

AVIS

relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 (tocilizumab et anticorps monoclonaux)

23 mars 2021

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel en date du 5 mars 2021 (annexe 1).

La DGS souhaite une actualisation des recommandations thérapeutiques s'agissant de l'utilisation du tocilizumab dans la prise en charge du Covid-19 compte tenu des publications disponibles depuis les dernières actualisations thérapeutiques dans le Covid-19 [1,2]. La DGS sollicite également l'expertise du HCSP afin d'envisager une harmonisation de recommandations de prescription des anticorps monoclonaux (ACMC) thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 compte tenu de la position de l'ANRS-MIE et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Le HCSP a pris en compte :

1. La situation épidémiologique au 22 mars 2021

Le bulletin épidémiologique de Santé publique France [3], de la semaine 10 (du 8 au 14 mars 2021), rapporte une nouvelle augmentation de l'ensemble des indicateurs (incidence des nouveaux cas de Covid-19 en particulier), une poursuite de l'augmentation des admissions en services des soins critiques et des hospitalisations dans un contexte de forte tension hospitalière ainsi que de la diffusion des variants plus transmissibles.

Les éléments marquants sont les suivants :

- une augmentation du nombre de nouveaux cas, après un plateau de deux semaines ;
- une augmentation du nombre de patients en hospitalisation et en services de soins critiques ;
- la poursuite de l'amélioration de l'ensemble des indicateurs chez les personnes de 75 ans et plus, en cohérence avec l'augmentation de la couverture vaccinale ;
- une mortalité liée au Covid-19 toujours élevée ;
- une augmentation marquée de l'incidence dans l'ensemble des régions (excepté Corse et PACA) en métropole ;
- une diminution des indicateurs à Mayotte, augmentation de l'incidence en Martinique et en Guyane.

- une augmentation de la proportion de suspicions de variants d'intérêt 20I/501Y.V1 à 72 % (supérieures à 50 % dans 91 départements métropolitains), et une stabilisation des suspicions de variant 20H/501Y.V2 ou 20J/501Y.V3 à 5 %).

Au 21 mars 2021

Au total, 122 941 299 personnes (cas confirmés) ont été infectées par le SARS-CoV-2 dans le monde dont 2 711 650 en sont décédées.

En France, 4 282 603 cas de Covid-19 ont été confirmés depuis le début de l'épidémie dont 92 305 décès. Actuellement 25 987 personnes sont hospitalisées pour Covid-19 dont 4 427 patients en service de soins critiques.

2. La circulation des variants d'intérêt du SARS-CoV-2

Depuis le début de la pandémie, plusieurs variants d'intérêt ont fait l'objet d'attentions particulières en termes de santé publique notamment en ce qui concerne l'efficacité de la réponse immunitaire. Les caractéristiques virologiques des variants 20I/501Y.V1 (B.1.1.7) (dit britannique), 20H/501Y.V2 (B.1.351) (dit sud-africain) et 20J/501Y.V3 (P.1) (dit brésilien) ont été présentées dans les avis du HCSP des 14, 18 et 20 janvier 2021 relatifs aux mesures de contrôle et de prévention de la diffusion des nouveaux variants du SARS-CoV-2 [4,5]. Les mutations de ces variants concernant la partie du génome codant la protéine S, support des anticorps neutralisants, peuvent ainsi avoir un impact sur l'efficacité de neutralisation de ces virus par les anticorps post-infectieux ou post-vaccinaux. En particulier la mutation E484K, présente chez les variants 20H/501Y.V2 et 20J/501Y.V3 mais également observée pour certains variants 20I/501Y.V1 qui ont acquis cette mutation, se traduit par un échappement à la neutralisation par certains anticorps-monoclonaux, notamment par le LY-CoV555 (bamlanivimab) et le REGN10933 (casirivimab) [6]. La mutation E484K a également été sélectionnée lors de passages successifs en présence de plasma de sujets convalescents [7,8]. Une réduction de la neutralisation par les anticorps post-infectieux ou post-vaccinaux a été documentée in vitro pour des pseudoparticules virales ou du virus authentique présentant la mutation E484K dans la protéine S [6,9].

Le variant 20I/501Y.V1 (B.1.1.7) pourrait être associé à une mortalité supérieure à celle liée aux précédents variants en circulation, comme cela a été montré dans une étude de cohorte conduite en Angleterre auprès de 54 906 patients. Le surrisque de décès 28 jours après le diagnostic dans le groupe de patients infectés par le variant 20I/501Y.V1 par comparaison avec le groupe de patients infectés par un variant non 20I/501Y.V1 a été évalué à 1,64 (IC95 : 1,32-2,04) [10]. Toutefois la méthodologie de cette étude ne comporte ni un ajustement sur les maladies chroniques ni sur les conditions d'hospitalisation (débordement des capacités hospitalières notamment).

En France, d'après le bulletin épidémiologique national Covid-19 de la semaine 10 (8 au 14 mars 2021), sur les 191 759 tests positifs pour la détection du virus SARS-CoV-2 par RT-PCR ou test antigénique, 109 079 échantillons (56,9 %) ont fait l'objet d'un criblage des variants d'intérêt. La proportion de suspicions de variants, confirmée par séquençage, est de 72 % pour le variant 20I/501Y.V1 et de 5 % pour les variants 20H/501Y.V2 ou 20J/501Y.V3 [3]. Ces variants ont été détectés dans toutes les régions métropolitaines avec des disparités départementales. Du 7 au 13 mars 2021, les variants 20H/501Y.V2 et 20J/501Y.V3 sont prédominants à La Réunion (43 %), en Moselle (39 %), à Mayotte (27,4 %) et en Guyane (28,2 %) [11].

D'après l'ECDC, dans le point du 15 février 2021, le variant 20I/501Y.V1 est prédominant en Europe [12].

D'autres variants porteurs de la mutation E484K, compte tenu de leur impact potentiel sur la réduction de la neutralisation par les anticorps monoclonaux thérapeutiques post-infectieux ou post-vaccinaux, font également l'objet d'une surveillance particulière. Parmi ceux-ci, le variant P.2 dérivé du clade 20J détecté au Brésil dès avril 2020 [13], et des virus dérivés du clade 20C B.1.526 et B.1.525 détectés à New York en novembre et décembre 2020 respectivement.

Des variants également dérivés du clade 20C (B.1.427/B.1.429) détectés en Californie dès mai 2020 représentaient en janvier 2021 50% des virus circulant en Californie. D'après une étude, ces variants présentent une transmissibilité accrue de 18,6 à 24 %, et une réduction de la neutralisation de 4,0 à 6,7 fois par les anticorps post-infection (plasmas de convalescents) et de 2,0 fois par les anticorps post-vaccination [14] et ont été classés comme variants d'intérêt aux États-Unis [15]. Ils ne présentent pas la mutation E484K dans la protéine S mais leurs caractéristiques sont notamment attribuées à la mutation L452R localisée dans le site de fixation au récepteur ACE2 comme la mutation E484K. Cette mutation a également été associée à l'échappement à la neutralisation de pseudotypes par certains anticorps monoclonaux dont le bamlanivimab [16] et à une réduction de la neutralisation par l'association bamlanivimab et etesevimab de 7,4 fois pour la mutation L452R seule et de 7,7 fois dans le contexte des autres mutations des variants B.1.427/B.1.429 [17].

Un variant également dérivé du clade 20C a été détecté dans les Côtes-d'Armor avec 8 cas identifiés au 13 mars 2021. Ce variant est caractérisé par de multiples mutations dans la protéine de spicule S parmi lesquelles une délétion Y144 (délétion de l'acide aminé tyrosine en position 144) également trouvée pour les variants d'intérêt B.1.1.7 (20I/501Y.V1) et pour d'autres variants comme le B.1.525 ; une mutation V483A située dans le domaine de fixation au récepteur et associée à l'échappement à la neutralisation de pseudotypes par certains anticorps monoclonaux dont le bamlanivimab (réduction de 48 fois) [16,17] ; ainsi qu'une mutation H555Y également trouvée pour le variant d'intérêt P.1 (20J/501Y.V3).

Les caractéristiques virologiques, cliniques (transmissibilité, gravité des cas), immunologiques (contrôle de ces virus par anticorps post-infectieux ou vaccinaux) sont en cours d'investigation [18].

3. Les données disponibles concernant le tocilizumab

3.1 Rappel de l'avis du 25 novembre 2020 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutique dans le Covid-19

Le HCSP avait recommandé :

- de ne pas prescrire de tocilizumab en dehors du cadre d'essai clinique ;
- de réaliser de nouveaux essais ou d'adapter les essais existants pour identifier les cibles éventuelles de ce traitement ;
- que toutefois, en cas d'aggravation incontrôlée en dépit d'un traitement standard (*standard of care* : SOC) incluant la dexaméthasone, en situation de sauvetage chez des patients présentant un état hyper-inflammatoire persistant (fièvre, CRP élevée, ferritine élevée), en l'absence de surinfection bactérienne ou fongique, l'utilisation du tocilizumab pourrait être laissée à la responsabilité du prescripteur après discussion collégiale du rapport bénéfice/risque avec une équipe extérieure disposant de l'expertise (ESR, RCP régionale, ...), ce dernier point constituant un avis d'experts.

