

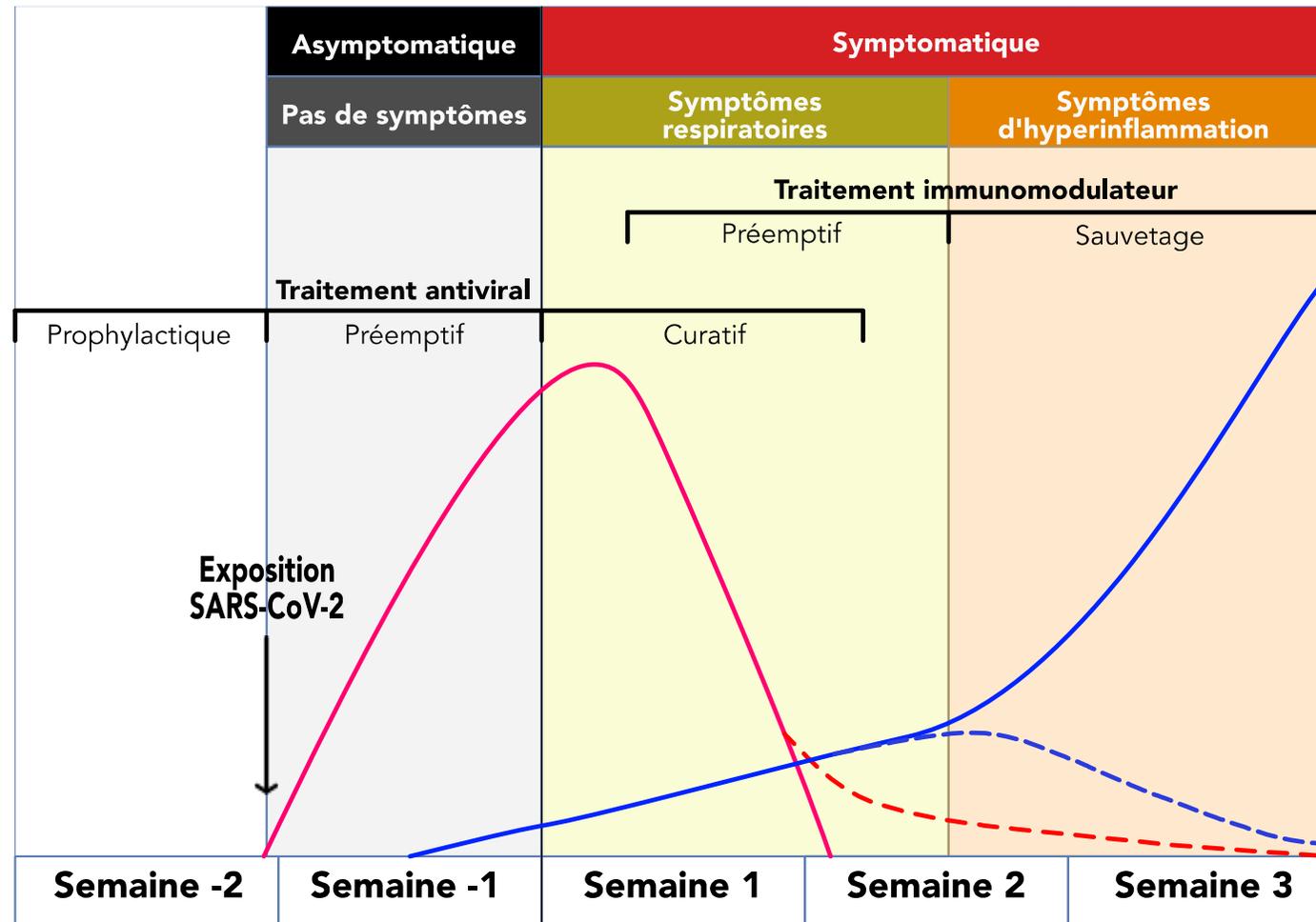
Traitement du Covid-19 par anticorps monoclonaux

