



Denis Pouchain¹, Gérard Le Roux²,
Benoît Tudrej³, Xavier Gocko^{4,5},
Remy Boussageon⁶

1. Fondateur et ancien rédacteur en chef de la revue exercer

2. Département universitaire d'enseignement et de recherche en médecine générale, UFR Paris-Est Créteil

3. Collège de médecine générale, Université Claude-Bernard-Lyon-1

4. Département de médecine générale, faculté de médecine Jacques-Lisfranc, Université Jean-Monnet, Saint-Étienne

5. Physiologie clinique de l'exercice, EA 4607 SNA-EPIS, Université Jean-Monnet, Saint-Étienne

6. CUMG, UCBL, Lyon-1,
UMR 5558, LBBE, EMET, CNRS Lyon-1

denis.pouchain@free.fr

exercer 2021;172:173-7.

Le bamlanivimab dans le traitement de la Covid-19 légère à modérée : une approche factuelle

Bamlanivimab in mild to moderate Covid-19: an evidence-based approach

« Seule une marionnette qui ne voit pas ses propres cordes croit au libre arbitre »

Ardit Beqiri (philosophe)

PRÉAMBULE

Le 24 février 2021, la Direction générale de la santé (DGS) a informé les médecins que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avait octroyé une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) au bamlanivimab¹. Il s'agit d'un anticorps monoclonal (MAB) indiqué chez les patients atteints d'une Covid-19 symptomatique légère à modérée ET à haut risque de développer une forme grave.

Les patients susceptibles d'être « engagés » dans cette ATUc sont définis de la façon suivante :

- atteints d'une Covid-19 symptomatique légère à modérée non hospitalisés (RT-PCR positive) ;
- symptômes datant ≤ 5 jours ;
- âge > 80 ans ou ;
- âge < 80 ans et atteints d'un déficit immunitaire lié à une pathologie ou à un traitement :
 - chimiothérapie en cours,
 - transplantation d'organe solide,
 - allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - maladie rénale avec DFG < 30 mL/min ou dialyse,
 - lupus systémique ou vascularite avec traitement immunodépresseur,
 - traitement par corticoïde > 15 mg/semaine,
 - traitement immunodépresseur incluant le rituximab (Mabthera®),

- fibrose pulmonaire idiopathique,
- pathologies rares du foie,
- myopathies avec capacité vitale forcée < 70 %,
- autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares.

La posologie de l'ATUc consiste en une perfusion intraveineuse unique de 700 mg de bamlanivimab pendant 1 heure, exclusivement administrée dans un hôpital dédié, suivie d'une heure de surveillance sur place, puis retour du patient à domicile. Le médecin ambulatoire qui considère qu'un patient est éligible à cette ATUc doit contacter en urgence le centre 15 ou l'hôpital approprié.

Selon la DGS², la majorité des patients éligibles est hors du champ hospitalier, et le rôle – dit fondamental – du professionnel de santé ambulatoire, en particulier de médecine générale – dit « pivot du système » – est le suivant :

- préidentifier la population cible au sein des patients dont il assure le suivi ;
- les informer de l'existence de ce traitement et des conduites à tenir en cas de symptômes ;
- les orienter très rapidement après l'apparition des symptômes vers les tests diagnostiques (< 24 heures), puis vers les lieux d'administration de ce traitement selon l'organisation locale retenue ;

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



- participer au suivi de l'efficacité et de la tolérance du traitement et au respect des mesures d'isolement renforcées si nécessaire.

PETIT RAPPEL PHARMACOLOGIQUE

Le bamlanivimab est un anticorps monoclonal IgG1 humain produit par le laboratoire Eli Lilly à partir de lymphocytes B de sujets convalescents ou guéris. Il anticipe (mime) la production d'anticorps naturels d'un patient infecté. Il cible la protéine S du Sars-CoV-2, ce qui bloque l'entrée du virus dans la cellule respiratoire hôte. Ce mécanisme d'action explique la nécessité d'administrer cet anticorps monoclonal moins de 5 jours après l'apparition des symptômes.