3.2 Synthèse des publications depuis l'avis du 25 novembre 2020 (Recovery, Rosas, REMA-CAP)

Depuis le précédent avis 4 études ont été publiées ou prépubliées :

- Une étude randomisée multicentrique, sans insu a inclus 129 patients dans 9 hôpitaux brésiliens pour comparer l'administration de tocilizumab en intraveineux (IV) à la dose unique de 8 mg/kg + SOC vs SOC seul. Pour être inclus les patients devaient être hospitalisés avec un Covid-19 grave et virologiquement documenté depuis au moins 3 jours et avoir présenté un syndrome inflammatoire biologique (au moins deux marqueurs élevés parmi D dimère, CRP, LDH, ferritine). Les exclusions comportaient entre autres, les sujets avec infection non contrôlée. A l'inclusion, 21 patients (14 %) étaient intubés et ventilés, 41 (32 %) sous ventilation non invasive (VNI) ou HFNO (*High-Flow Nasal Oxygen*) et 67 (53 %) sous oxygène. Les deux groupes différaient à l'inclusion sur de nombreux critères (comorbidités, traitements initiaux, cliniques et biologiques). Parmi les 129 patients, 70 % recevaient une corticothérapie (bras tocilizumab = 69 % ; bras SOC = 73 %). L'étude a été interrompue prématurément sur recommandation du comité indépendant de surveillance pour un effet délétère sur le critère de jugement principal, non significatif (ventilation mécanique ou décès à J15). À J15, 18 patients ayant reçu le tocilizumab (28 %) et 13 patients SOC (20 %) étaient sous ventilation invasive ou étaient décédés (OR 1,54 IC95 % 0,66 à 3,66), dont 11 décès sous tocilizumab et 2 sous SOC (OR 6,42 IC95 % 1,59 à 43,2). En critères secondaires, il était noté un surrisque de décès hospitalier à J28 (tocilizumab 21 % vs contrôle 9 %, $p = 0,07$ (OR 2,70 IC95 % 0,97 à 8,35))[19].
- Rosas et al. [20] rapportent une étude randomisée en double aveugle contre placebo stratifiée sur la zone géographique de recrutement (Amérique du Nord ou Europe) et sur le recours ou non à la ventilation mécanique. Les patients inclus avaient une infection à SARS-CoV-2 prouvée, de gravité élevée ou intermédiaire. Le critère de jugement principal était l'amélioration de 2 points du score OMS modifié à J28. Parmi les 452 des 479 patients randomisés ayant reçu au moins une dose de tocilizumab ou de placebo, 438 ont été inclus dans l'analyse en mITT (*modified intention-to-treat*) dont 133 bénéficiaient d'une VNI ou d'une oxygénothérapie à haut débit, 60 d'une ventilation mécanique invasive sans autre suppléance pour une défaillance organe et 108 d'une ventilation mécanique invasive avec une autre suppléance d'organes ou une ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) ; la CRP médiane était à 150 mg/l et 291 (67 %) des malades étaient fébriles. A l'inclusion et après la randomisation, la prescription de corticoïdes était moins fréquente dans le groupe tocilizumab que dans le groupe placebo, respectivement à l'inclusion 19,4 % vs 28,5 % et au cours du suivi 36,1 % vs 54,9 %,
 - La valeur médiane de l'état clinique à J28 évalué sur une échelle ordinaire de 7 points (critère principal) était de 1 (patient sorti d'hospitalisation ou apte à sortir) dans le bras tocilizumab et de 2 (patient hospitalisé sans oxygène) dans le bras placebo. Il n'y avait pas de différence significative sur ce critère de jugement principal.
 - **La mortalité à J28 était de 19,7 % dans le bras tocilizumab et 19,4 % dans le bras placebo (NS).**
 - **L'analyse de 2 critères secondaires parmi les 9 critères rapportés suggère un effet favorable du tocilizumab :** Le délai médian avant la sortie ou l'aptitude à sortir de l'hôpital (20,0 et 28,0 jours, respectivement ; $P = 0,037$; RR 1,35 [IC à 95 %, 1,02 à 1,79]) et la durée médiane du séjour en unité de soins critiques étaient plus courts de 5,8 jours dans le groupe tocilizumab vs placebo (9,8 jours et 15,5 jours, respectivement ; $P = 0,045$),

- Mais l'absence d'une véritable analyse en intention de traiter et de comparaison des groupes réellement randomisés gêne l'interprétation des analyses secondaires
- L'étude REMAP-CAP [21] est un essai adaptatif testant des stratégies multiples sans insu menée dans 121 sites dont 98 en Grande Bretagne. Elle comporte 2 ou 3 bras de randomisation en fonction des centres : SOC vs SOC + sarilumab vs SOC + tocilizumab). Le tocilizumab était administré en IV à la dose de 8 mg/kg en 1 heure, pouvant être répétée dans les 10-24 heures à discrétion du clinicien ; le sarilumab était administré en IV à la dose de 400mg une seule fois.
 - La méthodologie et le design adaptatif de cette étude sont complexes :
 - il est noté que les patients inclus avant le 17 juin 2020 pouvaient aussi avoir été randomisés sur la prescription de corticoïdes ; à partir du 17 juin 2020, les corticoïdes faisaient désormais partie du SOC ;
 - Chaque site sélectionnait a priori au moins deux interventions, dont une pour le groupe contrôle puis effectuait une randomisation centralisée sur site avec assignement proportionnel selon le nombre de groupes disponibles : 2 ou 3 interventions selon la disponibilité des produits sur chaque site 1:1 ou 1:1:1 respectivement ;
 - l'analyse a été menée avec un modèle bayésien utilisant des distributions de durée *a priori* incluant l'effet de l'âge, du site et de la période (par 2 semaines) pour le modèle principal avec des critères prédéfinis pour déclarer la supériorité (> 99 %), l'efficacité (> 99 %) ou la futilité (< 5 %).
 - elle comportait des analyses intermédiaires régulières comme proposé dans les designs adaptatifs, permettant de réorienter la randomisation vers les bras les plus efficaces selon un critère statistique (trigger), tenant compte des multiples domaines et de la probabilité d'être éligible, sans imputation pour données manquantes ;
 - Les patients devaient être âgés de plus 18 ans, avoir un Covid-19 suspecté ou confirmé de forme grave définie par l'admission en soins intensifs pour défaillance respiratoire (avec oxygénation invasive ou non invasive) ou cardiovasculaire (nécessitant un traitement par vasopresseur ou inotrope).
 - Au total 895 patients ont été inclus dans les 24 premières heures de prise en charge de la suppléance d'organes : 366 dans le bras tocilizumab (92 % ont reçu au moins 1 dose, 29 % 2 doses), 48 dans le bras sarilumab (90 % ont reçu la dose prévue) et 412 dans le groupe contrôle (90 % ont reçu la dose prévue) ; et 69 patients inclus dans une autre étude d'intervention (anakinra, IF-beta). Trente patients ont été exclus de l'analyse.
 - Sur les 865 patients analysés, 249 (29 %) étaient sous HFNO, 359 (42 %) sous ventilation non-invasive, 254 (29 %) sous ventilation invasive, 163 recevaient des vasopresseurs. La valeur médiane de la CRP était de 136 mg/l. Pour 80 % des patients un traitement par corticoïdes était administré à la randomisation.
 - Le nombre médian de jours sans nécessité de prise en charge pour défaillance d'organes (critère de jugement principal, pour rappel décès côté -1) était de 10 (IQR -1 ; 16) pour le groupe tocilizumab, 11 (IQR 0 ; 16) pour le groupe sarilumab et 0 (IQR -1 ; 15) pour le groupe contrôle, en faveur d'un bénéfice pour les deux bras sarilumab et tocilizumab. Dans cette analyse bayésienne, par rapport au groupe contrôle, rapport de cotes ajusté (RCa)= 1,64 (intervalles de crédibilité à 95 % (CrI 1,25 à 2,14) pour tocilizumab et 1,76 (95 % CrI 1,17

- à 2,91) pour le sarilumab, correspondant à > 99,9 % et 99,5 % pour les probabilités de supériorité par rapport au contrôle.
- **L'analyse de la mortalité hospitalière (sous-composante du critère principal) montrait une mortalité de 27 % dans les bras poolés IL-6 ra (*receptor antagonist*) (tocilizumab 28,0 % (98/350), sarilumab 22 % (10/45) et de 36 % (142/397)) dans le bras SOC. Les courbes de Kaplan-Méier montrent un effet significatif pour chacun des deux IL-6 ra**
 - L'effet des IL-6 ra était bénéfique pour l'ensemble des nombreux critères secondaires, et on ne notait pas d'effets secondaires significatifs.
 - L'analyse des interactions entre traitements est complexe et n'est pas complètement rapportée (cf. discussion figurant à la fin de l'article). On peut signaler qu'il n'existait pas d'interaction significative entre l'efficacité du tocilizumab (évaluée sur le critère de jugement principal ou la mortalité hospitalière) et la valeur de la CRP ou l'existence de ventilation invasive à l'inclusion bien que l'effet ait été un peu plus net chez les patients ne recevant pas de ventilation mécanique invasive (survie hospitalière en cas de ventilation invasive OR médian 1,51 (0,88-2,63) vs en l'absence de ventilation invasive 1,87 (1,26-2,81).
- L'étude RECOVERY est disponible en pré-publication [22].
 - Il s'agit d'un essai sans insu, contrôlé, première randomisation 1:2 dans un des bras, informatisé, non stratifié, adaptatif. Il comporte une première randomisation (lopinavir/ritonavir ou dexaméthasone ou hydroxychloroquine ou azithromycine) puis une deuxième randomisation SOC vs tocilizumab dans les 21 jours qui suivent la première.
 - Cette analyse vise à évaluer la sécurité et l'efficacité du tocilizumab (perfusion de 60min de 800mg si poids > 90 kg ; 600 mg 65-89 kg ; 400 mg 40-64 kg ; 8 mg/kg si < 40 kg ; possible 2ème dose à 12 à 24h sur jugement du clinicien) chez des patients hospitalisés pour Covid-19.
 - Le critère de jugement principal était la mortalité quelle qu'en soit la cause à J28.
 - L'analyse est présentée comme finale mais 79 % seulement des fiches de suivi des patients inclus étaient disponibles.
 - Parmi les 2 022 patients éligibles avec une CRP > 75 mg/l inclus dans le bras Tocilizumab, 1 602 ont bénéficié d'un suivi complet dont 1 333 (83 %) ont effectivement reçu le tocilizumab ; parmi les 2 094 patients du bras standard, 1 664 ont bénéficié d'un suivi complet et 44 (2.6 %) ont reçu du tocilizumab).
 - A la randomisation, les patients étaient sous oxygène (45,5 %), sous VNI (41 %) ou ventilation invasive (13,5 %) et 82 % des patients recevaient une corticothérapie. Une PCR SARS-CoV-2 positive était trouvée chez 94 % des patients. La valeur médiane de la CRP était de 143 mg/l. Pour tous ces critères les valeurs des deux groupes sont identiques.
 - **La mortalité à J28 en intention de traiter (ITT) était de 29 % dans le bras Tocilizumab vs 33 % dans le bras standard de soins (RR (risque relatif) = 0,86 [0,77-0,96]).**
 - L'analyse par sous-groupes montrait un bénéfice plus important du tocilizumab chez les hommes (mortalité à J28 dans le bras tocilizumab : 30 % vs 35 % dans le bras placebo) que chez les femmes (mortalité à J28 dans le bras tocilizumab : 29 % vs 29 % dans le bras placebo).

