

Place des anticorps monoclonaux neutralisants dans le traitement de la COVID-19 dans la vie réelle : le grand écart avec les études cliniques randomisées

Indication for neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19 in real life: the big gap with controlled randomized trials

HILDEBRAND M. et GOFFARD J.-C.

Service de Médecine interne, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les traitements par anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 (nAbs) ont été étudiés au travers d'études randomisées contrôlées et ont démontré une efficacité en prévention et pour les formes précoces de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Leur utilisation dans la vie réelle diffère en de nombreux points de celle des études cliniques. L'évolution des variants, la couverture vaccinale, le traitement de groupes à risque différents de ceux repris dans les études cliniques sont des sujets discutés dans le présent papier.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 538-540

Doi : 10.30637/2022.22-043

ABSTRACT

Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies treatments have been studied through randomized controlled trials and have demonstrated efficacy for prevention and early COVID-19 treatment. Their use in real life is different from studies in many points. Variant changes, vaccination coverage, treated groups with nAbs which are different from clinical trials are topics discussed in this paper.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 538-540

Doi : 10.30637/2022.22-043

Key words : COVID19, monoclonal antibodies

INTRODUCTION

Les premières études cliniques explorant l'efficacité des anticorps monoclonaux neutralisant le SARS-CoV-2 (nAbs) ont rapidement été initiées au début de la première vague afin de tester de nouvelles approches thérapeutiques visant à réduire la mortalité élevée de la maladie à coronavirus-2019 (COVID-19) parmi des groupes à risque, à une période où les vaccins n'étaient pas encore disponibles.

Il faudra attendre la fin du mois de février 2021 pour que plusieurs nAbs bénéficient d'autorisations d'utilisation urgente par l'agence européenne des médicaments (EMA). Parmi eux, deux traitements ont été plus largement utilisés : la combinaison casirivimab/imdevimab et le sotrovimab. Le bamlanivimab en monothérapie a rapidement été abandonné suite à l'émergence précoce de variants Alpha mutants résistants. Ensuite, le Bamlanivimab associé à

l'etesevimab a vu sa distribution interrompue en juin 2021, alors que cette combinaison restait active sur le variant Delta qui devenait alors dominant. Enfin, la combinaison tixagevimab/cilgavimab a récemment été enregistrée pour son utilisation en prophylaxie pré-exposition.

Il s'agit d'immunoglobulines IgG1 produites à partir des lymphocytes B de patients ayant été infectés par le SARS-CoV-2 pour la plupart des nAbs ou par le SARS-CoV-1 pour le sotrovimab. Ces anticorps présentent un pouvoir neutralisant élevé vis-à-vis de la souche originelle du SARS-CoV-2. Ils ont pour cible des épitopes situés au niveau du domaine de la protéine S liant le récepteur ACE2 et empêchent l'entrée du virus dans les cellules exprimant ce récepteur. Le pouvoir neutralisant de tous ces nAbs est soumis à la variabilité génétique des variants et à l'émergence de mutations adaptatives responsables d'une perte partielle ou complète du pouvoir neutralisant.

DISCUSSION

Les études randomisées contrôlées¹⁻⁴ ont démontré une efficacité des nAbs pour des indications en prophylaxie pré- et post-exposition et dans le traitement précoce de la COVID-19 chez des patients ambulants, mais aucun bénéfice lorsqu'ils étaient administrés plus tardivement chez des patients hospitalisés présentant une COVID-19 sévère. Les caractéristiques principales et les résultats sont repris dans le tableau pour les traitements utilisés en Belgique en prévention et pour les formes précoces de la COVID-19. Ces études ont évalué des patients non vaccinés, atteints de comorbidités, parmi lesquelles les états d'immunosuppression étaient très largement sous-représentés, voire exclus comme dans l'étude évaluant le sotrovimab³.