DONNÉES DISPONIBLES SUR LE BAMLANIVIMAB

L'argumentaire scientifique à l'origine de l'octroi de cette ATUc est issu de trois essais randomisés publiés dans de grandes revues internationales. Depuis le 21 janvier 2021, il faut ajouter un communiqué de presse mondialement diffusé par le laboratoire sur son site web³, et prioritairement destiné aux investisseurs. Il y a possiblement d'autres arguments moins scientifiques et moins nobles, mais plus indiscutables à la décision d'ATUc de l'ANSM.

ACTIV-3

Cet essai prévoyait de randomiser en double insu 300 patients hospitalisés pour Covid-19 documentée, indemnes d'insuffisance terminale d'organe dans un groupe bamlanivimab (7 000 mg en une perfusion intraveineuse unique) + traitement standard (SOC), ou placebo + SOC⁴. Les deux groupes pouvaient également recevoir du remdésivir, une assistance respiratoire et des corticoïdes à la discréction de l'investigateur. Le critère de jugement principal

(CJP) était le délai d'apparition d'une rémission symptomatique persistante (durée non définie) survenant dans les 90 jours après la perfusion. Une analyse intermédiaire de futilité était prévue à J5 sur une échelle clinique symptomatique respiratoire validée à 7 niveaux préconisée par l'Organisation mondiale de la santé⁵ (OMS) allant de 1 (activité quotidienne normale) à 7 (décès).

À l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes (163 bamlanivimab et 151 placebo) : âge médian : 61 ans, genre féminin : 44 %, ancienneté médiane des symptômes : 7 jours, 52 % des patients avaient un score respiratoire OMS ≥ 4 , l'oxygénothérapie et les médicaments concomitants étaient similaires.

L'essai a été interrompu pour futilité après la randomisation de 314 patients, car à J5 50 % de ceux du groupe bamlanivimab et 54 % de ceux du groupe placebo étaient au niveau 1 ou 2 de l'échelle de l'OMS : *odds ratio* (OR) = 0,85 ; intervalle de confiance à 95 % (IC95) = 0,56-1,29 ; $p = 0,45$. Par ailleurs, il n'y a eu aucune différence entre les groupes en termes de délai d'apparition d'une rémission symptomatique (risque relatif [RR] = 1,06 ; IC95 = 0,77-1,47) ou de durée d'hospitalisation (RR = 0,97 ; IC95 = 0,78-1,20) tout au long des 42 jours avant l'interruption de l'essai. La sécurité d'emploi (décès et effets indésirables cliniques de grade 3 ou 4 à J5) était comparable entre les groupes : OR = 1,56 ; IC95 = 0,78-3,10 ; $p = 0,20$.

Au total, l'efficacité clinique de 7 000 mg de bamlanivimab en une seule perfusion n'a pas été démontrée chez des patients hospitalisés pour Covid-19 (qui n'était pas la population ni la posologie de l'ATUc).

BLAZE-1 monothérapie

Cet essai de phase II-III randomisé en double insu avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de trois doses de bamlanivimab administrées en une seule perfusion intraveineuse précoce (700 mg, 2 800 mg et

7 000 mg) versus placebo⁶. Les patients n'étaient pas hospitalisés et atteints d'une Covid-19 symptomatique légère à modérée virologiquement confirmée. Compte tenu de leur profil clinique, ils étaient également considérés comme à haut risque de développer une forme sévère (population de l'ATUc). Le CJP était la charge virale mesurée onze jours après la perfusion comparativement à l'inclusion. Les trois doses ont été comparées au placebo, mais pas entre elles. Il y avait de nombreux critères de jugement secondaires, y compris cliniques. Les résultats publiés dans le *New England Journal of Medicine* sont ceux d'une analyse intermédiaire prévue au protocole⁶.