- Il semblait exister une interaction franche avec l'utilisation de corticoïdes (en cas de corticothérapie, mortalité à J28 : 27 % dans le groupe tocilizumab vs 33 % dans le groupe SOC vs en l'absence de corticothérapie (mortalité à J28 : 39 % dans le groupe tocilizumab vs 35% dans le groupe SOC).
- Le bénéfice du tocilizumab semblait plus marqué (sans différence significative) chez les patients sous oxygène ou VNI que chez les patients sous ventilation mécanique invasive.

Au vu de ces 4 études, il est difficile de tirer des conclusions formelles sur l'efficacité du tocilizumab sur la mortalité.

- La posologie utilisée est toujours de l'ordre de 8 mg/kg sans dépasser 800 mg éventuellement renouvelée une fois.
- Aucune étude ne montre d'effets secondaires plus fréquents bien que l'étude de Veiga [19] ait été suspendue pour surmortalité sans que l'on puisse démontrer la toxicité éventuelle du tocilizumab.
- Une étude randomisée en double aveugle ne retrouve pas de bénéfice en termes de mortalité.
- Deux études randomisées sans insu concluent à un bénéfice en termes de mortalité à J28 chez les patients avec les formes les plus sévères de Covid-19 nécessitant de fortes concentrations d'oxygène et/ou l'admission en réanimation.
 - o Les designs adaptatifs et pragmatiques de ces études, les biais méthodologiques ou l'imprécision des rapports publiés rendent délicate une conclusion ferme,
 - o dans ces 2 études la VNI était utilisée dans plus de 40 % des cas.
- La mortalité dans le bras contrôle est nettement plus élevée que celle retrouvée pour ce type de patients dans les cohortes françaises [23,24].
- Il est difficile de dégager des groupes de patients qui bénéficieraient systématiquement du traitement par tocilizumab ; en particulier la valeur initiale de la CRP ne semble pas influencer le bénéfice. Enfin les patients sous ventilation mécanique invasive semblent moins bénéficier du tocilizumab.

3.3 Revue des principales recommandations internationales au 16 mars 2021 (Tableaux 1 et 1 bis)

De manière synthétique, la revue des principales recommandations permet de retenir que :

- le tocilizumab n'est pas recommandé chez les patients non oxygéno-requérants ;
- le tocilizumab pourrait être indiqué chez les patients présentant une forme grave de Covid-19 (oxygénothérapie à haut débit, ventilation mécanique non invasive ou invasive), préférentiellement dans des essais cliniques, et toujours en association à la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent ;
- les prescripteurs doivent être avertis des risques en cas d'immunodépression.

Tableau 1 : principales recommandations pour le traitement par tocilizumab de l'infection à SARS-CoV-2 de l'adulte (accédé le 16 /03/2021) :

Thérapeutiques	NIH (National Institutes of Health)	IDSA (Infectious Diseases Society of America)	OMS*	INESSS (Institut national d'excellence en santé et services sociaux)	Canada **
Mise à jour		17/02/2021		25/01/2021	17/08/2020
Tocilizumab	<p>05/03/2021</p> <p>Contre l'utilisation d'Ac monoclonaux anti récepteur IL6 (sarilumab, tocilizumab) en dehors d'essais cliniques (BI)</p> <p>Recommandation d'utilisation du tocilizumab (injection unique de 8 mg/kg, sans dépasser 800 mg) en association à la dexaméthasone (6 mg/j, 10 jours), chez certains patients hospitalisés avec détérioration rapide de la condition respiratoire :</p> <p>Patients récemment hospitalisés, admis en USI dans les 24 heures précédentes, nécessitant une ventilation mécanique invasive ou non invasive, ou une oxygénothérapie à haut débit par canule nasale (> 0,4 FiO₂/30L/mn O₂) (BIIa)</p> <p>Ou patients récemment hospitalisés (non en USI) avec augmentation rapide des besoins en O₂ nécessitant une ventilation mécanique non invasive ou une oxygénothérapie à haut débit par</p>	<p>Chez les patients adultes hospitalisés présentant une forme progressive, grave ou critique de Covid-19, avec marqueurs élevés d'inflammation, l'IDSA suggère le recours au tocilizumab en association au SOC (corticothérapie) plutôt que le SOC isolément. (Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve).</p>	NA*	<p>Patients hospitalisés, sans besoin en oxygène : L'usage de biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur est non recommandé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés qui n'ont pas besoin d'un apport en oxygène.</p> <p>Patients hospitalisés AVEC besoin d'une oxygénation à faible débit : L'usage de biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur est non recommandé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit.</p> <p>Patients hospitalisés AVEC besoin d'une oxygénation à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive : Un traitement avec du tocilizumab, en association au SOC incluant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent, pourrait être amorcé chez les</p>	Dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés

	<p>canule nasale ET avec majoration significative des marqueurs inflammatoires (BIIa)</p> <p>Gradation des Recommandations : A = forte; B = modérée; C = optionnelle</p> <p>Gradation niveau de preuve: I = une ou plusieurs études randomisées sans limites majeures ; IIa = autres essais randomisés ou analyse en sous-groupes d'essais randomisés; IIb = Essais non randomisés, cohortes observationnelles ; III = Opinion d'experts</p> <p>Remarques :</p> <p>Le tocilizumab ne doit être utilisé qu'en association avec la dexaméthasone.</p> <p>Certains cliniciens testent la réponse à la dexaméthasone avant de décider la mise sous tocilizumab.</p> <p>Le tocilizumab doit être évité chez les patients immunodéprimés.</p> <p>Les données sont insuffisantes pour déterminer quels patients pourraient tirer bénéfice d'une seconde dose.</p> <p>Une prophylaxie par ivermectine est indiquée dans les zones d'endémicité pour la strongyloïdose</p>			<p>patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à haut débit ou une ventilation mécanique non invasive, idéalement lorsqu'ils sont hospitalisés depuis moins de 14 jours. Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toute infection secondaire associée à la prise du tocilizumab, ainsi que tout autre effet indésirable potentiellement relié au traitement</p>	
--	--	--	--	--	--

*** L'OMS se prononce contre l'utilisation de médicaments dont l'efficacité n'a pas été prouvée en dehors du contexte d'essais clinique**

**** : le Gouvernement du Canada indique que tout traitement expérimental ne peut se concevoir que dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés**

NIH : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/>

IDSA : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

INESS : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Anti-IL-6.pdf

INESS : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Ac_neutralisant_SARS-CoV-2.pdf

CANADA : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html>

Tableau 1 bis : principales recommandations pour le traitement par tocilizumab de l'infection à SARS-CoV-2 de l'adulte (accédé le 16/03 /2021)

Thérapeutiques	SFAR /SRLF (Société française d'Anesthésie- réanimation/Société de Réanimation de langue française)	HUG (Hôpitaux Universitaires de Genève)	Australie	Royaume Uni
Tocilizumab	NA	24/10/2020 Place du tocilizumab non établie Utilisation du tocilizumab (et autres anti-IL6R) à discuter au cas par cas, en privilégiant les essais cliniques.	Recommandation conditionnelle : considérer l'utilisation de tocilizumab chez les adultes hospitalisés oxygénéo requérant, en particulier en cas d'inflammation systémique.	22/02/2021 Adultes hospitalisés Traité par dexaméthasone ou corticostéroïde équivalent et CRP > 75 mg/L et SaO ₂ < 92% en air ambiant ou nécessité d'une supplémentation en O ₂ Ou au cours des 24-48h d'une oxygénothérapie à haut débit, d'une CPAP, d'une ventilation mécanique invasive ou non invasive si un inhibiteur de l'IL-6 n'a pas été administré. Précautions : risque d'aggravation d'une co- infection, transaminases hépatiques > 5 x N, immunodépression antérieure.

* Absence de recommandation d'utilisation

Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients infectés à SARS-CoV2 Version 5 du 07/11/2020 SRLF-SFAR -GFRUP-SPLF-SPLF-SFMU Mise en œuvre avec la mission COREB nationale.

<http://www.ce-mir.fr/UserFiles/File/national/covid/rfe-covid-v5-vdef-nov-2020.pdf>

Hôpitaux Universitaires de Genève Traitements Covid-19.

<https://www.hug.ch/coronavirus/recommandations-pour-professionnels-sante>

<https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/anti-il6r-et-covid-19.pdf>

<https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/anticorps-monoclonaux-et-covid-19.pdf>

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19

<https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/LOOPki> (Australie)

UK Interim Clinical Commissioning Policy: Tocilizumab for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia (adults)

<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/C1143-interim-clinical-commissioning-policy-tocilizumab-rps-v2.pdf>

Nice Guidance COVID 19 rapid evidence summary: Anakinra for COVID-19 associated secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis.

<https://www.nice.org.uk/advice/es26/chapter/Key-messages>

4. Les données disponibles concernant les anticorps monoclonaux (ACMC) :

4.1 Rappel de l'avis du 28 janvier 2021 [2]

Le HCSP avait recommandé de ne pas utiliser les anticorps neutralisants monoclonaux et polyclonaux ayant une activité spécifique sur le SARS-CoV-2 pour le traitement du Covid-19 en dehors d'essais cliniques randomisés, en l'état actuel du niveau de leur développement.

Toutefois, en attente d'éléments nouveaux, le HCSP proposait (recommandation conditionnelle), un accès aux AC monoclonaux à titre dérogatoire et après avis multidisciplinaire, à une population cible très restreinte (comme les greffés de cellules souches hématopoïétiques), en hospitalisation et sous réserve d'un monitoring virologique rapproché.

