



# La quête permanente de traitements

Ces dernières semaines, les annonces de nouveaux médicaments se succèdent

**E**vusheld, Xevudy et maintenant Paxlovid, une pilule accessible en pharmacie... Les annonces de l'arrivée de nouveaux médicaments contre le Covid-19 se succèdent ces dernières semaines, alors que d'autres précédemment utilisés sont progressivement abandonnés, car devenus inefficaces sur le variant Omicron, désormais largement majoritaire en France. Indiquées pour traiter des infections avérées, ou dans un cadre préventif pour les populations les plus fragiles, ces molécules ont jusqu'ici principalement été administrées à l'hôpital. Mais la donne pourrait bien changer avec l'évolution du profil de l'épidémie, et la mise à disposition de traitements précoces et par voie orale comme le Paxlovid.

Malgré la bonne protection conférée par les vaccins, disposer d'une palette de médicaments anti-Covid-19 et continuer à en chercher de nouveaux reste indispensable pour traiter, voire prévenir, l'infection selon le contexte. Ces traitements se classent principalement en deux catégories : les anticorps monoclonaux et les antiviraux à action directe.

« Les anticorps monoclonaux visent la protéine spike [la clé d'entrée du Sars-Cov-2 dans les cellules], s'y accrochent et empêchent le virus de pénétrer dans la cellule et de l'infecter, tandis qu'un antiviral pénètre dans la cellule infectée et vient bloquer la multiplication du virus dans la cellule », résume Alban Dhanani, directeur adjoint à la direction médicale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), chargé des médicaments anti-infectieux et des vaccins. Conséquence, « les anticorps monoclonaux ont l'avantage d'être très puissants mais l'inconvénient d'être sensibles aux mutations de la protéine spike et de perdre alors leur efficacité. A l'inverse, les antiviraux comme le Paxlovid demeurent actifs contre les variants », poursuit-il. De plus, ils s'administrent par voie orale, ce qui permet de les déployer en ville, avec une délivrance par les pharmaciens d'officine.

**Paxlovid : le premier antiviral oral en France** C'est à cette famille des antiviraux qu'appartient le très attendu Paxlovid (Pfizer), autorisé le 21 janvier par la Haute Autorité de santé (HAS), le premier traitement anti-Covid-19 à pouvoir être pris par voie orale hors hôpital. Association de deux antiviraux, il est destiné aux personnes infectées à haut risque de forme sévère de la maladie. Le traitement, soit six comprimés quotidiens en deux prises, doit être administré pendant cinq jours, dans les cinq jours suivant les premiers symptômes. Cette administration précoce réduit de 89 % le risque d'hospitalisation et de décès, selon les essais cliniques menés par Pfizer. Les autorités sanitaires et

les médecins insistent toutefois sur les interactions avec de nombreux autres médicaments, qui devront nécessiter une surveillance particulière.

**Xevudy : un anticorps monoclonal attendu fin janvier** Autre nouveau venu, développé par GlaxoSmithKline (GSK) et Vir Biotechnology, le Xevudy (sotrovimab), un anticorps monoclonal, a obtenu le feu vert de la HAS le 6 janvier. Comme le Paxlovid, c'est un traitement précoce du Covid-19 pour les personnes à risque de forme grave, mais son mode d'administration, par voie intraveineuse, est plus contraignant. Il devrait être disponible à la fin du mois.

De fait, dans cette période de pandémie, les nouveaux médicaments sont testés et potentiellement approuvés par les autorités en un temps record, grâce à un circuit particulier. « En parallèle de l'autorisation de mise sur le marché [AMM] conditionnelle d'une molécule au niveau de l'Agence européenne des médicaments [AEM], il existe un dispositif national pour une mise à disposition précoce », explique Christelle Rati-gnier-Carbonneil, directrice générale de l'ANSM. Son principe : « Dès qu'une présomption de rapport bénéfice-risque favorable d'un médicament est mise en évidence dans une population donnée, l'ANSM et la Haute Autorité de santé se mettent en ordre de marche pour une évaluation accélérée, afin de déterminer, si cela est possible, un cadre d'utilisation avant même l'AMM », détaille-t-elle. Ce système déroge à d'ailleurs évolué depuis juillet 2021.