Pr André Cabié

Université des Antilles

CHU de Martinique

Interventions thérapeutiques selon la durée des symptômes



Début des symptômes

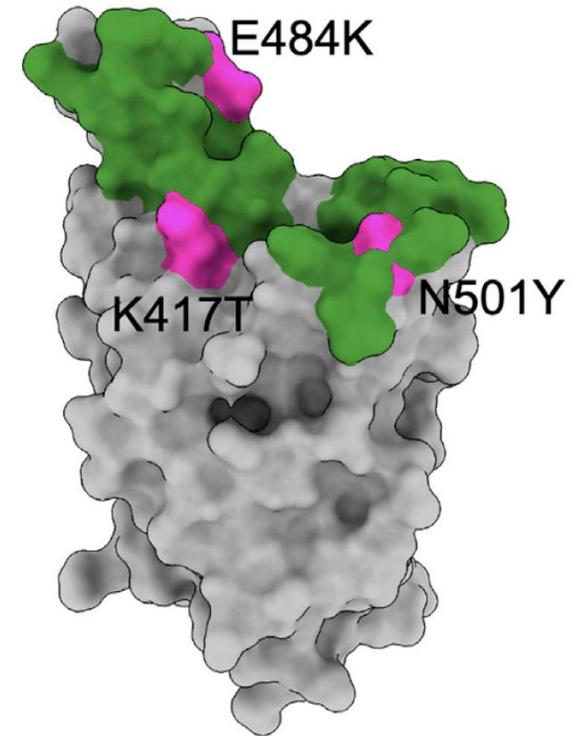
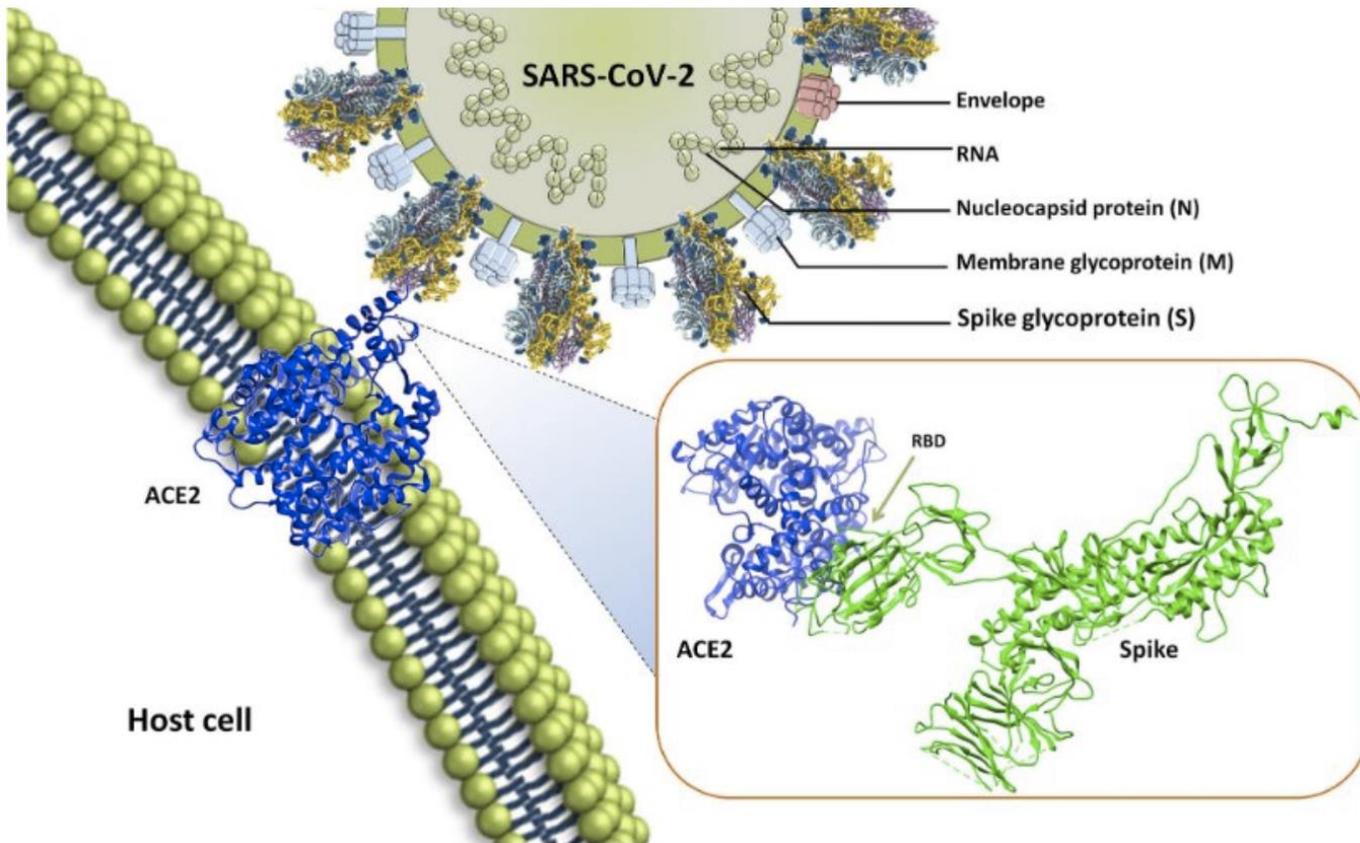
— Réplication virale

