



Newsletter MIAMIGO et CePiBac

**Actualités sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques (AcMo)
Numéro spécial COVID-19****« Orage cytokinique » dans le COVID-19***Theodora Bejan Angoulvant*

Certains patients atteints par le COVID-19 connaissent une brusque aggravation de leur état, à l'origine d'une détresse respiratoire aiguë, un phénomène possiblement lié à une réaction immunitaire excessive. En effet, les premières études provenant de Chine ont montré une élévation des concentrations de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-10, TNF- α , CXCL10, CCL7, IL1Ra), une lymphopénie (CD4+ et CD8+ T cells), et une diminution de l'expression de l'IFN- γ dans les CD4+ chez les patients les plus sévères. Le profil cytokinique ressemble à un syndrome hypercytokinique (« orage cytokinique », « cytokine storm »), déclenché par une infection virale ou compliquant un sepsis sévère, la lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire, syndrome hyper-inflammatoire fulminant compliqué de défaillance viscérale (SDRA dans 50% des cas), associant fièvre en plateau, diverses cytopénies, hyperferritinémie. Il est ainsi rapidement apparu possible de bloquer les effets pro-inflammatoires de ces cytokines par des AcMo ou d'autres anticytokines, comme l'anakinra.

PMID : 32176772, 32192578, 32217834, 32249847

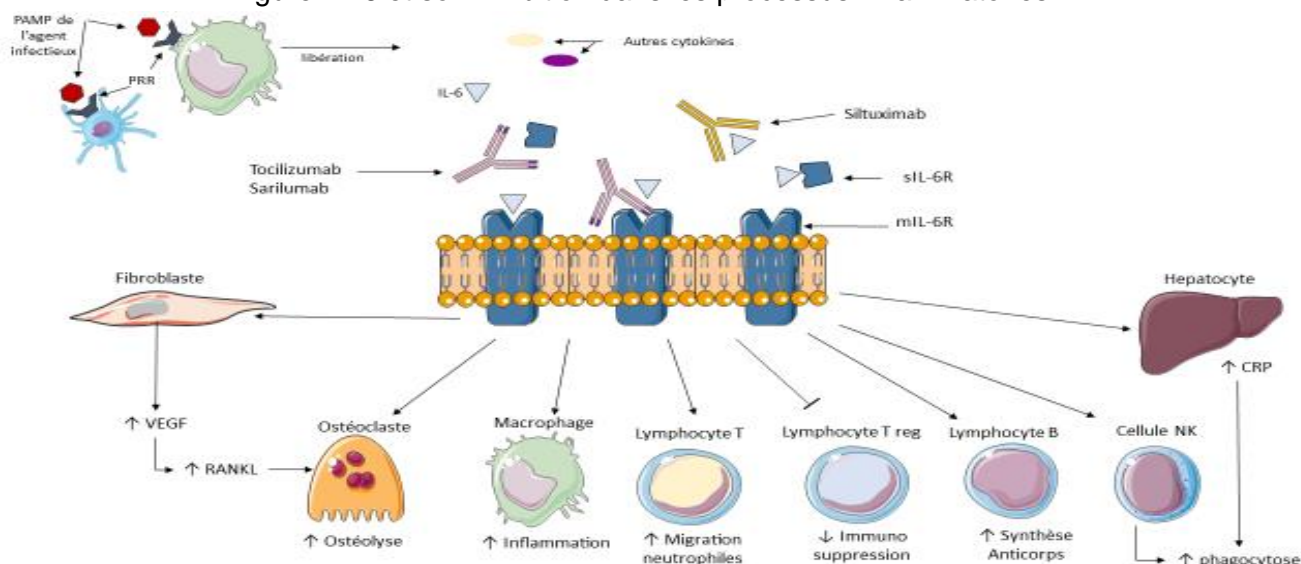
Essais cliniques évaluant l'inhibition de l'IL6 dans le COVID-19*Theodora Bejan Angoulvant, Amélie Legrand*

Le tocilizumab est un AcMo dirigé contre le récepteur soluble et membranaire de l'interleukine (IL-6), utilisé comme traitement immuno-modulateur de la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), la maladie de Horton (FDA) et dernièrement le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire produite par plusieurs types cellulaires notamment les macrophages et les cellules dendritiques, avec de nombreux rôles physiologiques et pathologiques (Figure ci-après). En se liant de manière spécifique aux récepteurs de l'IL-6 (solubles sIL-6R et membranaires mIL-6R) le tocilizumab inhibe alors la transmission du signal médiée par ces récepteurs et réduit ainsi le processus inflammatoire. D'autres AcMo anti-IL6 sont sur le marché (sarilumab, siltuximab) ou en développement, (sirukumab, clazakinumab, olokizumab) (Table 1). Ces 6 anticorps sont en cours d'évaluation dans le COVID-19.

Table 1 : Au 11 Mai 2020, sur le site Clinicaltrials.gov, 43 essais cliniques (dont 88% randomisés) totalisant 22 268 patients à inclure et évaluant un anti-IL6 étaient enregistrés.