Pionnière à l'international dans cette stratégie d'accès précoce, la France ne l'accorde toutefois pas systématiquement. Ainsi la HAS l'a refusé, le 10 décembre 2021, pour le molnupiravir, la pilule antivirale de Merck, estimant que les critères n'étaient pas remplis.

**Ronapreve : inefficace contre Omicron** A l'inverse, le Ronapreve, une association de deux anticorps monoclonaux, développée par Roche et Regeneron, a été approuvée par les autorités françaises mi-mars 2021, soit huit mois avant l'obtention de l'AMM européenne, mi-novembre. « C'est révélateur du temps que l'on peut gagner sur la mise à disposition de médicaments innovants », dit M. Dhanani. Au total, précise-t-il, 15 000 demandes d'accès précoce au Ronapreve ont été validées, dans ses différentes indications : en curatif à une phase précoce ou plus sévère du Covid-19 et en prophylaxie, c'est-à-dire prévention, préexposition ou postexposition au virus.

Beaucoup de personnes qui auraient pu en bénéficier n'ont cependant pas été traitées : en prévention, ce sont 7 800 autorisations qui ont été délivrées jusqu'à fin décembre 2021 à des patients avec une immunodépression sévère, soit 13 % des 57 000 personnes éligibles. « Au début, il y a eu une réticence de certains médecins face à des données jugées très préliminaires », analyse Alban Dhanani, qui souligne aussi des difficultés logistiques et de mise en place du Ronapreve, un médicament injectable, uniquement administré à l'hôpital.

**Evusheld : successeur du Ronapreve** Autre défi pour les autorités sanitaires, souligné par Christelle

d'accès précoce et les indications des nouvelles molécules doivent s'adapter « en permanence et dans des temps très courts » aux nouvelles connaissances sur le Covid-19, et surtout à l'arrivée de variants. Ainsi, en prophylaxie de l'infection chez les immunodéprimés, l'Evusheld, une autre bithérapie d'anticorps monoclonaux, fabriquée par AstraZeneca, commence à remplacer le Ronapreve, qui perd ses indications, faute d'activité sur Omicron.

Au passage, les conditions d'administration ont été assouplies : la prescription d'Evusheld reste hospitalière, mais les injections peuvent se faire en ambulatoire. « En six semaines, ce sont plus de 6 000 patients qui ont reçu l'Evusheld, ce qui représente une dynamique d'inclusion importante », précise M. Dhanani.

L'allègement du dispositif concernant l'Evusheld est bienvenu pour les cliniciens. « Pour le Ronapreve, c'était une caricature. L'arbre décisionnel pour la prescription et la mise en place dans un hôpital sous tension étaient trop complexes, ce qui peut avoir entraîné une perte de chance pour certains patients », indique le professeur

**GILLES PIALOUX, DE L'HÔPITAL TENON À PARIS, ÉVOQUE LES « TROUS » THÉRAPEUTIQUES AU FIL DE L'APPARITION DE NOUVEAUX VARIANTS**

Gilles Pialoux, qui dirige le service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Tenon (AP-HP) à Paris. L'infectiologue observe un autre atout de l'Evusheld : son effet prolongé sur six mois (quand le Ronapreve nécessitait une injection mensuelle). Pour faciliter l'accès au traitement préventif par ce nouvel anticorps monoclonal, les médecins de Tenon ont installé un hôpital de jour éphémère. Il a déjà vu passer au moins 150 patients immunodéprimés. Pour Gilles Pialoux, l'arrivée de nouveaux médicaments actifs sur Omicron est une bonne nouvelle. « Celui que l'on attend beaucoup, dans les hôpitaux, c'est le sotrovimab [Xevudy], car en traitement curatif spécifique, on n'avait plus rien contre Omicron, explique l'infectiolo-

gue qui évoque les « trous » thérapeutiques qui se succèdent au fil de l'apparition de nouveaux variants. Depuis quelques jours, dit-il, « les indications de l'Evusheld viennent d'être étendues : en curatif pour les patients hospitalisés et en prévention postexposition chez les personnes à risques, dans un cadre compassionnel ».