La mise à disposition des nAbs par le biais de programmes nationaux a fait suite à la description d'échappement vaccinal au sein d'une population immunodéprimée, majoritairement transplantée, avec une faible réponse sérologique. Ce programme intervient pour la Belgique à partir du mois de mai 2021, moment où le variant Delta est prédominant et vise en priorité la population immunodéprimée quel que soit le statut ou la réponse vaccinale. Dans notre centre, sur les 311 patients ayant bénéficié d'un traitement par nAbs, plus de 80 % appartenaient au groupe des immunodéprimés. Le casirivimab/imdevimab sera d'abord disponible jusqu'en novembre 2021, remplacé ensuite par le sotrovimab. Seule l'indication en traitement précoce a été retenue et le délai entre le début des symptômes et l'administration des nAbs a été fixée à 10 jours alors qu'il est respectivement de 7 et 5 jours dans les études portant sur le casirivimab/imdevimab et le sotrovimab.

En conséquence, l'utilisation des nAbs dans la vie réelle, telle qu'elle a été recommandée dans notre pays, s'inscrit en dehors des critères des études et toute extrapolation des résultats de ces études à la situation réelle est spéculative. Cependant, plusieurs publications de séries⁵⁻⁸ de patients immunodéprimés, essentiellement de patients transplantés et majoritairement rénaux, ayant bénéficiés de nAbs en traitement précoce de la COVID-19 décrivent un nombre extrêmement faible de décès à 1 mois de l'administration du traitement parmi une population qui présentait, avant la vaccination et la disponibilité des nAbs, une mortalité voisine de 20 %⁹.

Avec l'émergence du sous-variant Omicron BA.2, la

combinaison tixagevimab/cilgavimab est aujourd'hui le seul traitement qui garde un pouvoir neutralisant et pour laquelle nous possédons des données de sécurité au travers de l'étude PROVENT⁴. Celle-ci étudie l'usage d'une dose unique de 300 mg de tixagevimab/cilgavimab administrée en intra-musculaire en prophylaxie pré-exposition et rapporte une réduction de 83 % du risque d'être infecté sur une période de 6 mois. Des inquiétudes ont été soulevées suite à la survenue plus fréquente, bien que statistiquement non significative, d'évènements cardio-vasculaires sévères dans le bras tixagevimab/cilgavimab chez des patients présentant déjà des antécédents cardiaques. Cette combinaison a été enregistrée par l'EMA pour sa commercialisation le 25 mars 2022 et est disponible en Belgique depuis la fin du mois de mai 2022 en prophylaxie pré-exposition pour les patients immunodéprimés qui, après 4 doses de vaccins présentent une réponse considérée comme insuffisante déterminée par un titre sérologique anti-S < 260 BAU/ml.

Dans l'étude PROVENT, le nombre nécessaire de patients à traiter pour éviter une infection est de 133 parmi une population complètement non vaccinée et face au variant Alpha, beaucoup moins contagieux que ne l'est le sous-variant Omicron BA.2. Globalement beaucoup moins sévère, nous ne disposons à ce jour que de peu de données concernant la sévérité du variant dominant actuel parmi le groupe des immunodéprimés. A ce sujet, une première publication du Johns Hopkins Hospital¹⁰ rapporte un taux d'hospitalisation et une mortalité respectivement de 26 % et 2 % parmi une cohorte de 347 patients greffés infectés par Omicron entre le 22 décembre 2021 et le 9 février 2022. Cependant, aucune précision n'est donnée sur les caractéristiques des patients décédés, sur la proportion de patients ayant bénéficié d'un traitement par le sotrovimab ni sur la proportion du sous-variant BA.2, sur lequel ce traitement n'est plus efficace.

Au vu de ces données qui semblent confirmer que des mesures thérapeutiques précoces paraissent encore justifiées, telles qu'entre autres l'administration de tixagevimab/cilgavimab pour des groupes à risque en début d'infection, la pertinence de son utilisation en prévention se pose en termes de risque-bénéfice et de coût à mesure de la réduction constante de la circulation du virus prévue au cours des prochains mois.

CONCLUSION

Avec le visage sans cesse changeant de la pandémie COVID-19, dans le contexte particulier des nAbs dont l'efficacité varie en fonction de la succession des variants, il est très difficile d'établir des attitudes basées sur le résultat d'études qui sont souvent obsolètes au moment de la disponibilité des traitements. Il est en revanche très probable que des vies aient été épargnées grâce à la combinaison de la vaccination et à l'administration précoce de nAbs chez des patients à risque de COVID-19 sévère. Il est, à ce jour, difficile d'extrapoler si ce type de traitement apporte le même bénéfice face au variant Omicron.