- - - Réplication virale prolongée (formes graves, ID)

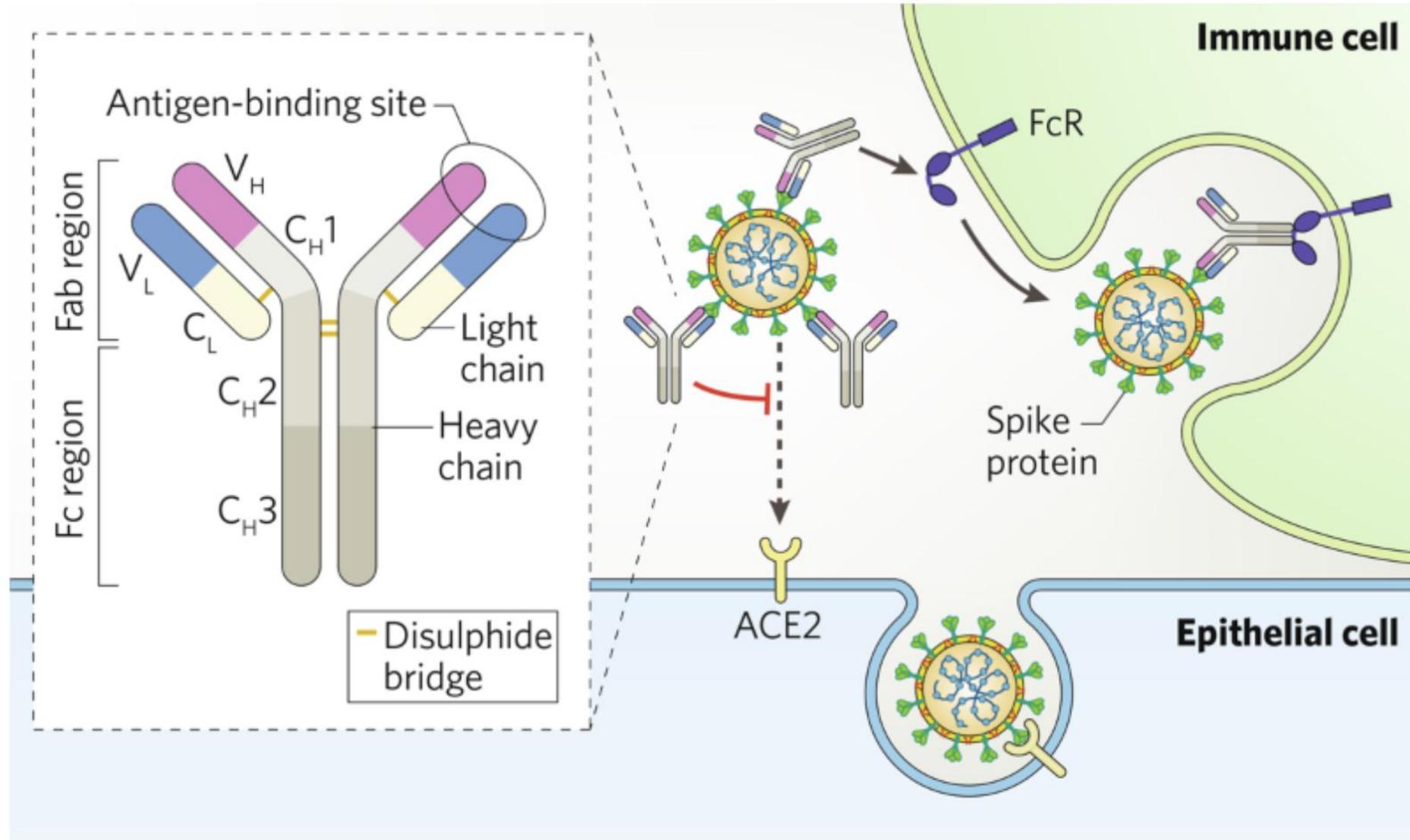
— Marqueurs inflammation, Covid grave

- - - Marqueurs inflammation, Covid modéré

Souches variantes de SARS-CoV-2 d'intérêt



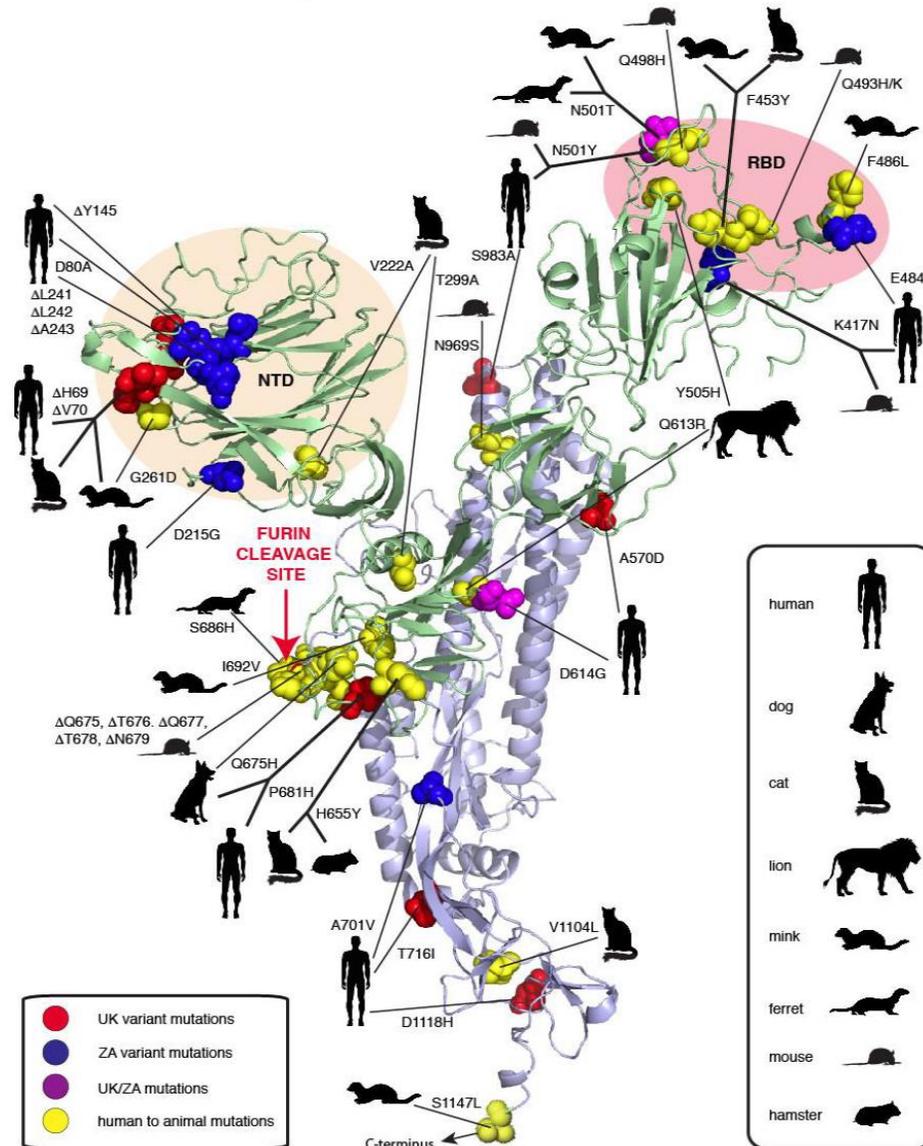
Anticorps et Covid-19



Neutralization epitopes

NTD $\approx 10\%$ (5 to 25% of Mab)
4 epitopes

RBD $\approx 85\%$
3 epitopes





REGLE D'OR

**1 Anticorps monoclonal
neutralisant**

+

1 virus à génome ARN

=

1 mutant d'échappement