	Cible	Indication de l'AMM	N essais (% randomisés) dans le COVID-19	Sponsorisés par l'industrie	N patients
Tocilizumab	IL6-R	PR, AJI, Horton, SRC	26 (81%)	5	17,638
Sarilumab	IL6-R	PR	8 (100%)	2	2,736
Clazakinumab	IL6	(PR)	5 (100%)	1	710
Siltuximab	IL6	Maladie de Castelman	2 (100%)	0	542
Olokizumab	IL6	(PR)	1 (100%)	1	372
Sirukumab	IL6	(PR)	1 (100%)	1	270

Figure : IL6 et son inhibition dans les processus inflammatoires



Evaluation de la concentration de tocilizumab dans le COVID-19

David Ternant, Céline Desvignes

Le tocilizumab est l'AcMo candidat ciblant la voie de l'IL-6 le plus étudié dans le cadre du COVID-19. Il présente une élimination non-linéaire qui se traduit par une diminution de la demi-vie d'élimination pour des concentrations de tocilizumab faibles. Cette caractéristique en rend l'utilisation délicate, car elle peut entraîner des échecs secondaires dus à une sous-exposition survenant rapidement et de façon difficilement prédictible. Or, pour empêcher une rupture d'approvisionnement du fait de l'épidémie, une attitude possible pourrait être d'utiliser une dose plus faible que celle actuellement recommandée (8 mg/kg). Pour éviter des sous-expositions pouvant entraîner une perte de chance pour les patients, cette optimisation ne pourra être réalisée sans risque d'inefficacité qu'en monitorant les concentrations sériques de tocilizumab chez les patients. Disposant d'une méthode ELISA pour mesurer les concentrations de tocilizumab, le CePiBac est impliqué dans un programme de recherche « TOCI_PK_COVID » (Institut Gustave Roussy, Villejuif). Cette étude a pour objectif de décrire la pharmacocinétique et la relation concentration-effet du tocilizumab dans le COVID-19, de proposer des concentrations-cibles et ainsi permettre une optimisation posologique spécifique chez ces malades.

Développement d'AcMo spécifiquement dirigés contre le SARS-COV-2

Gilles Paintaud

L'immunothérapie passive contre le SARS-Cov-2 pourrait reposer sur l'injection d'immunoglobulines de patients convalescents mais l'approche la plus reproductible et la plus sûre serait l'administration d'AcMo se fixant spécifiquement sur le virus. Les spicules (« protéines de pointe ») présentes sur la membrane des coronavirus sont des homotrimères de la protéine S, qui est composée des sous-unités S1 et S2. Cette protéine joue un rôle majeur dans la fixation du virus aux cellules de l'hôte et dans son entrée dans les cellules *via* l'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) liée aux membranes cellulaires. C'est également le principal composant antigénique responsable de l'induction de la réponse immunitaire de l'hôte. La protéine S constitue donc une cible privilégiée pour le développement d'AcMo dirigés contre le virus. Le domaine de liaison au récepteur (receptor-binding domain, RBD) de la cellule hôte est localisé dans la sous-unité S1 du spicule.

Une dizaine d'AcMo bloquant l'interaction entre la sous-unité S1 du SARS-CoV et le récepteur ACE2 ont été développés. Ces anticorps entraînent également une élimination du virus par opsonisation liée aux anticorps ou par activation du complément. Le SARS-Cov-2 se fixe sur le

même récepteur mais les protéines S1 de ces deux virus ne sont pas identiques. La réactivité croisée de ces AcMo avec les deux coronavirus doit donc être étudiée avant de tester leur efficacité contre la COVID-19.

De nombreux laboratoires pharmaceutiques se sont lancés dans la course au développement d'AcMo anti-SARS-CoV-2. Différentes technologies d'identification et de production des AcMo sont utilisées. La cible virale idéale reste encore à préciser car certains AcMo ne se fixant pas sur le RBD pourraient être intéressants. Le développement d'AcMo capables de neutraliser un grand nombre de coronavirus aurait également l'avantage de préparer la prochaine épidémie. Enfin, comme cela a été fait contre le virus Ebola, vaincu grâce à un cocktail de 3 AcMo, la combinaison de plusieurs AcMo pourrait s'avérer intéressante contre le SARS-CoV-2. En effet, l'association de plusieurs AcMo, ciblant différentes parties du virus, pourrait être plus efficace et diminuer le risque d'émergence de souches mutantes.

PMID: 32134278, 32226289, 32381697

Essais cliniques évaluant d'autres AcMo dans le COVID-19

Theodora Bejan Angoulvant, Amélie Legrand

Plusieurs essais cliniques ont prévu de cibler d'autres cytokines (IL1), des facteurs de croissance (VEGF, GM-CSF) mais aussi le complément ou les points de contrôle immunitaire.

Table 2 : Au 11 Mai 2020, sur le site Clinicaltrials.gov, 30 essais cliniques (dont 83% randomisés) totalisant 5190 patients à inclure et évaluant un AcMo étaient enregistrés.