En général, les résultats de bon augure d'un essai de recherche de dose avec un critère de jugement de type « *surrogate* » (intermédiaire biologique) ne sont confirmés en phase III qu'une fois sur deux sur un critère clinique⁷. Dans cet essai, il y avait de nombreux critères de jugement secondaires (y compris cliniques) sans gestion de l'inflation du risque alpha pour 84 comparaisons, ce qui aboutit à des résultats à considérer comme exploratoires (hypothétiques), de l'aveu même des auteurs. Dans le pire des cas, le risque d'observer à tort un effet clinique du bamlanivimab était de 98 %. Avec autant de comparaisons sans analyse hiérarchisée, il est tout à fait possible de conclure à l'intérêt du traitement sur l'un des critères, même s'il n'a aucun effet en réalité⁸.

Après randomisation, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes traités et le placebo (101 patients à 700 mg, 107 à 2 800 mg, 101 à 7 000 mg, et 143 sous placebo) : âge médian : 45 ans, genre féminin : 55 %, délai depuis l'apparition des symptômes : 4 jours, formes légères de Covid-19 : 77 %. Il n'y a pas eu de différence significative sur le CJP (charge virale à J11) entre le bamlanivimab dosé à 700 mg et le placebo ($p = 0,38$), ni pour le 7 000 mg ($p = 0,70$). Il en était de même à J3 et à J7. En revanche, la dose 2 800 mg (non rete-

nue pour l'ATUc) était significativement supérieure au placebo sur la charge virale à J11 ($p = 0,02$). Toutes doses confondues (ce qui est un non-sens en pratique de soins) et sur un des critères secondaires cliniques, il y a eu 1,6 % de patients hospitalisés ou ayant consulté dans un service d'urgence *versus* 6,3 % dans le groupe placebo à J29. Les auteurs ont eu l'élégance de ne pas publier la valeur de p de cette comparaison. De plus, les motifs de ces événements étaient inconnus et ne correspondaient pas obligatoirement à des Covid-19 sévères. Enfin, il y a eu 1 (1 %) événement de ce critère dans le groupe dosé à 700 mg et 9 (6,3 %) dans le groupe placebo : RR = 0,16 ; IC95 = 0,02-1,22 ; $p = 0,08$ (calcul personnel). Il n'y a pas eu de différence significative, entre les groupes traités et le placebo, sur la tolérance ni sur la sécurité d'emploi.

Au total, le bamlanivimab à 700 mg n'était pas plus efficace que le placebo sur la charge virale ou sur l'évolution clinique péjorative de la maladie chez les patients ambulatoires atteints d'une Covid-19 symptomatique légère à modérée et à haut risque de développer une forme sévère.

BLAZE-1 bithérapie

Cette publication est l'analyse finale de l'essai randomisé adaptatif BLAZE-1 dans lequel a été ajouté un groupe recevant une bithérapie MAB : bamlanivimab 2 800 mg + étésévimab 2 800 mg prévu au protocole *versus* placebo⁹. Cet essai était conçu pour évaluer la sécurité du médicament et l'évolution de marqueurs biologiques, et aucunement des critères cliniques. Le CJP était également la variation de la charge virale à J11± 4 comparativement à l'inclusion. Neuf autres critères de jugement ont été ajoutés à l'analyse : 3 sur la charge virale, 5 sur les symptômes et 1 sur les hospitalisations ou visites aux urgences ou les décès à J29 (toujours sans gestion de l'inflation du risque alpha). À l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes (101 patients à 700 mg, 107

à 2 800 mg, 101 à 7 000 mg, 109 en bithérapie et 156 sous placebo) : âge médian : 44,7 ans, genre féminin : 54,6 %, formes légères : 77,5 %, ancienneté médiane des symptômes : 4,2 jours. L'analyse statistique a été faite en intention de traiter modifiée, ayant écarté les patients dont la charge virale à J11 n'était pas connue, ce qui biaise le résultat final. Les auteurs soulignent que l'évaluation à J11 était probablement trop tardive car les patients sous placebo avaient des charges virales basses, ce qui est l'évolution naturelle de la maladie.