4.2 La liste des personnes ciblées pour recevoir un traitement par ACMC [25]

- **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 le rituximab.
- **Les patients à risque de complications**

Les patients parmi la liste suivante quel que soit l'âge :

 - fibrose pulmonaire idiopathique,
 - sclérose latérale amyotrophique,
 - pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes,
 - myopathies avec capacité vitale forcée < 70 %,
 - autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR),
 - trisomie 21.
- **Les patients entre 70 et 80 ans avec au moins une des pathologies suivantes :**
 - obésité (IMC > 30),
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
 - hypertension artérielle compliquée,
 - insuffisance cardiaque,
 - diabète (de type 1 et de type 2),

- insuffisance rénale chronique.
- **Les patients de plus de 80 ans**

4.3 Données concernant l'administration de bamlanivimab en monothérapie.

Il est noté une absence de bénéfice statistiquement significatif de l'administration de bamlanivimab sur l'évolution clinique chez les personnes hospitalisées pour Covid-19 à risque de formes graves, et sans défaillance viscérale lors de l'inclusion. Un essai randomisé en double aveugle multicentrique a été conduit et a comparé un traitement par bamlanivimab administré à la dose de 7 000 mg (en perfusion **unique** d'une heure) à 163 patients (âge médian : 63 ans, indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 : 50 %, au moins un facteur de comorbidité : 73 %, oxygénothérapie : 73 % dont 37 % < 4 litres/min vs un traitement placebo chez 151 patients (âge médian : 59 ans, IMC ≥ 30 : 55 %, au moins un facteur de comorbidité : 65 %, oxygénothérapie : 72 % dont 38 % < 4 litres/min [26]). Cet essai s'appuie sur les résultats antérieurs basés sur l'observation d'une clairance virale plus rapide lors de l'utilisation de bamlanivimab à la dose de 2 800 mg chez des personnes présentant une forme peu sévère de Covid-19 et un risque d'hospitalisation plus faible [27].

Dans l'étude de Lundgren [26] l'inclusion des patients a été réalisée 12 jours au moins après le début des signes cliniques de Covid-19, sans que la charge virale SARS-CoV-2 soit communiquée dans la publication. Par ailleurs, 98 % des patients (groupe bamlanivimab, groupe placebo) avaient été traités par remdésivir ou recevaient du remdésivir au moment de la randomisation (40 % des patients) ; 49 % étaient traités par corticoïdes dans les 2 groupes. Les résultats préliminaires (Cf. tableau 2) indiquent qu'à J5, aucun bénéfice statistiquement significatif n'est observé dans le groupe bamlanivimab, en termes d'évolution clinique évaluée sur la sortie de d'hospitalisation (55 % dans le groupe traité, 56 % dans le groupe placebo), ou l'évolution pulmonaire favorable (OR : 0,87 (IC95 : 0,57-1,31) après ajustement sur les facteurs de risque. A J28 : 88 % dans le groupe traité, 90 % dans le groupe placebo sont sortis de l'hôpital (RR : 0,97 (IC95 : 0,78-1,2). Quatorze personnes sont décédées dont 12 décès attribués au Covid-19 et 2 à un arrêt cardiaque (9 dans le groupe bamlanivimab, 5 dans le groupe placebo (ratio = 2, IC95 : 0,67-5,99). En termes de tolérance, il n'a pas été observé de différence à J5 en prenant comme critère de jugement principal la survenue d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 et de décès : 19% dans le groupe bamlanivimab vs 14% dans le groupe placebo : OR=1,56 (IC95 : 0,78-3,1). Le suivi de la tolérance est à poursuivre jusqu'à J90.

Au total, les résultats préliminaires de l'administration de bamlanivimab en monothérapie à la dose de 7 000 mg chez des personnes hospitalisées pour Covid-19 ne montrent pas d'amélioration clinique par comparaison avec le groupe placebo à J5 et J28. Plusieurs raisons sont avancées : administration tardive du bamlanivimab par rapport à l'évolution de la maladie, diminution de la neutralisation du bamlanivimab sur des variants d'échappement, possibles anticorps facilitants qui auraient pour conséquence une majoration de la réplication virale et une réaction inflammatoire amplifiée.

4.4 Données concernant l'association de bamlanivimab et d'etesevimab.

L'association bamlanivimab + etesevimab a été évaluée dans le cadre d'une étude randomisée de phase 3 pour le traitement de patients à haut risque de forme grave. Cette étude s'est appuyée sur les résultats de phase 2/3 qui montrait une réduction de la

charge virale à $J11 \pm 4$ jours dans le groupe de patients adultes non hospitalisés ayant reçu l'association bamlanivimab (2 800 mg) + etesevimab (2 800 mg) par rapport aux groupes de patients traités par bamlanivimab en monothérapie et placebo [28].

Les quelques données disponibles proviennent par ailleurs du RCP (résumé des caractéristiques du produit) [29] et de la FDA (*Food and drug administration*) [17].

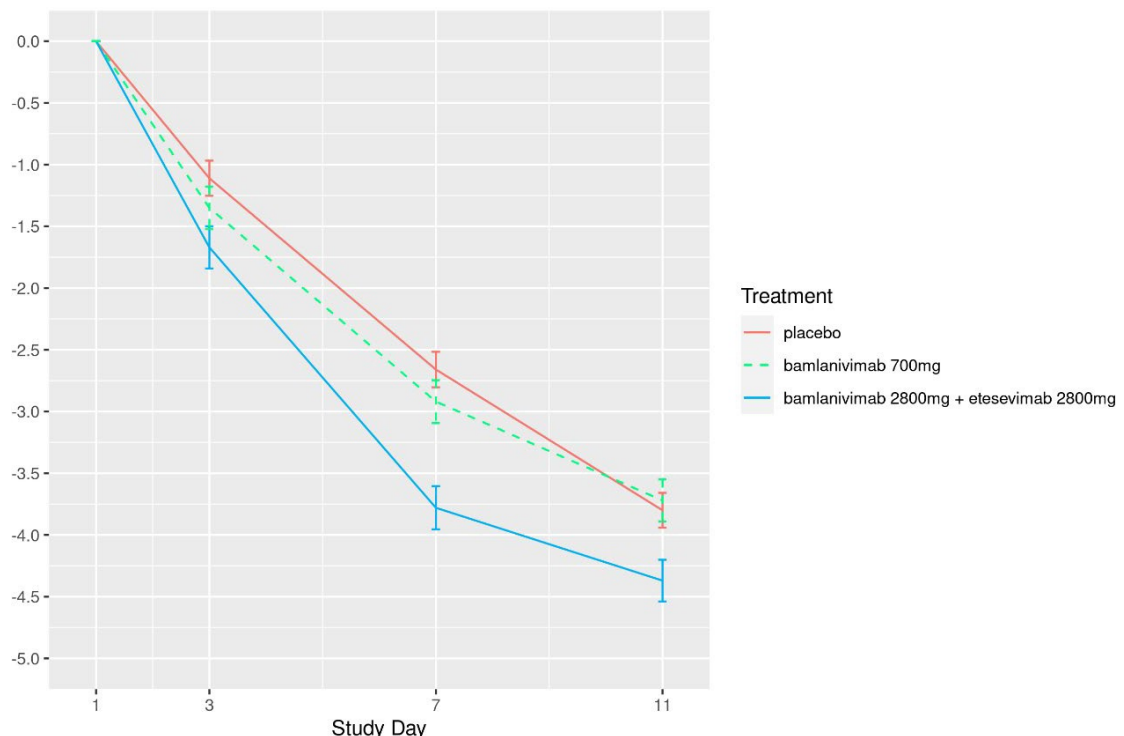
BLAZE-1 est une étude en cours, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo étudiant le bamlanivimab et l'etesevimab administrés en association pour le traitement des formes légères à modérées de Covid-19, chez des patients adultes symptomatiques présentant au moins un symptôme du Covid-19 ou plus non hospitalisés. Le traitement a été initié dans les 3 jours d'un test virologique positif pour le SARS-CoV-2.

Dans la partie de phase 2 de l'étude, les patients recevaient une perfusion unique de 2 800 mg de bamlanivimab et de 2 800 mg d'etesevimab (N=112), du bamlanivimab seul (à la dose de 700 mg [N=101], 2 800 mg [N=107], ou 7 000 mg [N=101]) ou du placebo (N=156). Les données sont issues d'une analyse intermédiaire réalisée lorsque tous les participants avaient atteint au moins le jour 29 de l'étude.

La durée moyenne des symptômes avant inclusion était de 5 jours. La charge virale moyenne exprimée en Ct était de 24 à l'inclusion.

Le critère principal d'évaluation était l'évolution de la charge virale à J11. (Figure 1)

Figure 1 : évolution de la charge virale SARS-CoV-2 au cours des visites (Phase 2 de BLAZE-1).



D'après FDA (*Food and drug administration*) [17]

Le critère secondaire était le taux d'hospitalisation ou des visites aux urgences liées au Covid-19 dans un délai de 28 jours après le traitement. Par rapport aux patients traités par placebo, une proportion plus faible de patients traités par bamlanivimab et

etesevimab a été hospitalisée en lien avec le Covid-19 ou a consulté dans un service d'urgence. Aucun décès n'est survenu dans les deux bras de traitement. Une analyse *post hoc* (non prédéfinie dans l'étude) indique que la réduction absolue du risque était plus importante chez les patients considérés à risque plus élevé d'hospitalisation selon les critères d'inclusion. Le délai médian d'amélioration des symptômes renseignés dans un carnet patient électronique était de 6 jours chez les patients traités par l'association bamlanivimab/etesevimab et de 8 jours chez les patients sous placebo.

Dans la partie phase 3 de l'étude, les patients ont reçu une perfusion unique de 2 800 mg de bamlanivimab et de 2 800 mg d'etesevimab (N = 518), ou du placebo (N = 517). Tous les patients inclus étaient considérés à risque élevé d'hospitalisation.

La durée moyenne des symptômes avant inclusion était de 4 jours. La charge virale moyenne exprimée en Ct était de 24 à l'inclusion.

Le critère principal d'évaluation était la proportion de participants ayant présenté une hospitalisation du fait du Covid-19 (définie comme ≥ 24 heures en soins aigus) ou le décès quelle qu'en soit la cause, jusqu'au jour 29. Ces événements se sont produits chez 36 sujets traités avec le placebo (7 %) contre 11 chez des sujets traités avec l'association bamlanivimab 2 800 mg et etesevimab 2 800 mg (2 %) [$p < 0,001$ non-contrôlé pour analyses multiples dans les bras de traitement], soit une réduction du risque relatif de 70 % ou une réduction du risque absolu de 5 %. Il y a eu 10 décès chez des patients traités par placebo et aucun décès chez des patients traités par l'association de bamlanivimab 2 800 mg et d'etesevimab 2 800 mg.