Conflits d'intérêt : Le Dr Goffard est consultant (non rémunéré) pour GSK.

	Type de traitement	Dosage en mg	Recrutement	Nombre de patients inclus	Groupe ID	Résultat : Réduction du RR
Casi/Imde ¹	Prophylaxie post-exposition	600/600, SC Placebo (1/1) ^{***} Une dose	Janvier - mars 2021	2.067	1,5 %	81,4 %*
Casi/Imde ²	Traitement précoce Délai : 7 j	1200/1200 IV Placebo (1/1) ^{***} Une dose – perfusion d'une heure	Septembre 2020 - janvier 2021	2.686	3 %	71,3 %** (IC 95 % : 51,7 - 82,9 %)
Casi/Imde ²	Traitement précoce Délai : 7 j	600/600 IV Placebo (1/1) ^{***} Une dose – perfusion d'une heure	Septembre 2020 - janvier 2021	1.488	2,3 %	70,4 %** (IC 95 % : 31,6 - 87,1 %)
Sotrovimab ³	Traitement précoce Délai : 5 j	500 IV Placebo (1/1) ^{***} Une dose Perf. une heure	Août 2020 - janvier 2021	868	0 %	85 %** (IC 97,24 % : 44 - 96 %)
Tix/Cil ⁴	Prophylaxie pré-exposition	150/150 IM Placebo (2/1) ^{***} Une dose	Novembre 2020 - mars 2021	3.461	3,8 %	82,8 %* (IC 95 % : 65,8 - 91,4 %)

Abréviations : Casi/Imde : casirivimab/imdevimab ; Tix/Cil : tixagevimab/cilgavimab ; SC : sous-cutané; IV intraveineux ; IM: intramusculaire ; ID: immunodéprimé ; RR: risque relatif ; IC : intervalle de confiance

*Pour les études de prophylaxie, réduction du risque relatif de développer une COVID-19 dans les 28 jours après l'administration des nAbs pour le Casi/Imde (prophylaxie post-exposition) ou dans les 6 mois pour le Tix/Cil (prophylaxie pré-exposition) ;

**Pour les études de traitement précoce, chez des patients ambulants, réduction du risque relatif d'être hospitalisé ou de décès dans les 29 jours après l'administrations des nAbs ;

***Randomisation entre le principe actif et le placebo. Le placebo est toujours le 2^{ème} chiffre.

BIBLIOGRAPHIE

- O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N *et al.* Sub-cutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1184-95.
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R *et al.* REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;385:e81.
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR *et al*; COMET-ICE Investigators. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021;385(21):1941-50.
- Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A *et al*; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(23):2188-2200.
- Dhand A, Lobo S, Wolfe K, Feola N, Lee, L, Nog, R *et al.* Casirivimab-imdevimab for treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients : an early experience. *Transplantation.* 2021;105(7):e86.
- Liu E, Lee J, Loo A, Mazur S, Sultan S, Aull M, Lee J *et al.* Casirivimab-imdevimab for mild to moderate SARS-CoV-2 infection in Kidney Transplant recipients. *Kidney Int Rep.* 2021;6:2900-2.
- Yetmar ZA, Beam E, O'Horo JC, Ganesh R, Bierle DM, Brumble L *et al.* Monoclonal Antibody Therapy for COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(6):ofab255.
- Gueguen J, Colosio C, Del Bello A, Scemla A, N'Guyen Y, Rouzaud C *et al.* Early Administration of Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies Prevents Severe COVID-19 in Kidney Transplant Patients. *Kidney Int Rep.* 2022;7(6):1241-7.
- Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS *et al*; UW COVID-19 SOT Study Team. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4090-9.
- Cochran W, Shah P, Barker L, Langlee J, Freed K, Boyer L *et al.* COVID-19 Clinical Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients During the Omicron Surge. *Transplantation.* 2022 Jul 1;106(7):e346-7.

CORRESPONDANCE :

M. HILDEBRAND
Hôpital Erasme
Service de Médecine interne
Route de Lennik, 808 - 1070 Anderlecht.
E-mail : marc.hildebrand@erasme.ulb.ac.be