Aucune des trois monothérapies n'a été significativement supérieure au placebo sur la charge virale à J11. En revanche, la bithérapie MAB l'a été : différence logarithmique = -0,57 log₁₀ copies/mL ; IC95 = -1,00,-0,14 ; $p = 0,01$. Selon les auteurs, il y a eu une différence significative sur 10 des 84 critères de jugement non hiérarchisés, en particulier un score moyen symptomatique à J11 dans le groupe 700 mg. Ces résultats (non précisément mentionnés) sont à considérer comme des hypothèses à confirmer et non comme des preuves tangibles⁸. En revanche, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes sur la disparition du virus évaluée par deux tests RT-PCR négatifs successifs à J7, J11, J15 et J22.

En conclusion, l'analyse finale de BLAZE-1 n'a pas démontré l'efficacité biologique ou clinique du bamlanivimab à la dose de 700 mg en une perfusion IV précoce chez des patients ambulatoires atteints d'une Covid-19 légère à modérée et considérés comme à haut risque de développer une forme sévère.

Le communiqué de presse d'Eli Lilly

En prolégomènes, ce type d'information partielle, incomplète, non évaluée ni validée par les pairs a pour objectif principal de « booster » les actions boursières de l'entreprise, de réconforter les actionnaires, de lever de nouveaux fonds, et de tenter « d'influencer » les régulateurs et les cliniciens.

Ce communiqué expose brièvement les résultats d'un essai de phase III nommé BLAZE-2. Cet essai randomisé en double insu *versus* placebo a évalué l'efficacité et la tolérance d'une perfusion unique de 4 200 mg de bamlanivimab (posologie hors ATUc) dans deux populations différentes de maisons de retraite (résidents et personnels). 965 sujets (299 résidents et 666 personnels) asymptomatiques vironégatifs (essai de prévention) ont été inclus, et 132 patients (41 résidents et 91 personnels) asymptomatiques RT-PCR positifs (essai thérapeutique) ont été intégrés dans une analyse exploratoire. Le CJP pour les deux populations était la survenue d'une Covid-19 symptomatique. Les caractéristiques des sujets inclus ne sont pas décrites dans le communiqué. Après un suivi de 8 semaines pour tous les participants, le risque sur le CPJ était réduit de 57 % : OR = 0,43 ; $p = 0,0002$ (intervalle de confiance et risques absous non stipulés). Dans le sous-groupe préspécifié des résidents, le risque du CJP était réduit de 80 % : OR = 0,20 ; $p = 0,0003$ (encore une fois l'intervalle de confiance et les risques absous ne sont pas mentionnés).

Au total, les résultats partiels fournis dans ce communiqué de presse interdisent d'avoir une idée précise de la balance efficacité/effets indésirables du bamlanivimab dosé à 4 200 mg en prévention ou en traitement. De toute façon, ni la dose administrée ni la population ne correspondaient à ceux de l'ATUc.

COMMENTAIRES

Habituellement, les ATUc sont réservées à des médicaments destinés à des patients atteints de maladies graves (risque très élevé de mortalité ou de handicap sévère à court terme), en impasse thérapeutique et en attente d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) officielle. Elles concernent des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées. Ils sont desti-



nés à un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique¹⁰. Les données d'efficacité conduisant à une ATUc sont en général issues d'essais de phase II solides qui permettent de présumer d'un bénéfice clinique consistant (avec une tolérance acceptable), ou d'essais de phase III insuffisamment matures mais dont les résultats intermédiaires suggèrent fortement un bénéfice clinique (morbimortalité) substantiel pour une maladie rare ou sévère ou un cancer en impasse thérapeutique par exemple. Dans la grande majorité des cas, les patients engagés dans une ATUc sont hospitalisés ou suivis à l'hôpital. Pour le bamlanivimab, il n'y a aucun bénéfice clinique démontré dans les essais publiés, et la DGS ne transmet aucune information scientifique aux médecins ambulatoires en dehors de son injonction : « *recruter, adresser, récupérer et surveiller le patient très attentivement* ». Enfin, il n'y a aucune considération sur la contrainte organisationnelle que cela entraîne, ni sur l'absence de rémunération spécifique. Par quel miracle (ou lobby) une ATUc a-t-elle été octroyée à un médicament censé réduire le risque de formes sévères sans aucune donnée sur ce critère alors même que c'est ce risque qu'il s'agit de minorer et que la majorité de ces patients guérit