Médicament	Cible	N essais / randomisés / vs placebo	Sponsorisés par l'industrie	N patients à inclure
Avdoralimab	C5	1/1/1	1	108
Eculizumab	C5	1/1/0	0	120
Ind(ifx-1)	C5	1/1/0	1	130
Ravulizumab	C5	1/1/0	1	270
Gimsilumab	GM-CSF	1/1/1	1	270
IND(TJ003234)	GM-CSF	1/1/1	1	144
Lenzilumab	GM-CSF	1/1/0	1	238
Otilimab	GM-CSF	1/1/1	1	800
Leronlimab	CCR5	2/2/2	2	465
Anakinra	IL1	8/6/1	1	1086
Canakinumab	IL1	2/2/2	1	495
"Anti pd1"	PD1	1/1/0	1	120
Nivolumab	PD1	3/2/0	0	380
Bevacizumab	VEGF	3/2/0	0	290
IND(LY3127804)	Angiopoietin 2	1/1/1	1	200
Emapalumab	IFN γ	1/1/0	1	54
Meplazumab	CD147	1/0/0	0	20

Plasma / Immunoglobulines de patients convalescents

Theodora Bejan Angoulvant

Le plasma de patients convalescents (PPC) a été utilisé en dernier recours pour améliorer le taux de survie des patients atteints du SARS-CoV dont l'état continuait à se détériorer malgré le traitement par méthylprednisolone. Il s'agit d'un traitement d'immunisation passive qui a été utilisé par le passé dans plusieurs maladies virales : polio, rougeole, oreillons, grippe, Ebola. En 2014, après une épidémie à virus Ebola, l'OMS a recommandé l'utilisation du PPC comme traitement empirique lors d'épidémies (<https://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/convalescent-treatment/en/>).

Dans la plus grosse cohorte de 1775 patients avec le SARS-CoV (en 2003), les auteurs rapportent une moindre mortalité (12,5 %) des 80 patients ayant reçu du PPC par rapport à la mortalité globale de la cohorte (17%). Les titres d'anticorps et les volumes de plasma transfusé étaient variables et ne semblaient pas être corrélés à la réponse clinique ; cependant, les patients recevant la transfusion dans les 14 jours suivant l'apparition des symptômes (n = 33) avaient de meilleurs résultats.

Malgré des résultats prometteurs, très peu d'essais cliniques randomisés ont été menés ces dernières années, afin d'évaluer correctement l'intérêt du PPC dans des situations épidémiques. L'absence d'essais cliniques contribue certainement à l'hésitation à recourir à ce traitement, mais aussi à une méconnaissance des formulations d'immunoglobulines les plus efficaces (PPC ou immunoglobulines hyperimmunes). Une récente revue Cochrane a identifié 7 séries de cas et une cohorte prospective, ayant rapporté les effets du PPC chez 32 patients (le niveau de preuve étant inexistant sur ce type de données). Plusieurs essais cliniques sont cependant en cours, y compris en France (étude coordonnée par l'EFS) (51 études sur Clinicaltrials.org le 11 Mai 2020).

PMID : 15214887, 15616839, 21248066, 32406927

Gestion des traitements par AcMo pendant l'épidémie COVID-19

<https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions>; <https://www.fai2r.org/actualites/covid-19>

Pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique la poursuite du traitement par AcMo est recommandée : **pas d'arrêt systématique des traitements par AcMo sauf en cas de signes d'infection** (fièvre, toux, difficultés respiratoires, courbatures...) et **uniquement sur avis médical** du médecin référent qui vous suit pour votre pathologie ou de votre médecin de famille.

Paysage de la recherche clinique dans le COVID-19

Theodora Bejan Angoulvant, Amélie Legrand

L'épidémie de COVID a entraîné un boom sans précédent des projets de recherche. En seulement 3 mois (statistiques au 11 Mai 2020) plus de 1300 projets de recherche ont été enregistrés sur le site Clinicaltrials.org. Ces projets viennent pour plus de la moitié d'un pays Européen, au sens large, la France occupant la première place avec près de 200 projets de recherche déposés !

Le défi sera de mener à bien ces essais dans le contexte d'une diminution rapide et soutenue des nouveaux cas non seulement en Europe (France, Royaume Uni, Espagne, Italie) mais également aux États Unis.

Europe	51 %	Amérique du Nord	27%	Amérique du Sud/centrale	5%
France	37%	Etats Unis	89%	Brésil	36%
Italie	12%	Canada	11%	Mexique	26%
Espagne	10%	Asie	14%	Afrique	3%
Royaume Uni	7%	Chine	61%	Egypte	75%
Allemagne	6%	Iran	10%	Tunisie	16%

Contacts :

Amélie Legrand (MIAMIGO)
02 34 37 96 51
a.legrand@chu-tours.fr

Céline Desvignes (CePiBac)
02 47 47 39 61
celine.desvignes@chu-tours.fr