Des données préliminaires concernant 518 patients non hospitalisés traités par l'association bamlanivimab (2 800 mg) + etesevimab (2 800 mg) vs placebo (n = 517) ont été présentées à la Conférence sur les Rétrovirus et les Infections Opportunistes nord-américaine (CROI 2021) mais sont trop préliminaires pour être intégrées à notre analyse, ce d'autant que les posologies utilisées sont largement supérieures à celles prévues dans l'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) actuellement en cours (Dogan M, *bamlanivimab+ etesevimab for the treatment of Covid-19 in high risk ambulatory patients, oral abstract*).

Au total :

Les données disponibles proviennent de la partie phase 3 de l'étude BLAZE 1. Elles ne sont pas encore publiées et sont uniquement disponibles à travers le document d'évaluation de la FDA, du RCP de l'ANSM, et des abstracts de la CROI.

Sur le critère de jugement principal, une réduction de 71 % du critère composite hospitalisations ou décès serait significative mais il pourrait s'agir d'une analyse intermédiaire.

Ainsi, des résultats parcellaires disponibles suggèrent un potentiel bénéfique même s'il est impossible de savoir si ces résultats peuvent être considérés comme démontrés.

Au-delà de l'impossibilité de conclure à la démonstration du bénéfice avec les informations disponibles, la dose proposée dans l'ATU n'est pas celle évaluée dans l'essai (bamlanivimab 2 800 mg + etesevimab 2 800 mg). De même, la population cible de l'ATU est différente de la population étudiée dans la phase 3 de l'essai BLAZE-1. Rien ne garantit que l'utilisation de cette association chez ces patients à ces doses apporterait en pratique le bénéfice suggéré par les résultats disponibles.

4.5 Données concernant l'association de casirivimab et imdevimab

Les quelques données disponibles proviennent du document de la FDA [17] et du RCP [30].

L'efficacité et la tolérance de l'association casirivimab + imdevimab ont été évalués chez 799 patients adultes ambulatoires atteints du Covid-19 dans le cadre d'une étude clinique multicentrique, randomisée, en double-aveugle et contrôlée par placebo (Etude R10933-10987-COV-2067, NCT04425629).

Les patients ont été randomisés avec un ratio 1: 1: 1 pour recevoir soit une unique perfusion IV de 2 400 mg de l'association casirivimab/imdevimab (1 200 mg de chacun des anticorps ; n = 266), soit une plus forte dose de 8 000 mg de l'association casirivimab/imdevimab (4 000 mg de chacun des anticorps, n = 267), soit un placebo (n = 266).

Une première analyse descriptive sur les paramètres virologiques a été menée sur les 275 premiers patients (Groupe d'analyse 1). Pour reproduire indépendamment les analyses descriptives menées chez les 275 premiers patients, les analyses sur les paramètres virologiques ont été menées ensuite chez les 524 patients suivants (groupe d'analyse 2). L'analyse des données cliniques a été menée sur l'ensemble des 799 patients de l'étude (Groupe d'analyse 1/2).

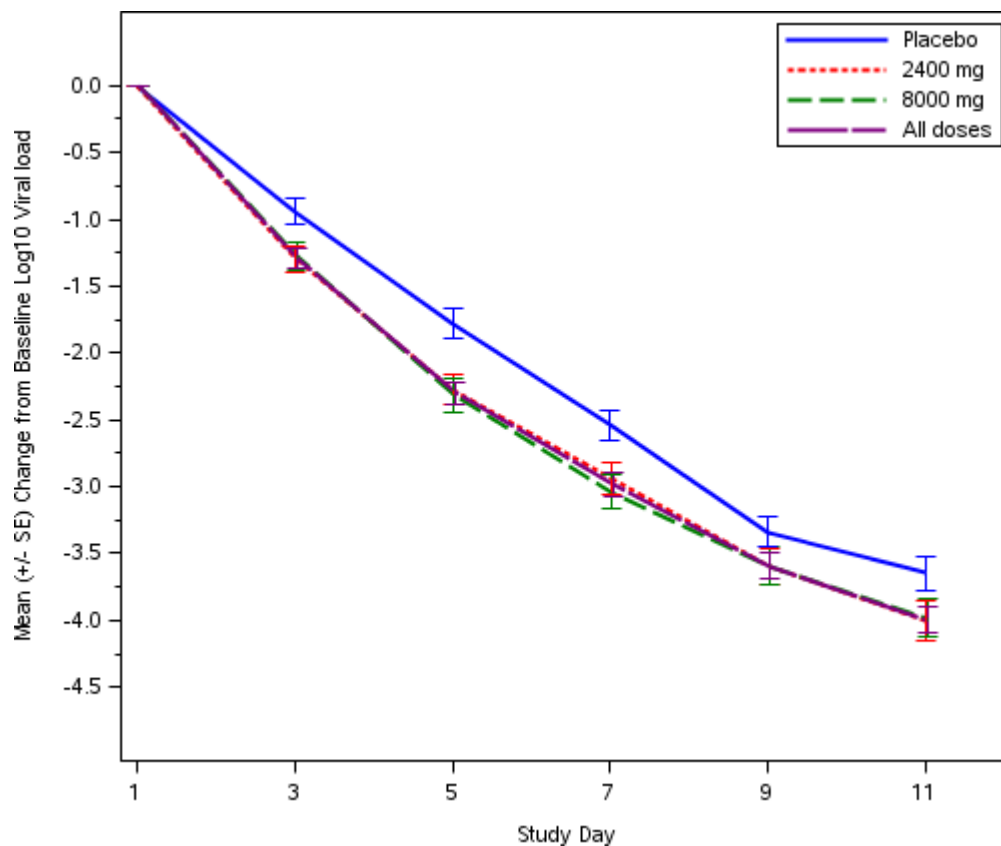
Dans le groupe d'analyse 2 (524 patients, analyse prospective), le critère d'évaluation virologique principal était la réduction de la charge virale journalière (log₁₀ copies/mL) entre le jour de l'inclusion et le 7^{ème} jour (mesurée comme la différence moyenne quotidienne pondérée dans le temps (*mean time-weighted-average daily change* (TWA)) (Figure 2).

Le critère d'évaluation clinique principal (groupe d'analyse 1/2) était la proportion de patients nécessitant une ou plusieurs visites médicales relatives à l'évolution du Covid-19.

Chez les patients qui avaient une charge virale > 10⁷ copies/mL à l'inclusion, une réduction significative de la charge virale quotidienne moyenne pondérée dans le temps (TWA) du jour 1 jusqu'au jour 7 a été observée chez les patients (n=174) traités par l'association casirivimab (1 200 mg) + imdevimab (1 200) mg par rapport au placebo (n = 256) (-0,75 log₁₀ copies/mL par rapport au placebo ; p < 0,0001).

Chez les patients qui avaient une charge virale > 10⁶ copies/mL à l'inclusion, une réduction significative de la charge virale quotidienne moyenne pondérée dans le temps (TWA) du jour 1 jusqu'au jour 7 a été observée chez les patients (n=224) traités par l'association casirivimab (1 200 mg) + imdevimab 1 200 mg par rapport au placebo (n=322) (-0,73 log₁₀ copies/mL par rapport au placebo ; p < 0,0001).

Figure 2 : Évolution de la charge virale SARS-CoV2 lors des visites



Source FDA [17]

Les données cliniques (critère secondaire) suggèrent que l'association casirivimab + imdevimab est associée à une réduction du nombre de visite médicale (hospitalisations, visites aux urgences, soins d'urgence, consultations par télé-médecine ou au cabinet du médecin). Une proportion plus faible de patients traités par l'association casirivimab (1 200 mg) + imdevimab (1 200 mg) avaient un suivi médical (2,8 % pour l'association casirivimab + imdevimab vs 6,5 % dans le bras placebo). Une analyse *post-hoc* suggère également qu'une proportion plus faible de patients traités par l'association casirivimab + imdevimab a nécessité une hospitalisation ou une visite aux urgences par rapport au placebo.

En raison du faible nombre d'événements, l'efficacité potentielle de l'association casirivimab + imdevimab sur la réduction du risque d'hospitalisation par exemple, ne peut pas être clairement différenciée de la composante individuelle.

Dans le groupe d'analyse 1/2, le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes était de 5 jours pour les patients (avec un facteur de risque ou plus de développer une forme sévère du Covid-19) traités par l'association casirivimab + imdevimab, contre 7 jours pour les patients sous placebo. Le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes était de 5 jours pour les patients (avec deux facteurs de risque ou plus de développer une forme sévère du Covid-19) traités par casirivimab + imdevimab, comparé à 11 jours pour les patients sous placebo [30].

Au total, les données disponibles sont limitées à une phase 2 d'un essai encore en cours pour la phase 3, révélant une réduction de la charge virale sous traitement, mais une absence de différence statistiquement significative sur le critère clinique des consultations médicales (incluant les hospitalisations).

Le document EMA (*European Medicines Agency*) rapporte les résultats d'analyses en sous-groupes des consultations médicales de la partie phase 2 qui semblent être des analyses post hoc.

Ces analyses sont effectuées en fonction du risque élevé d'hospitalisation et de la séropositivité à l'inclusion.

Une réduction statistiquement significative est trouvée dans le sous-groupe des hauts risques séronégatifs.

4.6 La position de l'ANRS-MIE qui recommande de proposer l'utilisation des anticorps monoclonaux prioritairement chez les patients ambulatoires à risque élevé d'évolution vers les formes sévères [31].

4.7 La position de la Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) sur les données d'évaluation clinique actuellement disponibles du bamlanivimab en monothérapie à 700 mg [32].

La SFPT considère, compte-tenu de la méthodologie employée qui est adaptée à l'objectif de phase 2 de l'étude mais pas à un objectif de démonstration du bénéfice, que cette étude expose à un risque non contrôlé de recommander à tort un traitement.

Les résultats actuellement et publiquement disponibles ne permettent en rien de recommander l'intégration du bamlanivimab 700 mg en monothérapie dans la stratégie thérapeutique précoce des formes symptomatiques légères à modérées de Covid-19. Les résultats exploratoires obtenus avec la bithérapie ne permettent en rien, pour les mêmes raisons, d'utiliser le traitement en pratique courante, mais suggèrent davantage des effets pouvant se traduire potentiellement en bénéfice clinique, et justifient pleinement la réalisation d'un essai de phase 3, comme le conclut le résumé de la publication scientifique « *Further ongoing clinical trials will focus on assessing the clinical benefit of antispikes neutralizing antibodies in patients with COVID-19 as a primary end point* ».

