aussi reconnaître le Sars-CoV-2 (épitope conservé). Il n'est donc pas étonnant qu'il neutralise les différents mutants du Sars-CoV-2, et il n'est pas illogique de l'envisager en monothérapie. Il faudra les résultats des essais cliniques pour en décider. Les procédures d'autorisation d'urgence (ATU en France) permettent de mettre à disposition des patients des médicaments innovants encore incomplètement évalués ; elles peuvent – ou non – déboucher sur des autorisations de mise sur le marché (AMM).

ÉVALUATION DES ANTICORPS MONOCLONAUX DANS LA COVID-19

Le bamlanivimab

Un premier AcM anti-Covid-19, le bamlanivimab de la firme Eli Lilly, peut désormais être administré dans des conditions très encadrées en France sous la forme d'une ATU de cohorte. La dose recommandée de bamlanivimab est une perfusion unique de 700 mg par voie intraveineuse administrée sur une durée de 15 à 60 minutes. L'utilisation de cet anticorps se fonde sur l'étude BLAZE-1, essai randomisé *versus* placebo, qui a évalué son efficacité et son innocuité en monothérapie ou en association avec l'étésévimab dans le traitement de patients dépistés positifs au Sars-CoV-2 et présentant des manifestations légères ou modérées de la Covid-19. Trois doses du bamlanivimab (700 mg, 2 800 mg et 7 000 mg) et une association bamla-

nivimab 2 800 mg + étésévimab 2 800 mg ont été évaluées. Le critère de jugement principal était la variation de la charge virale au 11^e jour par rapport à la valeur préthérapeutique. Les autres paramètres d'évaluation comprennent notamment le pourcentage de patients qui ont dû être hospitalisés en raison de la Covid-19 et le nombre de patients décédés de la maladie, entre le début de l'étude et le 29^e jour.

L'ATU accordée au bamlanivimab en monothérapie a fait naître une polémique. Une partie de la communauté scientifique s'était étonnée qu'une ATU ait pu être délivrée malgré l'absence de preuve clinique de son efficacité sur la charge virale du Sars-CoV-2 lorsqu'il est administré à une dose de 700 mg²³.

L'association bamlanivimab-étésévimab

Dans l'étude BLAZE-1, l'association bamlanivimab + étésévimab a montré sa supériorité au placebo sur le critère de jugement principal (réduction de la charge virale à J11 par rapport au placebo) et le critère secondaire pré-spécifié d'hospitalisation (0,9 % *versus* 5,8 % pour le placebo)²⁴. Ces résultats préliminaires suggèrent un bénéfice clinique potentiel, et justifient une poursuite de l'évaluation de cette bithérapie. C'est d'ailleurs en ce sens que l'ANSM vient d'octroyer une ATU à cette bithérapie, en perfusion unique à la dose recommandée de 700 mg de bamlanivimab et de 1 400 mg d'étésévimab administrée par voie intraveineuse. Cette nouvelle ATU rend caduque dans les faits l'ATU attribuée au bamlanivimab seul.

L'association casirivimab-imdévimab

L'association casirivimab-imdévimab vient également d'obtenir une ATU, fondée sur les résultats d'un essai comparatif randomisé *versus* placebo pour le traitement de patients ambulatoires ayant une forme légère à modérée de la Covid-19. L'association d'anticorps a permis de réduire

la charge virale (critère de jugement principal) mais aussi les hospitalisations (critère secondaire pré-spécifié) liées au Covid-19 chez les patients présentant un risque élevé de progression de la maladie (3 % *vs* 6 % pour le placebo)²⁵. Là encore, il s'agit de résultats préliminaires, fondés sur des analyses intermédiaires d'un essai de phase I-II qui n'était pas conçu pour démontrer une efficacité clinique. Des essais de phase III, avec des critères d'évaluation cliniques, sont maintenant nécessaires pour démontrer l'efficacité thérapeutique de cette bithérapie.