**D'autres « armes » à disposition** Les traitements ciblés ne sont cependant pas les thérapies armées pour soigner les patients hospitalisés. « Actuellement, la prise en charge standard repose sur les corticoïdes, qui sont systématiques chez les malades nécessitant une oxygénothérapie, décrit le docteur Pialoux. Un traitement par tocilizumab [un anticorps monoclonal utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde et repositionné dans le Covid-19] est ajouté dans les formes sévères, avec de l'oxygène à haut débit. » La médecine de ville est elle aussi très mobilisée, encore plus depuis l'arrivée d'Omicron. L'arrivée d'antiviraux par voie orale en pharmacie va lui donner une nouvelle arme. ■

SANDRINE CABUT  
ET PASCALE SANTI

ne peut pas être interrompu, le patient ne pourra pas bénéficier du Paxlovid ». L'antiviral est également contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique sévère et pas recommandé pendant la grossesse.

Les risques élevés d'interactions médicamenteuses risquent en tout cas d'être un frein aux prescriptions. « A l'époque des premiers essais du ritonavir dans le VIH, dans les années 1990, cela a été une vraie complexité, mais nous avons su nous adapter, avec des sites Internet consacrés à cette problématique », se souvient l'infectiologue Gilles Pialoux, professeur à l'université Paris-Sorbonne.

## « IL FAUDRA ÊTRE VIGILANT »

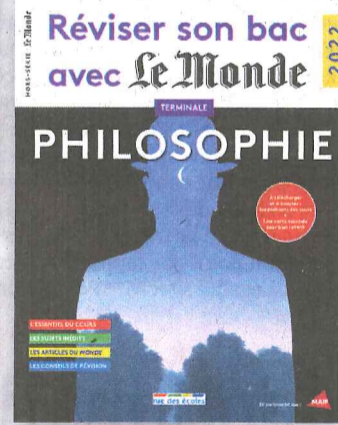
« Ce médicament sera réservé aux personnes les plus fragiles, donc susceptibles de prendre plusieurs médicaments, il faudra donc être très vigilant », avertit aussi le professeur Olivier Saint-Lary, président du Collège national des généralistes enseignants, en citant notamment le risque avec « une des statines [médicament anticholestérol] les plus fréquemment prescrites ».

Olivier Saint-Lary insiste par ailleurs sur les connaissances encore limitées sur ce nouveau traitement. « Les données disponibles émanent pour l'instant uniquement de communiqués de presse, on n'a pas d'études revues par les pairs. De plus, cet essai a été fait chez des personnes non vaccinées, et sur le variant Delta », note-t-il.

Des données en vie réelle provenant d'Israël, où le médicament est utilisé depuis début janvier, confortent les résultats préliminaires. Plus de 90 % des patients traités (sur un total de 850) ont une amélioration significative des symptômes en trois jours, estime le prestataire de soins Maccabi, cité par le *Jerusalem Post*. Près d'un tiers auraient cependant expérimenté des effets indésirables, ce qui a conduit 6 % à interrompre leur traitement. ■

SANDRINE CABUT  
ET PASCALE SANTI

**DANS CETTE PÉRIODE DE PANDÉMIE, LES NOUVEAUX MÉDICAMENTS SONT TESTÉS ET POTENTIELLEMENT APPROUVÉS PAR LES AUTORITÉS EN UN TEMPS RECORD**



**RÉUSSIR LE BAC**  
AVEC **Le Monde**

Les sujets corrigés, les cartes mentales pour mémoriser les notions essentielles.  
**Nouveau** : les podcasts des cours à télécharger et à écouter.

En vente chez vos marchands de journaux, en librairie ou sur [lemonde.fr/boutique](https://lemonde.fr/boutique)

En coédition avec  
rue des écoles

En partenariat avec  
MAIF