1 infection prolongée

Patient immunodéprimé

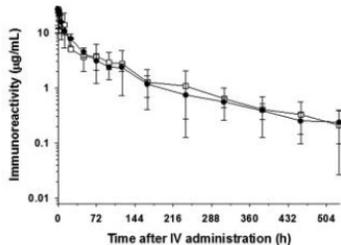
+

1 traitement à dose sub-optimale

Concentration trop faible

=

**conditions idéales, 'quasi-
expérimentales' de sélection de
mutants résistants**



**Le succès thérapeutique est la meilleure garantie
contre la sélection de variants**



REGLE D'OR 2

**2 Anticorps monoclonaux
neutralisant et non compétitifs**

+

1 virus à génome ARN

=

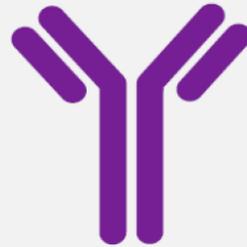
Pas de mutant d'échappement

Association de deux mAc anti-SARS-CoV-2

REGN10987
Imdevimab



REGN10933
Casirivimab



Simultaneously bind to distinct regions of the spike protein

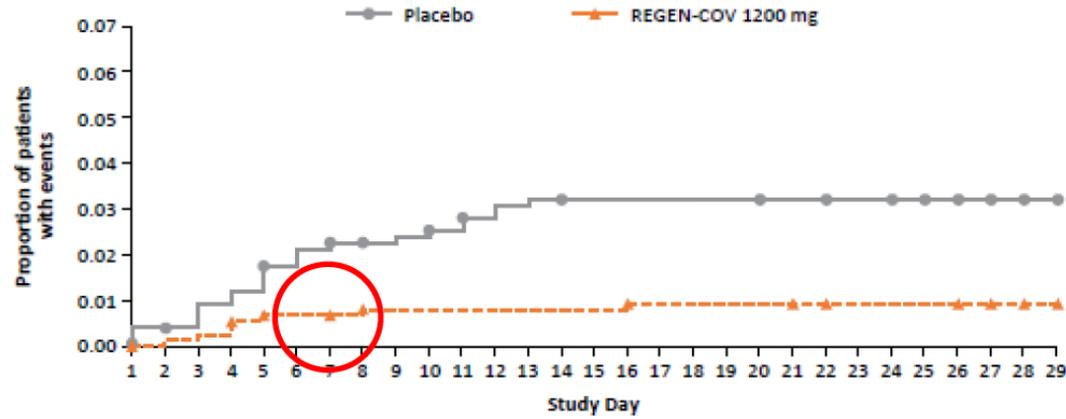
- Association de deux anticorps monoclonaux recombinants de type IgG1 **non modifiés au niveau des régions du fragment constant (Fc)**
- Les deux anticorps ciblent sur la protéine Spike **des épitopes différents et non chevauchants** qui sont situés dans le domaine "**RBD**"

Casirivimab + Imdevimab – Etude REGN-CoV 2067 (Phase 3, Regeneron)