Perspectives

Le réel enjeu dans l'élaboration de ces thérapies réside dans la neutralisation des nouveaux variants du Sars-CoV-2. En effet, l'efficacité de ces traitements sur les variants dits « sud-africain » et « brésilien » n'est pas démontrée. Les premières études *in vitro* montrent une perte d'activité du cocktail bamlanivimab et étésévimab sur ces variants alors que l'association casirivimab et imdévimab garderait son efficacité, grâce à l'imdévimab^{26,27} (**tableau**). Pour contrecarrer l'émergence de nouvelles mutations du coronavirus et surtout étendre le spectre d'activité des traitements, le développement de cocktails d'anticorps ciblant des épitopes différents du RBD de la protéine S apparaît comme une solution judicieuse, mais on peut aussi envisager l'utilisation en monothérapie d'un anticorps comme le sotrovimab, ciblant un épitope très conservé, peu susceptible de modifications (**tableau**).

Il faut maintenant conduire des essais de phase III sur des critères cliniques pour préciser le bénéfice réel des AcM et les combinaisons les plus efficaces pour le traitement curatif des formes non graves de la Covid-19. La question ayant été posée de savoir si ces traitements pourraient favoriser l'émergence de variants résistants, des réponses doivent être aussi maintenant apportées par un suivi de cohorte.

ÉLIGIBILITÉ ET PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ET RÔLE DES MG

La mobilisation des MG est indispensable pour assurer l'administration des traitements très précocement, au plus tard dans les cinq premiers jours suivant l'infection. Pour ce faire, ils doivent, dans un premier temps, identifier les patients éligibles, ayant un déficit de l'immunité secondaire à une maladie ou à des traitements : chimiothérapie en cours, transplantation d'organes, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, maladie rénale avec débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 mL/min ou dialyse, lupus systémique ou vascularite avec traitement immunodépresseur, traitement par corticoïde > 15 mg/semaine, traitement immunodépresseur incluant rituximab, fibrose pulmonaire idiopathique, pathologies rares du foie, myopathies avec capacité vitale forcée < 70 %, pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR) et sujets de plus de 80 ans.

Dans le schéma de prise en charge actuel, face à un patient éligible avec un test diagnostique positif, le MG doit contacter le Samu-centre 15 ou directement la structure hospitalière agréée pour le traitement, de façon à orienter le patient dans des délais compatibles avec les recommandations d'utilisation des AcM. Le traitement sera ensuite administré en perfusion intraveineuse dans cette structure.

Le MG assurera ensuite le suivi du patient durant les dix premiers jours d'isolement strict à domicile. La réalisation sept jours après le traitement d'un prélèvement nasopharyngé pour test RT-PCR conditionnera le prolongement de l'isolement et la réalisation d'un séquençage si la charge virale n'a pas diminué, pour tracer d'éventuels variants. Un résultat négatif lèvera l'isolement. Une consultation ou téléconsultation devra être programmée environ 1 mois après le traitement, ce qui permettra de recueillir les données de suivi à J + 7 et J + 30 et de les trans-

mettre au médecin hospitalier prescripteur du traitement. L'ensemble des données sera ainsi collecté dans le cadre de l'ATUc.

DISCUSSION

Les AcM actuellement disponibles pour traiter les patients infectés n'ont que partiellement apporté la preuve de leur efficacité, mais ils offrent de belles promesses pour le futur. L'utilisation de ces thérapies innovantes *via* des ATUc vient bousculer notre modèle de médecine fondée sur les preuves. La réalité des preuves scientifiques, conditionnée par les méthodes qui permettent de les obtenir, ne délivre ici que des vérités probables, car elles sont réduites par la limite des instruments de mesure (charge virale par écouvillonnage nasopharyngé) et par un pronostic inconnu de sévérité de la Covid-19. Dès lors, la plausibilité biologique de la fonction neutralisante des AcM associée à la diminution des hospitalisations chez les patients traités doivent nous pousser à utiliser cette thérapeutique pour les malades dont les comorbidités laissent présager une atteinte sévère de la maladie. Les données préliminaires explorant le bénéfice de ces anticorps sont autant d'hypothèses qui justifient les ATUc récemment octroyées par l'ANSM.

L'émergence de nouveaux variants de la Covid-19 nous contraindra à réévaluer sans cesse les options thérapeutiques offertes par les AcM. Les alternatives futures se situent dans l'élaboration de cocktails d'AcM ou d'anticorps monoclonaux à large spectre. En somme, avec les anticorps qui complètent les vaccins, le développement de l'immunothérapie suscite beaucoup d'espoir dans l'éradication du Sars-CoV-2. Le potentiel applicatif des anticorps thérapeutiques ouvre en tout cas des perspectives qui auront un impact majeur dans les traitements anti-infectieux, alors même que les antibiotiques et les thérapies antivirales commencent à s'essouffler.