spontanément ? Enfin, en l'absence de groupe témoin dans une ATUc, cette dernière ne permettra jamais de démontrer robustement l'efficacité clinique alléguée de ce médicament. Cela rappelle que les choix thérapeutiques fondés sur la science ne sont pas toujours compatibles avec les choix politiques. Dans un contexte où la vaccination rencontre des difficultés à se déployer, proposer un traitement est un choix politique fort mais exposé à des risques et éthiquement discutable : « *La gravité de cette pandémie et l'urgence à traiter les patients ne justifient en rien l'utilisation à but compassionnel de traitement dont le bénéfice n'est pas connu.* »⁸

La politique sanitaire de chaque pays s'intègre dans une comparaison des stratégies contre la Covid-19. L'Allemagne a acheté très tôt des doses de bamlanivimab, ce qui a éventuellement influencé le choix politique français.

Au total, bien que le bamlanivimab 700 mg ait obtenu une autorisation urgente et conditionnelle de mise sur le marché aux États-Unis dans une indication superposable à celle de l'ATUc, la décision de l'ANSM est surprenante (voire suspecte) au regard de ses propres critères en l'absence de démonstration plausible d'une quelconque efficacité à la posologie préconisée¹¹.

En pratique, dans son message du 27 février 2021, la DGS encourage les médecins ambulatoires, en particulier les spécialistes de médecine générale qui sont les plus à même de les rencontrer, à « débusquer » les patients susceptibles de participer à l'ATUc et à expressément les expédier à l'hôpital dédié pour qu'ils reçoivent la perfusion (salvatrice ?) de bamlanivimab¹². Ce message ne contient aucune donnée précise sur les bénéfices cliniques supposés de ce traitement, mais indique que « *des réactions graves d'hypersensibilité incluant des réactions liées à la perfusion et des réactions anaphylactiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été observées avec les anticorps monoclonaux, y compris avec le bamlanivimab, pendant et au décours de l'administration* ». Cette carence d'information scientifique transmise par la tutelle complique, voire condamne, une décision partagée avec un patient objectivement et loyalement informé qui tient compte de ses préférences et de ses valeurs^{13,14}. Cette posture qui discrédite la méthode scientifique et accrédite le « deux poids, deux mesures » est regrettable, voire condescendante. Elle soulève la question éthique de la place réservée au libre arbitre éclairé et argumenté des médecins ambulatoires et surtout des patients. ●

Résumé

Le 24 février 2021, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a octroyé une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte au bamlanivimab pour traiter les patients atteints d'une Covid-19 légère à modérée non hospitalisés, mais considérés comme à haut risque de développer une forme sévère. Le lendemain, la Direction générale de la santé (DGS) a adressé à tous les médecins ambulatoires un message urgent pour qu'ils repèrent ces patients, documentent la Covid-19 avec un test RT-PCR, et les adressent directement à un hôpital dédié ou via le centre 15, le tout en moins de 5 jours après les premiers symptômes. La lecture des essais randomisés versus placebo publiés dans de prestigieuses revues internationales montre que 700 mg de bamlanivimab en une perfusion unique (posologie de l'ATUc) administrée à l'hôpital n'a aucune efficacité sur la charge virale à 11 jours et encore moins sur la survenue de formes sévères chez des patients ambulatoires non graves dont la majorité guérit spontanément. Devant ce constat et l'absence d'information scientifique argumentant l'injonction de la DGS, il est licite de s'interroger sur cette démarche qui discrédite la méthode scientifique, accrédite le « deux poids, deux mesures » et soulève la question éthique de la place réservée au libre arbitre éclairé et argumenté des médecins et des patients.