- Etude randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez **4180** patients (traités : N=2091 ; placebo: N=2089)
- Critère d'inclusion : patients avec ≥ 1 facteur de risque et ≤ 7 jours de symptômes
- **Critère de jugement : hospitalisation ou décès à J29**
- BMI moyen de 31 et âge médian de 50 ans (15 % de patients de plus de 65 ans), 15% diabète
- La durée moyenne des symptômes à l'inclusion était de **3 jours**, et la charge virale à l'inclusion était de $7 \log_{10}$ copies /mL
- Doses : 600 mg + 600 mg (Dose totale 1200 mg) ou 1200 mg + 1200 mg (Dose totale 2400 mg)

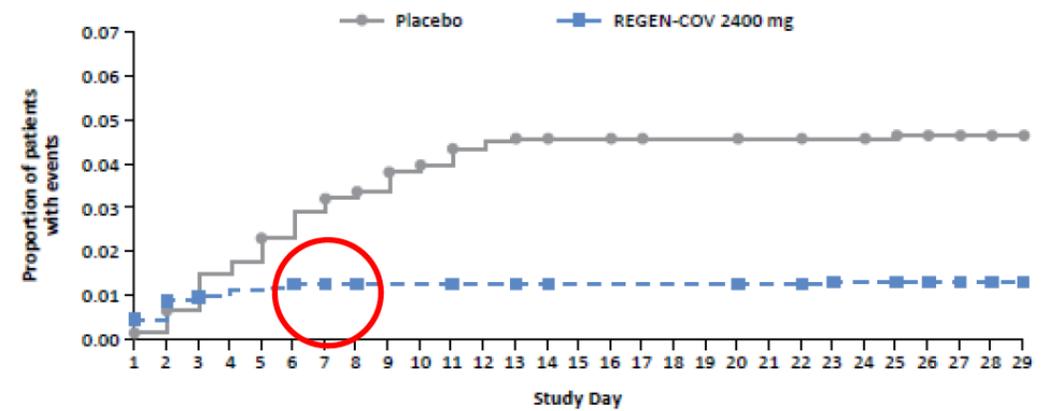
Casirivimab + Imdevimab – Etude REGN-CoV 2067 (Phase 3, Regeneron) efficacité

A. Covid-19-related Hospitalization or All-Cause Death* – REGEN-COV 1200 mg IV Single Dose



- Taux d'hospitalisation ou de décès égal à 1% (n=7) dans le bras traité et 3,2% (n=24) dans le bras placebo (p<0.002)
- Efficacité de ~70%
- 4 décès observés dont 3 dans le bras placebo

B. Covid-19-related Hospitalization or All-Cause Death* – REGEN-COV 2400 mg IV Single Dose



- Taux d'hospitalisation ou de décès était de 1,3% (n=18) dans le bras traité et de 4,6% (n=62) dans bras placebo (p<0.001)
- Efficacité ~ 70%
- 2 décès observés dans l'étude (1 dans chaque bras)

Bamlanivirab + Etesevimab – Etude Blaze 1 (Phase 3, Eli Lilly)