L'urgence de la situation sanitaire oblige à reconsidérer la place de la médecine générale dans l'utilisation des anticorps monoclonaux thérapeutiques. Autrefois réservés à des professionnels avertis, les AcM sont, dans la Covid-19, destinés à une utilisation plus large qui suppose leur maîtrise par les MG. Comme pour n'importe quelle autre classe thérapeutique, les MG devront maîtriser les indications, mode d'administration, surveillance et suivi de ces traitements. À ce titre, accorder des ATU en soins primaires serait sans doute non seulement une première mais aussi une opportunité pour que les MG se saisissent de ces innovations thérapeutiques, dont l'intérêt ne se limite pas aux pandémies.

L'organisation actuelle, centrée sur les centres hospitalo-universitaires de l'administration de ces traitements, est un frein manifeste à leur utilisation. En effet, beaucoup de patients se trouvent isolés géographiquement, à des kilomètres des centres hospitaliers administrant les AcM. Il est regrettable que l'administration d'une telle thérapeutique ne puisse aujourd'hui se faire que dans de grosses structures, comme les centres hospitaliers universitaires, et que les autorités n'aient pas permis d'emblée une plus grande décentralisation. Le succès de ce traitement résidant dans la prise en charge rapide des malades nouvellement infectés par le Sars-CoV-2, l'actuelle complexité d'organisation pour orienter les patients vers les structures dédiées peut être un frein et une perte de chance pour les patients éligibles. L'administration des AcM et la surveillance pourraient être aisément pratiquées dans un hôpital général ou au sein d'un établissement hospitalier pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ou d'une maison de santé pluriprofessionnelle (MSP). Une étroite collaboration avec les structures hospitalières universitaires permettrait la collecte des informations avec des moyens déjà en place, comme la visioconférence et les serveurs de partage de données. Il ne manque plus que la volonté politique pour avancer dans cette direction. ◆



Résumé

Depuis l'émergence du Sars-CoV-2, le monde scientifique s'est mobilisé dans un effort sans précédent pour développer de nouveaux traitements spécifiques de la Covid-19. Après le développement des vaccins prophylactiques, des anticorps monoclonaux recombinants ont été mis au point dans des délais extrêmement courts pour le traitement curatif des formes précoces de la maladie. Le bamlanivimab, suivi des cocktails bamlanivimab-étésévimab et casirivimab-imdévimab viennent de se voir octroyer par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour le traitement des formes symptomatiques légères à modérées de Covid-19 chez les patients à risque élevé d'évolution vers une forme grave. Leur fonction de neutraliser le Sars-CoV-2 en se liant à la protéine Spike a permis de réduire la charge virale et le risque d'hospitalisation dans des essais préliminaires. Les médecins généralistes (MG) devront se saisir de cette opportunité en organisant le dépistage et la prise en charge des patients éligibles à ces traitements. Ceci nécessite une meilleure connaissance de ces thérapies innovantes et le développement d'un effort collaboratif avec les autres spécialités médicales.

→ **Mots-clés** : anticorps monoclonaux ; virus du Sars-CoV-2 ; médecine générale.

Summary

Since the emergence of Sars-CoV-2, the scientific community has swung into action in an unprecedented effort to develop specific new treatments. After the development of prophylactic vaccines, recombinant monoclonal antibodies have been developed in an extremely short time for the curative treatment of early forms of the disease. Bamlanivimab, followed by the cocktails bamlanivimab-etevevimab and casirivimab-imdevimab, have just been granted a Temporary Authorisation for Use (TAU) by the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM) for the treatment of mild to moderate symptomatic forms of Covid-19 in patients at high risk of progression to a severe form. Their ability to neutralise Sars-CoV-2 by binding to the Spike protein has been shown to reduce the viral load and the risk of hospitalisation in preliminary trials. GPs will need to take advantage of this opportunity by organising screening and management of eligible patients for these treatments. This requires a better knowledge of these innovative therapies and the development of a collaborative effort with other medical specialties.