Cette évaluation de phase 3 est en cours sous la forme de la partie phase 3 de l'étude BLAZE-1. Aucun résultat public n'est aujourd'hui disponible, mais il semblerait que des données préliminaires soient disponibles pour les autorités de santé comme le témoigne leur mention dans le *fact sheet de l'Emergency Use Authorization* de la FDA en date du 09 février 2021. La place de l'association dans la stratégie de traitement précoce pourra être déterminée lorsque ces résultats seront disponibles.

4.8 Le risque de résistance virale

Au vu de la diversité génétique du SARS-CoV-2, le risque d'émergence de mutations virales par pression de sélection lors de l'utilisation d'ACMC, particulièrement en monothérapie, est à prendre en compte.

- **Association bamlanivimab et etesevimab (données issues du RCP) [29]**

Il existe un risque potentiel d'échec du traitement dû au développement de variants du virus, résistants au bamlanivimab et à l'etesevimab.

Les données disponibles, qui sont susceptibles d'évoluer en lien avec les préconisations du CNR virus des infections respiratoires, suggèrent un maintien de l'activité de bamlanivimab et de l'association avec l'etesevimab sur le variant d'origine britannique 20I/501Y.V1, lignée B.1.1.7 (sans la mutation E484K).

En revanche, les données suggèrent que l'activité de l'association bamlanivimab et etesevimab ne serait pas maintenue sur les variants d'origine sud-africaine, 20H/501Y.V2, lignée B.1.351, et d'origine brésilienne 20J/501Y.V3, lignée P.1 ou B.1.1.248.

En effet, selon les données de pseudoneutralisation, la mutation E484K commune aux variants d'origine sud-africaine et d'origine brésilienne est péjorative pour le bamlanivimab et impacte également l'association avec l'etesevimab. Par rapport à la souche sauvage du SARS-CoV-2, une sensibilité significativement réduite à bamlanivimab (>64 fois), à l'etesevimab (> 22 fois) et à l'association de bamlanivimab et d'etesevimab (>45 fois) est observée en pseudoneutralisation sur le variant d'origine sud-africaine avec mutations associées K417N + E484K + N501Y et sur les mutations associées K417T + E484K + N501Y retrouvées sur le variant d'origine brésilienne lignée P1 ou B.1.1.248 (>511 fois).

Des études *in vitro* sur la résistance des anticorps monoclonaux (utilisant le SARS-CoV-2 authentique, la neutralisation de pseudo-virus, ou l'évaluation de la liaison) ont identifié six substitutions d'acides aminés à trois positions (K417N, D420N et N460K/S/T/Y) associées à un phénotype résistant à l'etesevimab, et six substitutions d'acides aminés à quatre positions (E484D/K/Q, F490S, Q493R et S494P) associées à un phénotype résistant au bamlanivimab. Une baisse de la sensibilité de l'association bamlanivimab et etesevimab est rapportée en pseudoneutralisation avec les substitutions E484K, E484Q, et Q493R.

Des tests génotypiques et phénotypiques sont en cours pour surveiller les potentielles résistances au bamlanivimab et à l'etesevimab associées aux variations de la protéine spike dans les essais cliniques. La fréquence de détection était plus faible avec l'association bamlanivimab et etesevimab par rapport au groupe de traitement par bamlanivimab en monothérapie.

Il est possible également que des variants résistants à la combinaison bamlanivimab + etesevimab aient une résistance croisée à d'autres anticorps monoclonaux ciblant le domaine de liaison au récepteur du SARS-CoV-2. L'impact clinique n'est pas connu.

- **Association casirivimab et imdevimab (données issues du RCP) [30]**

Il existe un risque potentiel d'échec du traitement dû à l'émergence de variants du virus SARS-CoV-2 résistants à l'association casirivimab et imdevimab.

L'association de ces deux anticorps ciblant différents épitopes est susceptible de limiter le risque d'émergence de variants résistants sous traitement.

Les données disponibles, qui sont susceptibles d'évoluer en lien avec les préconisations du CNR virus des infections respiratoires, suggèrent un maintien de l'activité de chacun des composants de l'association et de l'association sur le variant britannique 20I/501Y.V1, lignée B.1.1.7 (sans la mutation E484K).

Selon les données *in vitro* de neutralisation, la mutation E484K commune aux variants sud-africain, 20H/501Y.V2, lignée B.1.351, et brésilien 20J/501Y.V3, lignée P.1 ou B.1.1.248, est péjorative pour l'activité d'un des deux composants de l'association, le casirivimab.

Bien que les données de pseudo-neutralisation réalisées par le laboratoire suggèrent un maintien de l'activité de l'association sur le variant sud-africain, ces éléments nécessitent d'être tempérés au vu des données de la littérature sur virus authentique qui vont dans le sens d'une activité impactée de l'association sur ce variant. Ces résultats nécessitent d'être confirmés.

Des variants d'échappement ont été identifiées suite au passage en culture cellulaire du *Vesicular stomatitis virus* (VSV) recombinant codant pour la protéine de spicule du SARS-CoV-2 en présence du casirivimab seul ou de l'imdevimab seul, mais pas en présence de l'association casirivimab + imdevimab.

Les variants qui ont montré une sensibilité réduite au casirivimab incluent les substitutions des acides aminés de la protéine de spicule du SARS-CoV-2 suivantes (réduction de l'activité neutralisante du variant vs SARS-CoV-2 sauvage): K417E (182 fois), K417N (7 fois), K417R (61 fois), Y453F (> 438 fois), L455F (80 fois), E484K (25 fois), F486V (> 438 fois) et Q493K.

- Plusieurs articles non revus par des pairs alertent sur les liens entre anticorps neutralisants et risque de variant.
 - Wang R et al, rappellent la résistance partielle des variants B.1.1.7 et B.1.351 à la neutralisation par les anticorps neutralisants, et attirent l'attention sur le risque lié au variant Brésilien P1 avec une réduction de l'efficacité des anticorps neutralisants mais également de la neutralisation par plasma de convalescents ou de sérums de vaccinés [34].
 - Deng X et al [14], rapportent l'émergence du variant californien codant pour la mutation sur la protéine Spike L452RT, B.1.427/B.1.149 ayant une transmissibilité accrue en référence au virus sauvage, et porteur de 3 mutations au niveau de la protéine Spike, dont la L452R associée à une réduction par un facteur 4,0 à 6,7 et par un facteur 2 de la neutralisation par les anticorps de convalescents et de patients vaccinés respectivement.
 - Copin et al. dans une étude impliquant Regeneron Pharmaceuticals se montreraient plus rassurants en cas d'utilisation d'anticorps monoclonaux en association [35].

Ainsi ces études indiquent un échappement total ou partiel à la neutralisation par les anticorps monoclonaux neutralisants en lien avec certaines mutations également observées chez certains variants d'intérêt ou faisant l'objet d'une surveillance renforcée.

Une réduction de la neutralisation par les ACMC neutralisants a été documentée pour certains de ces variants d'intérêt ou variants à suivre, *in vitro* à l'aide de pseudotypes ou pour les virus authentiques. Cette capacité de neutralisation réduite observée pour un ACMC est partiellement corrigée en cas d'association de deux ACMC ciblant des épitopes non chevauchants.

Ces données nécessitent de s'assurer de la recherche de mutations susceptibles de conférer un échappement ou une réduction de la neutralisation par l'un des ACMC utilisés.

Des études recherchant l'émergence de mutations en présence d'ACMC neutralisants, réalisées in vitro (pseudotypes, phage display), in vivo après administration en modèle préclinique (hamsters) ou chez les patients traités par ACMC bithérapie lors d'essais cliniques indiquent que des variants résistants porteurs de différentes mutations sont sélectionnés en présence d'un seul ACMC ou en monothérapie alors que l'émergence de variants résistants sous bithérapie est limitée tant en occurrence qu'en diversité des mutations.

4.9 Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte

- ATU de cohorte en date du 17 mars 2021 concernant l'association casirivimab (120 mg/mL) et imdevimab (120 mg/mL) [30].
- L'ATU de cohorte en date du 16 mars 2021 concernant l'association bamlanivimab (700 mg) et etesevimab (1 400 mg) [29].

4.10 Revue des principales recommandations internationales au 16 mars 2021

La revue synthétique des principales recommandations internationales indique :

- **Bamlavinimab (monothérapie)**
 - Inclusion dans les essais cliniques encouragée des patients avec forme de gravité légère à modérée de Covid-19 ;
 - insuffisance de données pour se prononcer pour ou contre l'utilisation de bamlavinimab (monothérapie) en ambulatoire (formes de gravité légère à modérées) ;
 - contre l'utilisation du bamlanivimab en monothérapie chez les patients hospitalisés pour forme grave (recommandation forte, niveau de preuve intermédiaire), sauf essai clinique ;
 - prophylaxie : aucune donnée ne permet actuellement de soutenir l'usage du bamlanivimab en dehors d'un protocole de recherche ;
 - priorisation des patients à risque d'évolution (autorisation d'utilisation d'urgence).
- **Association casirivimab ET imdevimab**

Utilisation possible de l'association casirivimab + imdevimab chez les patients avec facteurs de risque important après évaluation du rapport bénéfice risque.
- **Association bamlanivimab ET etesevimab**
 - Recommandation de l'association bamlanivimab 700 mg + etesevimab 1400 mg chez les patients ambulatoires avec forme de gravité légère à modérée et à risque de forme grave, le plus précocement possible après un test positif, et dans les 10 jours après début des symptômes ;
 - contre l'utilisation chez les patients hospitalisés, en dehors d'essai clinique (utilisation possible si l'hospitalisation est liée à une autre cause et que le patient satisfait aux critères) ;
 - utilisation possible en cours de grossesse après évaluation du rapport bénéfice/risque ;

- utilisation possible en pédiatrie au cas par cas chez les enfants satisfaisant aux critères d'inclusion, en particulier chez les enfants d'âge ≥ 16 ans avec 2 facteurs de risque.