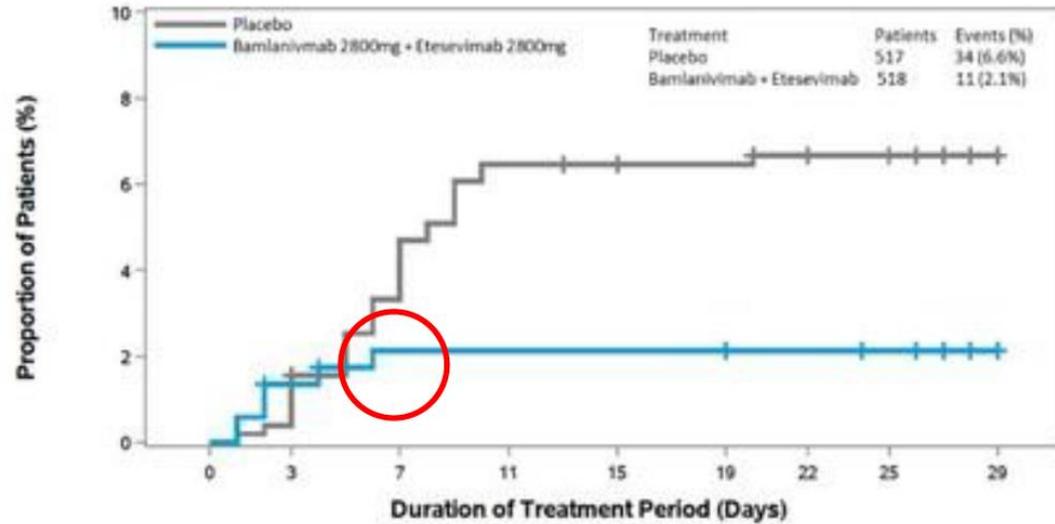
Partie 1 de Blaze 1

- Etude randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez **1 035** patients (traités : N=517 ; placebo: N=518)
- Critère d'inclusion : patients avec ≥ 1 facteur de risque et diagnostic ≤ 3 jours
- **Critère de jugement : hospitalisation ou décès à J29**
- **Dose 2800 mg + 2800 mg**
- BMI moyen de 33 et âge médian de 56 ans (30% de patients de plus de 65 ans)
- La durée moyenne des symptômes à l'inclusion était de **4 jours**, et la charge virale à l'inclusion était de 6.5 log₁₀ copies /mL

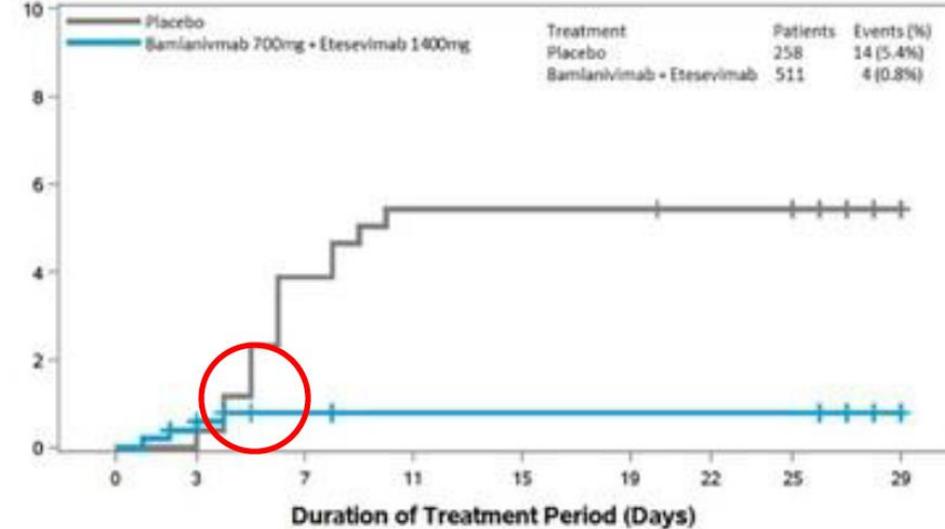
Partie 2 de Blaze 1

- Etude randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo menée chez 769 patients (traités : N=511 ; placebo: N=258)
- Critère d'inclusion : patients avec ≥ 1 facteur de risque et diagnostic ≤ 3 jours
- **Critère de jugement : hospitalisation ou décès à J29**
- **Dose 700 mg + 1400 mg**

Bamlanivimab + Etesevimab – Etude Blaze 1 (Phase 3, Eli Lilly) efficacité



- Taux d'hospitalisation ou décès égal à **2.1%** (n=11) dans le bras traité et **7.0%** (n=36) dans le bras placebo (p<0.001)
- Efficacité de ~70%
- Les 10 décès observés dans l'étude étaient tous dans le bras placebo.



- Taux d'hospitalisation ou décès était de **0.8%** (n=4) dans le bras traité et de **5.8%** (n=15) dans bras placebo (p<0.001)
- Efficacité ~80%
- Les 4 décès observés dans l'étude étaient tous dans le bras placebo.