→ **Keywords**: antibodies, monoclonal; Sars-CoV-2; general practice.

Références

1. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Dashboard. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Baltimore : John Hopkins University, 2021. Disponible sur : <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [consulté le 22 mars 2021].
2. Com-Scape. COVID-19. Fiches pratiques Cazmon : Com-Scape, 2020. Disponible sur : <https://covid.com-scape.fr/coronavirus-urgences-hospitalisation/> [consulté le 22 mars 2021].
3. Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec Covid-19 et surveillance de l'hémostase. Paris : Sfar, 2020. Disponible sur : <https://sfar.org/traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19-et-surveillance-de-l-hemostase/> [consulté le 22 mars 2021].
4. Bonnet N, Martin O, Boubaya M, et al. High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia: a retrospective study. *Ann Intensive Care* 2021; 11(1):37.
5. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704.
6. Pouchain D, Boussageon R, Ferrat E. Décrypter la nature et la quantité des bénéfices et des risques des vaccins ARN messenger pour prévenir la COVID-19. *exercer* 2021;170:71-8.
7. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):656-7.
8. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Discovery arrête de tester le Remdesivir contre la Covid-19, faute de preuves de son efficacité. Paris : Inserm, 2021. Disponible sur : <https://presse.inserm.fr/discovery-arrete-de-tester-le-remdesivir-contre-la-covid-19-faute-de-preuves-de-son-efficacite/42034/> [consulté le 22 mars 2021].

9. Horby PW, Mafham M, Bell JL, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with Covid-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020;396(10259): 1345-52.
10. Painter W, Sheahan T, Baric R, et al. Ruxolitinib in infectious Sars-CoV-2 in treatment study of Covid-19 with molnupiravir. Boston : Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2021. 2IAS-USA. Disponible sur : https://www.natap.org/2021/CROI/croi_67.htm [consulté le 22 mars 2021].
11. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Significantly decreased mortality in a large cohort of coronavirus disease 2019 (Covid-19) patients transfused early with convalescent plasma containing high-titer anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (Sars-CoV-2) spike protein IgG. *Am J Pathol* 2021;191(1):90-107.
12. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* 2021;384(7): 610-8.
13. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ATU/RTU - Bamlanivimab 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion. Saint-Denis : ANSM, 2021.
14. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ATU/RTU - Bamlanivimab 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion / Etésévimab 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion en association. Saint-Denis : ANSM, 2021.
15. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ATU/RTU - Casirivimab/Imdevimab 120 mg/mL solution à diluer pour perfusion. Saint-Denis : ANSM, 2021.
16. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whitaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses* 2012;4(6):1011-33.
17. Cao Y, Su B, Guo X, et al. Potent neutralizing antibodies against Sars-CoV-2 identified by high-

throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. *Cell* 2020;182(1):73-84.

18. Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against Sars-CoV-2. *Nature* 2020;584(7821):443-9.
19. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102(3):531-7.
20. No authors listed. Atoltivimab, maftivimab, and odesivimab-ebgn. *Am J Health Syst Pharm* 2021;78 (4):279-81.
21. Yager EJ. Antibody-dependent enhancement and Covid-19: moving toward acquittal. *Clin Immunol* 2020;217:108496.
22. Desoubreux G, Daguet A, Watier H. Therapeutic antibodies and infectious diseases, Tours, France, November 20-22, 2012. *MAbs* 2013;5(5): 626-32.
23. Pouchain D, Le Roux G, Tudrej B, Gocko X, Boussageon R. Le bamlanivimab dans le traitement de la Covid-19 légère à modérée : une approche factuelle. *exercer* 2021;172:173-7.
24. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate Covid-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(7):632.
25. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *New Engl J Med* 2021; 384(3):238-51.
26. Ho D, Wang P, Liu L, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7 to antibody neutralization. *Res Sq* 2021 ;rs.3.rs-155394. Preprint.
27. Delfraissy J-F, Atlani-Duault L, Benamouzig D, et al. Variant « sud-africain » 501Y.V2 et départements de l'est de la France. Paris : Conseil scientifique Covid-19, 2021. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_12_fevrier_2021.pdf [consulté le 22 mars 2021].