➔ **Mots-clés :** anticorps monoclonaux ; COVID-19 ; médecine générale.

Summary

On 24 February 2021, the ANSM granted a temporary cohort use authorisation to bamlanivimab to treat patients with mild to moderate Covid-19 who are not hospitalised but considered at high risk of developing a severe form. The next day, the DGS sent an urgent message to all ambulatory physicians to identify these patients, document Covid-19 with an RT-PCR test, and refer them, directly or via the "15" emergency call number, to a dedicated hospital, all within 5 days after the first symptoms. The reading of randomised trials versus placebo published in prestigious international journals show that 700 mg of bamlanivimab in a single infusion (ATUc dosage) administered in hospital has no efficacy on the viral load at 11 days and even less on the occurrence of severe forms of non-severe ambulatory patients, the majority of whom recover spontaneously. In view of this observation and the absence of scientific information to support the DGS injunction, it is legitimate to question this approach which discredits the scientific method, confirms the «double standard» and raises the ethical question of the place reserved for the informed and argued free will of doctors and patients.

➔ **Keywords:** antibodies monoclonal; COVID-19; general practice.

Références

1. Agence nationale de sécurité du médicament. Bamlanivimab 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion. Saint-Denis : ANSM, 2021. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/BAMLA-NIVIMAB-700-mg-20-mL-35mg-mL-solution-a-diluer-pour-perfusion> [consulté le 5 mars 2021].
2. Ministère des Solidarités et de la Santé. Établissements administrant le traitement par anticorps monoclonaux contre la Covid-19. Paris : MSS, 2021. Disponible sur : <https://www.sante.fr/cf/lieux-traitement-covid-anticorps-monoclonaux.html> [consulté le 5 mars 2021].
3. Lilly Investors. Lilly's neutralizing antibody bamlanivimab (LY-CoV555) prevented COVID-19 at nursing homes in the BLAZE-2 trial, reducing risk by up to 80 percent for residents. Indiana : Lilly, 2021. Disponible sur : <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-neutralizing-antibody-bamlanivimab-ly-cov555-prevented> [consulté le 5 mars 2021].
4. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;22:NEJMoa2033130.
5. World Health Organization. Novel coronavirus: COVID-19 therapeutic trial synopsis. Geneva : WHO, 2020. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis> [consulté le 5 mars 2021].
6. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. for the BLAZE-1 investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:229-37.
7. Hwang TJ, Carpenter D, Lauffenburger JC, et al. Failure of investigational drugs in late-stage clinical development and publication of trial results. *JAMA Intern Med* 2016;176:1826-33.
8. Société française de pharmacologie et thérapeutique. Position de la SFPT sur les données d'évaluation clinique actuellement disponibles du bamlanivimab en monothérapie à 700 mg. Paris : SFPT, 2021. Disponible sur : <https://sfpt-fr.org/> [consulté le 5 mars 2021].
9. 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;325:632-44.
10. Agence nationale de sécurité du médicament. Avis aux demandeurs d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Saint-Denis : ANSM, 2014. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=Notice+ATU [consulté le 5 mars 2021].
11. Food and Drug Administration. Emergency use authorization for bamlanivimab 700 mg IV: Center for Drug Evaluation and Research review. Silver Spring : FDA, 2020. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/144118/download> [consulté le 5 mars 2021].
12. Direction générale de la santé. Bamlanivimab, anticorps monoclonal : approvisionnement des établissements de santé et prise en charge des patients à risque élevé d'évolution vers les formes graves. Paris : DGS, 2021. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/spip.php?page=recherche&recherche=bamlanivimab> [consulté le 5 mars 2021].
13. Zagury-Orly I, Schwartzstein RM. Covid-19. A reminder to reason. *N Engl J Med* 2020;383(3):e12.
14. Haute Autorité de santé. Patient et professionnels de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée. Guide méthodologique 2013. Saint-Denis : HAS, 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1671523/fr/patient-et-professionnels-de-sante-decider-ensemble [consulté le 5 mars 2021].