Tableau 2 : anticorps monoclonaux et Covid-19

1er auteur	Titre	Design et schéma d'administration des APMC	Population étudiée	Groupes comparés et nombre de sujets	Critère de jugement principal	Principaux résultats	Commentaires	Gradation groupe Méthodologie
Chen	SARS CoV-2 Neutralizing antibody Ly CoV555 in outpatients with Covid-19: double blind phase II multicentre randomised controlled trial (NCT04427501 DOI : 10.1056/NEJMoa2029849)	Essai randomisé double aveugle multicentrique 3 groupes de patients en fonction de la dose de Ly CoV555 administrée par voie IV : 700 mg , 2800 mg , 7000 mg vs placebo	Patients avec formes modérées de Covid-19 : âge médian : 45 ans groupe Ly CoV555, 46 dans le groupe placebo; IMC > 30 : 44,7 % groupe Ly CoV555, 46,8 % dans groupe placebo, RT-PCR: Ct= 23,9 groupe Ly CoV555, 23,8 dans groupe placebo	Ly CoV555 à la dose de 700 mg : 101; Ly CoV555 à la dose de 2 800 mg : 107 ; Ly CoV555 à la dose de 7 000 mg : 101 ; APMC et placebo administrés à J4 (médiane)après le début des signes cliniques Placebo : 143	Critère composite: - clearance de la charge virale (CV, log 10) à J11 - % hospitalisation à J29 - tolérance	Diminution de la CV à J11 : -3,81 dans le groupe traité et placebo; gain de -0,53 dans le groupe LY CoV555 à 2 800 mg vs placebo; à J29 : % hospitalisation 1,6% dans groupe Ly CoV555, 6,3 % dans groupe placebo; tolérance : similaire dans groupe Ly CoV555 et placebo; émergence de variants viraux résistants : 8,2 % dans groupe Ly CoV555, 6,3 % dans groupe placebo	Évaluation tardive de l' excrétion virale , soit J15 après le début des signes cliniques	faible

Lundgren	A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19 DOI: 10.1056/NEJMoa2033130	Essai randomisé double aveugle multicentrique vs placebo. Ratio 1:1 dans le groupe de patients recevant l'ACMC Ly CoV555 (bamlanivimab) à la dose de 7000 mg (perfusion d'une heure) vs groupe de patients recevant placebo.	Patients Hospitalisés pour Covid avec date de début des signes: 12 jours ou moins, sans défaillance viscérale. Au moins 1 facteur de co-morbidité : Groupe bamlanivimab: n= 163; groupe placebo : n= 151. Au moins 1 facteur de : 72% dans le groupe co-morbidité bamlanivimab, 65% dans le groupe placebo ; 95% des patients (groupe bamlanivimab ou placebo):traités par remdésivir avant ou le jour de randomisation (40%).	âge médian: 63 ans dans le groupe bamlanivimab, 59 ans dans le groupe placebo; IMC > 30: 50% dans le groupe bamlanivimab, 55% dans le groupe placebo; 95% des patients (groupe bamlanivimab ou placebo):traités par remdésivir avant ou le jour de randomisation (37% dans le groupe bamlanivimab et 44% dans le groupe placebo;49% traités par corticoïdes quel que soit le groupe; 73% avec oxygénothérapie non invasive).	J5= récupération pulmonaire selon l'échelle de gradation de l'OMS : sortie de l'hospital, maintien à domicile pendant au moins 14 jours, survenue d'effets indésirables graves (niveau 3,4 et décès) ; J28: défaillance d'organes, décès quel que soit la cause; J90: suivi de la tolérance	Résultats intermédiaires (N=314): J5: pas de bénéfice statistiquement significatif à l'utilisation de bamlanivimab et après ajustement sur les facteurs de risque, pour le délai de sortie de l'hôpital (55% dans le groupe bamlanivimab, 56% dans le groupe placebo), évolution pulmonaire favorable: OR=0,87 (IC95: 0,57-1,31), tolérance (critère composite pur effets indésirables graves) 19% dans le groupe traité, 14% dans le groupe placebo: OR: 1,56 (IC95: 0,78-3,1); J28: pas de bénéfice statistiquement significatif à l'utilisation de bamlanivimab sur le critère de guérison soutenue (sortie de l'hôpital: 88 % dans le groupe traité, 90% dans le groupe placebo)),	Résultats intermédiaires avec la poursuite de l'inclusion de patients (N=1000, ratio 1:1); absence de données sur la charge virale de SARS CoV-2 à l'inclusion; hypothèses de l'absence de bénéfice du bamlanivimab: administration tardive par rapport à la cinétique d'évolution de la maladie, possible mutants d'échappements, anticorps facilitants	faible	MAJ mars 2021
----------	---	--	---	---	---	--	--	--------	---------------

						<p>défaillance d'organe au cours du suivi : 16% dans le groupe traité, 14% dans le groupe placebo : OR=1,06 (IC95: 0,77-1,47) dont majoritairement d'origine pulmonaire; J90 : suivi de la tolérance à poursuivre</p>			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

Tableau 3 : principales recommandations pour le traitement de l'infection à SARS-CoV-2 de l'adulte (ACMC)

Thérapeutiques	NIH	IDSA	OMS*	INESSS	Canada **
Mise à jour		17/02/2021		25/01/2021	17/08/2020
Ac monoclonaux recombinant humains : casirivimab (REGN10933) et imdevimab (REGN10987)	<p>11/02/2021</p> <p>Insuffisance de données pour ou contre l'utilisation en ambulatoire (formes de gravité légère à modérées)</p> <p>Association casirivimab + imdevimab ne doit pas être considérés pour le SOC.</p> <p>Pas d'administration chez les patients hospitalisés hors essai clinique.</p> <p>Inclusion dans les essais cliniques encouragée des patients avec forme de gravité légère à modérée de Covid-19</p> <p>Priorisation des pts à risque d'évolution (autorisation d'utilisation d'urgence)</p> <p>Utilisation possible de l'association casirivimab + imdevimab chez les patients avec facteurs de risque important après évaluation du rapport bénéfice risque.</p> <p>Pas d'utilisation en hospitalisation en dehors d'essais cliniques</p>	NA	NA*	<p>30/12/2021</p> <p>Prophylaxie : pas d'indication de la combinaison casirivimab/imdevimab en dehors d'essai thérapeutique.</p> <p>Curatif : Patients ambulatoires avec forme de gravité légère à modérée : pas d'indication.</p> <p>Patients hospitalisés : pas d'utilisation en dehors d'essai clinique.</p>	Dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés

<p>Ac monoclonaux recombinant humains :</p> <p>Bamlanivimab</p> <p>Association Bamlanivimab ET etesevimab</p>	<p>11/02/2021</p> <p>Bamlanivimab monothérapie :</p> <p>Insuffisance de données pour ou contre l'utilisation de bamlanivimab (monothérapie) en ambulatoire (formes de gravité légère à modérées). Inclusion dans les essais cliniques encouragée des patients avec forme de gravité légère à modérée de Covid-19</p> <p>02/03/2021</p> <p>Association bamlanivimab ET etesevimab</p> <p>Recommandation de l'association bamlanivimab 700 mg + etesevimab 1400 mg chez les patients ambulatoires avec forme de gravité légère à modérée et à risque de forme grave (BIIa). Le traitement doit être débuté le plus précocement possible après un test positif, et dans les 10 jours après début des symptômes.</p> <p>L'association serait active sur le variant B.1.1.7 mais a une activité significativement réduite sur le variant B.1.351.</p> <p>Le NIH se prononce contre l'utilisation chez les patients hospitalisés, en dehors d'essai clinique. Une utilisation reste possible si l'hospitalisation est</p>	<p>03/02/2021</p> <p>Bamlanivimab monothérapie :</p> <p>L'IDSA se prononce contre l'utilisation du bamlanivimab en monothérapie chez les patients hospitalisés pour forme grave (recommandation forte, niveau de preuve intermédiaire).</p> <p>Association Bamlanivimab ET etesevimab</p> <p>L'IDSA suggère l'utilisation de l'association bamlanivimab + etesevimab chez les patients ambulatoires avec forme de gravité légère à modérée (recommandation optionnelle, faible niveau de preuve).</p> <p>Les pts hospitalisés pour une raison autre que la Covid-19 avec risque élevé de progression vers forme grave peuvent être traités par de l'association bamlanivimab+etesevimab</p> <p>Il y a peu de données sur l'efficacité chez les patients à risque élevé entre 12 et 18 ans.</p>		<p>30/12/2020</p> <p>Bamlanivimab monothérapie :</p> <p>Prophylaxie : Aucune donnée ne permet actuellement de soutenir l'usage du bamlanivimab en dehors d'un protocole de recherche.</p> <p>Curatif : patients ambulatoires avec forme de gravité légère à modérée : pas d'indication.</p> <p>Patients hospitalisés en dehors d'essais cliniques</p>	<p>Dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés</p>
--	---	---	--	--	---

	liée à une autre cause et que le patient satisfait aux critères indiqués au-dessus. Utilisation possible en cours de grossesse après évaluation du rapport bénéfice/risque ; Utilisation possible en pédiatrie au cas par cas chez les enfants satisfaisant aux critères d'inclusion, en particulier chez les enfants d'âge ≥ 16 ans avec 2 facteurs de risque.				
--	--	--	--	--	--

* L'OMS se prononce contre l'utilisation de médicaments dont l'efficacité n'a pas été prouvée en dehors du contexte d'essais clinique

** : le Gouvernement du Canada indique que tout traitement expérimental ne peut se concevoir que dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés

NIH : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/>

IDSA : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>

INESS : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Anti-IL-6.pdf

INESS : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Ac_neutralisant_SARS-CoV-2.pdf

CANADA : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html>

Tableau 3 bis : principales recommandations pour le traitement de l'infection à SARS-CoV-2 de l'adulte (ACMC) (accédé le 16/03 /2021)

Thérapeutiques	SFAR /SRLF	HUG	Australie	Royaume Uni
Ac monoclonaux recombinant humains : casirivimab (REGN10933) et imdevimab (REGN10987)	NA	23/11/2020 Non justifié en dehors d'essais cliniques, en particulier chez les patients hospitalisés	Non recommandé hors essai clinique	NA
Ac monoclonaux recombinant humains : Bamlanivimab Bamlanivimab et etesevimab	NA	23/11/2020 Non justifié en dehors d'essais cliniques, en particulier chez les patients hospitalisés	Bamlanivimab recommandé hors essai clinique	

* Absence de recommandation d'utilisation

Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients infectés à SARS-CoV2 Version 5 du 07/11/2020 SRLF-SFAR -GFRUP-SPILF-SPLF-SFMU Mise en œuvre avec la mission COREB nationale.