Traitement curatif précoce par anticorps monoclonaux

- Personnes à risque de Covid grave âgées de 12 ans et plus
- Covid confirmé (test antigénique ou PCR)
 - Forme symptomatique
 - Légère ou modérée (SpO2 à l'air > 94%)
 - Date de début des symptômes ≤ 5 jours
 - Forme asymptomatique
 - Uniquement pour les personnes immunodéprimées
 - Date du diagnostic ≤ 5 jours

Personnes éligibles au traitement précoce par anticorps monoclonaux

- Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :
 - 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 immunosuppresseur
 - Traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines
 - Traitement immunosuppresseur incluant rituximab
 - Infection par le VIH non contrôlée ou stade SIDA
- Les patients à risque de complications :
 - Obésité (IMC >30)
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique
 - Hypertension artérielle compliquée
 - Insuffisance cardiaque
 - Diabète (de type 1 et de type 2)
 - Insuffisance rénale chronique
 - Fibrose pulmonaire idiopathique
 - Sclérose latérale amyotrophique
 - Pathologies rares du foie y compris hépatites autoimmunes
 - Myopathies avec capacité vitale forcée <70%
 - Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR)
 - Trisomie 21
- Les patients de 80 ans et plus

Contre indication des anticorps monoclonaux

hypersensibilité connue à casirivimab ou imdevimab et/ou à l'un de ses excipients (L-histidine, Monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, Saccharose, Eau pour préparations injectables)

Déroulement du traitement par anticorps monoclonaux

- J1
 - Admission en hôpital de jour de dédié
 - Prélèvement nasopharyngé pour PCR quanti. et criblage
 - Perfusion en une heure. Surveillance (allergie)
 - Surveillance pendant une heure, puis RAD
- J7
 - Consultation de suivi
 - Prélèvement nasopharyngé pour PCR quanti.
- J30
 - Appel téléphonique
- Suivi clinico-virologique rapproché
 - Si mutation en 484 (ou autre mutation à risque d'échec virologique détectée par séquençage) au criblage ou échec virologique à J7 ($Ct < 31$ à J7), faire un suivi clinico-virologique rapproché

Tolérance des anticorps monoclonaux

Système organe-classe	Effets indésirable	Catégorie de fréquence
administration IV		
Troubles du système immunitaire	Anaphylaxie ³ , hypersensibilité	Très rare
Affections du système nerveux	Vertiges ^{2*}	Peu fréquent
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices ^{2*}	Rare
Affections gastro-intestinales	Nausées ^{2*}	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée ^{2*}	Peu fréquent
	Urticaire ^{2*}	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons ^{2*}	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions liées à la perfusion ²	Peu fréquent

Tolérance des anticorps monoclonaux

- Femmes enceintes
 - Non recommandé
- Femmes allaitante
 - Non recommandé
- Vaccination anti-Covid
 - Il est recommandé d'appliquer un délai minimum de 3 mois entre la dernière administration de casirivimab et imdevimab et la réalisation d'une vaccination contre la COVID-19

En pratique – Traitement curatif par anticorps monoclonaux

- Structure ouverte 7 jours sur 7, 7h30 -17h
- Appel téléphonique
 - Du lundi au vendredi, de 8h00 à 18h00
 - Samedi, dimanche et jours fériés de 8h00 à 12h00
 - **0696 03 97 08**
- Vérification des critères d'éligibilité
- Rendez-vous donné dans les 24 heures

Traitement préventif par anticorps monoclonaux

L'association casirivimab et imdevimab est indiquée en prophylaxie pré ou post-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination [i.e patients non-répondeurs (séronégatifs ou titre d'anticorps anti-S <30 BAU) ou faiblement répondeurs (titre d'anticorps anti-S <260 BAU)] **ET** appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes:

Traitement préventif par anticorps monoclonaux

- Receveurs de greffes d'organes solides
- Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
- Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques
- Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophenolate mofetil
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif
- Patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme grave de COVID-19.

Conclusion sur l'efficacité clinique des mAbs en administration précoce