<http://www.ce-mir.fr/UserFiles/File/national/covid/rfe-covid-v5-vdef-nov-2020.pdf>

Hôpitaux Universitaires de Genève Traitements Covid-19.

<https://www.hug.ch/coronavirus/recommandations-pour-professionnels-sante>

<https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/anti-il6r-et-covid-19.pdf>

<https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/anticorps-monoclonaux-et-covid-19.pdf>

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19.

<https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/LOOPki> (Australie)

UK Interim Clinical Commissioning Policy: Tocilizumab for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia (adults)

<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/C1143-interim-clinical-commissioning-policy-tocilizumab-rps-v2.pdf>

Nice Guidance COVID 19 rapid evidence summary: Anakinra for COVID-19 associated secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis.

<https://www.nice.org.uk/advice/es26/chapter/Key-messages>

Au total, concernant les associations bamlanivimab + etesevimab et casirivimab + imdevimab, le HCSP souligne :

- qu'il n'existe pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour ces associations ;
- que les données disponibles pour une évaluation scientifique du dossier sont très limitées ;
- que, s'il existe un effet démontré de ces associations sur la réduction de la charge virale, il n'existe aucune donnée démontrant un effet cliniquement significatif et robuste sur l'efficacité clinique ;
- que la population ciblée par les ATU ne correspond pas à celle incluse dans les essais thérapeutiques dont les résultats sont disponibles.
- que les posologies recommandées dans l'ATU ne correspondent pas, pour l'association bamlanivimab/etesevimab à celles évaluées dans les essais thérapeutiques dont les résultats sont disponibles ;
- qu'il existe une préoccupation sérieuse concernant le risque d'émergence de variants ;
- qu'il a pris acte des ATU de cohorte mises en place, et émet des réserves compte tenu des éléments exposés.

Le HCSP recommande

➤ **S'agissant du tocilizumab :**

- de ne pas prescrire de tocilizumab en dehors du cadre d'essais cliniques randomisés ;
- de ne pas prescrire de tocilizumab chez les personnes fortement immunodéprimées ;
- de réaliser de nouveaux essais ou d'adapter les essais existants pour identifier les populations cibles du traitement par tocilizumab ;
- toutefois que l'utilisation du tocilizumab soit envisageable sous la responsabilité du prescripteur après discussion collégiale du rapport bénéfice/risque en cas d'aggravation chez les patients présentant un état hyper-inflammatoire persistant (fièvre, CRP élevée, ferritine élevée) en dépit d'un traitement standard (SOC) incluant la dexaméthasone, en l'absence de surinfection bactérienne ou fongique.

➤ **S'agissant des anticorps monoclonaux :**

- de pouvoir accéder rapidement aux données scientifiques transmises aux autorités sanitaires européennes et nationales (EMA, ANSM), telles que le plan d'analyse statistique, les données d'efficacité clinique pertinente et significative, le dossier de demande d'AMM, les données de sécurité et de tolérance.
- de ne pas prescrire de bamlanivimab en monothérapie, ni en traitement curatif, ni en prophylaxie ;
- de prescrire les associations d'anticorps monoclonaux bamlanivimab/etesevimab ou casirivimab/imdevimab ayant une activité spécifique sur le SARS-CoV-2 pour le traitement du Covid-19 en priorité dans le cadre d'essais cliniques randomisés (Discovery ...)

- de promouvoir des études permettant de mieux préciser les populations cibles ;
- de respecter strictement les critères d'éligibilité dans le cadre des ATU de cohorte.

Un avis minoritaire a été formulé par le Pr Catherine Leport :

Sous réserve des compléments d'informations demandés, il est discuté de savoir si la population cible prioritaire de cette association d'anticorps monoclonaux ne devrait pas être celle des patients hospitalisés, oxygénéo-requérants ne justifiant pas une ventilation mécanique, plutôt que celle des patients ambulatoires avec forme légère à modérée moins avancés dans la maladie. Ceci devrait être très régulièrement re-questionné à mesure de l'acquisition de nouvelles données.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 23 mars 2021 par le président du Haut Conseil de la santé publique

Références

1. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis du 25 novembre 2020 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=954>
2. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 28 janvier 2021 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab) [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=980>
3. Santé publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 18 mars 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-18-mars-2021>
4. Haut Conseil de la santé publique. avis du 14 janvier 2021 relatif aux mesures de contrôle et de prévention de la diffusion des nouveaux variants du SARS-CoV-2 (VOC 202012/01 et 501Y.V2) [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=973>
5. Haut Conseil de la santé publique. Avis des 18 et 20 janvier 2021 complémentaire à l'avis du 14 janvier relatif aux mesures de contrôle et de prévention de la diffusion des nouveaux variants du SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=974>
6. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. Nature. 8 mars 2021;1-9.
7. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. eLife. 28 oct 2020;9.
8. Andreano E, Piccini G, Licastro D, Casalino L, Johnson NV, Paciello I, et al. SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. bioRxiv. 28 déc 2020;2020.12.28.424451.
9. Planas D, Bruel T, Grzelak L, Guivel-Benhassine F, Staropoli I, Porrot F, et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. bioRxiv. 12 févr 2021;2021.02.12.430472.
10. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. BMJ. 9 mars 2021;372:n579.
11. Santé publique France. Geodes, geo données en santé publique [Internet]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#bbox=-616079,5679219,468013,257432&c=indicator&f=0&i=sp_variant_7j.prc_susp_501y_v2_3&s=2021-03-07-2021-03-13&selcodgeo=976&t=a01&view=map2
12. European Center for disease prevent and control. Risk assessment on COVID-19, 15 February 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>

13. Faria N, Claro I, Candido D, et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology [Internet]. Virological. 2021 [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>
14. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK, et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. medRxiv. 9 mars 2021;2021.03.07.21252647.
15. Centers for disease control and prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [Internet]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>
16. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. Cell. 3 sept 2020;182(5):1284-1294.e9.
17. Food and Drug administration (FDA). Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/145802/download>
18. Santé publique France. Nouveau variant détecté et sous surveillance en Bretagne [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/nouveau-variant-detecte-et-sous-surveillance-en-bretagne>
19. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ. 20 janv 2021;n84.
20. Rosas I, Brău N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020 sept [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.08.27.20183442>
21. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 25 févr 2021;NEJMoa2100433.
22. Group RC, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv. 11 févr 2021;2021.02.11.21249258.
23. Ursino M, Dupuis C, Buetti N, de Montmollin E, Bouadma L, Golgran-Toledano D, et al. Multistate Modeling of COVID-19 Patients Using a Large Multicentric Prospective Cohort of Critically Ill Patients. J Clin Med. 2 févr 2021;10(3):544.
24. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. Intensive Care Med. janv 2021;47(1):60-73.
25. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Anticorps monoclonaux : l'ANSM permet l'utilisation en accès précoce de deux bithérapies contre la COVID-19 [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/anticorps-monoclonaux-lansm-permet-lutilisation-en-acces-precoce-de-deux-bitherapies-contre-la-covid-19-1>

26. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 11 mars 2021;384(10):905-14.
27. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 28 oct 2020;
28. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, 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* [Internet]. 21 janv 2021 [cité 3 févr 2021]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775647>
29. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. BAMLANIVIMAB 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion / ETESEVIMAB 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion en association [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/bamlanivimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-etesevimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-en-association>
30. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB 120 mg/mL solution à diluer pour perfusion. tableau ATU, RTU. [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/casirivimab-imdevimab-120-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion>
31. Ministère des solidarités et de la santé. Coronaviurs (Covid-19), traitement par anticorps monoclonaux [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/traitement-par-anticorps-monoclonaux>
32. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Position de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique sur les données d'évaluation clinique actuellement disponibles du bamlanivimab en monothérapie à 700 mg [Internet]. Disponible sur: https://sfpt-fr.org/images/documents/communiqués/bamlanivimab_communique%CC%81_de_presse_SFPT.pdf

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé**De :** PLANEL, Maurice-Pierre (DGS)**Envoyé :** vendredi 5 mars 2021 14:18**À :** CHAUVIN, Franck**Objet :** Avis HCSP actualisation recommandations concernant la prise en charge des patients COVID

Bonjour,

Suite à l'avis du HCSP en date du 28 janvier, je vous sollicite pour une actualisation des recommandations concernant la prise en charge des patients COVID, au vu des dernières publications intervenues au cours depuis le 28 janvier 2021. En complément, vous trouverez en pièce jointe le rapport de l'ANRS-MIE remis le 8 février, qui vous avait été déjà transmis à titre informel.

Etant donné les interrogations remontées d'établissements de santé pour l'utilisation de produits comme le tocilizumab, vous identifierez si les dernières publications sont de nature à faire évoluer les recommandations du HCSP.

Merci par avance de votre part pour une actualisation de cet avis d'ici au vendredi 19 mars.

Bien cordialement,

Jérôme SALOMON

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Membres du groupe de travail

Claire ANDREJAK, CHU Amiens, SPLF

Claudine BERR, INSERM

Agathe BILLETTE DE VILLEMEUR, HCSP, Cs maladies chroniques

Marc BONNEFOY, HCSP, Cs maladies chroniques

France CAZENAVE-ROBLOT, HCSP, Cs MIME

Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME, Pilote du groupe de travail

Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME

Catherine LEPORT, CHU Bichat

Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME

Philippe MINODIER, HCSP, Cs MIME

Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME

Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME

Mathieu REVEST, CHU Rennes

Nadia SAIDANI, CH Cornouaille, groupe SPILF Emergences

Louis Rachid SALMI, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED),
Bordeaux

Sylvie VAN DER WERF, CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe)

Personnes auditionnées

Marc LEONE, SFAR

Jean-François TIMSIT, APHP, Bichat

SG HCSP

Sylvie FLOREANI

Avis produit par le HCSP

Le 23 mars 2021

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr