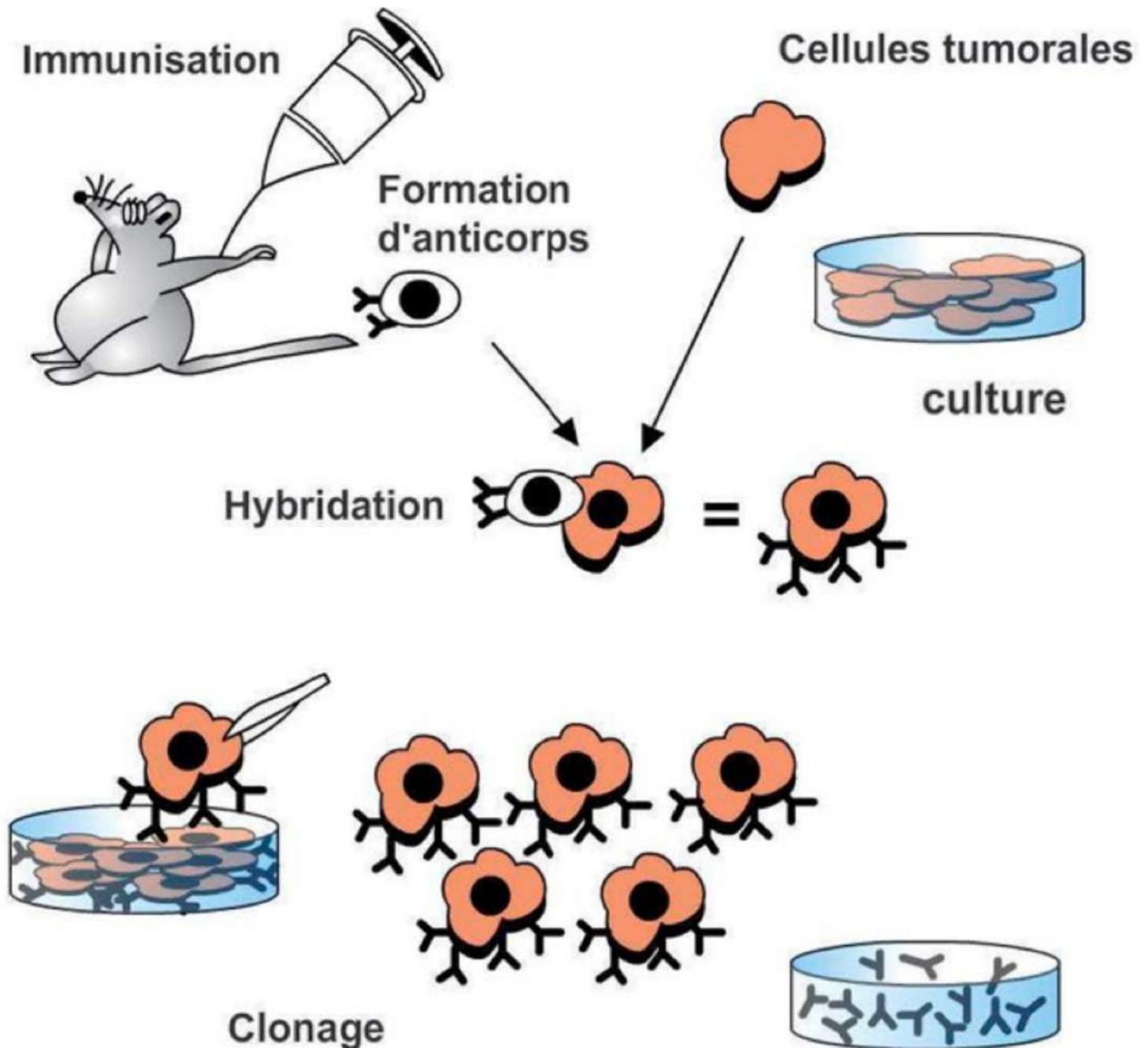


Plus de 150 millions de cas recensés (par l'université Johns-Hopkins, aux États-Unis, qui fait référence) et plus de 3,2 millions de morts. Début mai, c'était le bilan du Covid-19 à travers le monde. Dans certains pays, comme le Brésil ou l'Inde, les courbes s'envolent, alors que dans d'autres, la situation s'améliore. L'un des facteurs de ces évolutions est souvent l'ampleur de la campagne de vaccination sur laquelle comptent nombre de gouvernements pour desserrer l'étau des mesures sanitaires. Ils disposent pour ce faire de plusieurs produits, dont les plus célèbres sont ceux de Pfizer-BioNTech, Moderna, Astrazeneca et de Janssen (les quatre autorisés en France). Ainsi, fin avril, plus de 1 milliard de doses de vaccins contre le Covid-19 avaient été injectées dans le monde.



anticorps monoclonaux :

issus d'une même lignée de cellules productrices, souvent des lymphocytes B modifiés (par exemple fusionnés avec des cellules cancéreuses pour profiter de leur capacité à se diviser indéfiniment), ils reconnaissent tous la même partie, ou épitope, d'un antigène.

Cette méthode de production *in vivo*, complexe, en fait des traitements très coûteux, à plusieurs milliers d'euros la dose. La société AstraZeneca, déjà connue pour son vaccin, a développé l'AZD7442, une combinaison de deux anticorps monoclonaux (AZD8895 et AZD1061) issus du plasma de deux malades ayant guéri d'une infection par le SARS-CoV-2. Au départ isolées par une équipe de l'université Vanderbilt, à Nashville, aux États-Unis, ces deux molécules ciblent le domaine RBD, la partie de la protéine S du coronavirus qui se lie au récepteur ACE2 de la cellule infectée. La modification de quelques acides aminés dans la séquence des anticorps prolonge leur durée de vie dans l'organisme

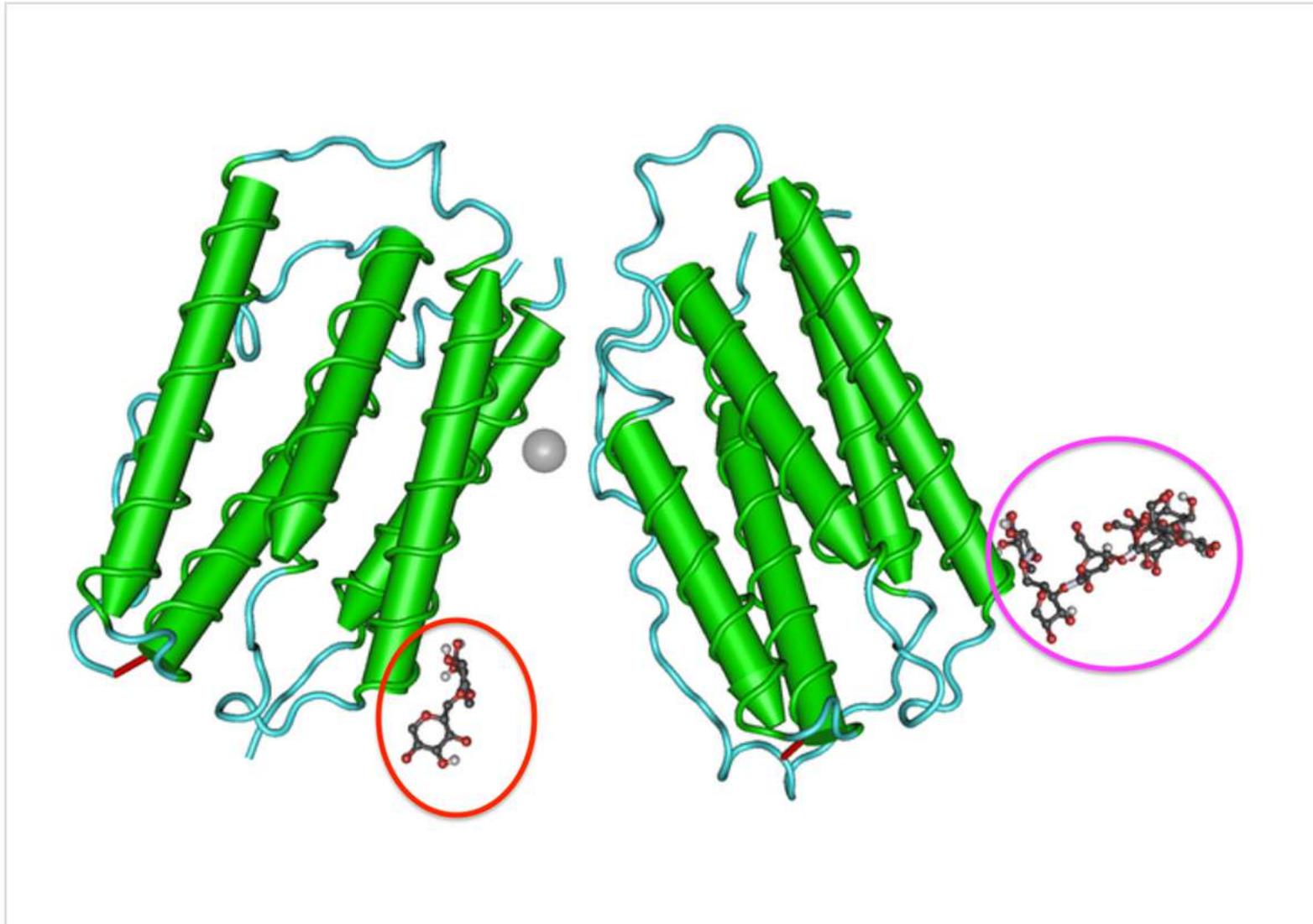
La modification de quelques acides aminés dans la séquence des anticorps prolonge leur durée de vie dans l'organisme et diminue les risques d'un phénomène encore inexpliqué dit « de facilitation de l'infection par des anticorps » (ADE pour l'anglais *antibody-dependant enhancement*) lorsque des anticorps favorisent le virus : selon l'hypothèse la plus plausible, l'anticorps s'associerait à une cellule, mais aussi au virus, qui ainsi pourrait plus facilement infecter cette cellule.

L'association va être testée dans le cadre de l'essai européen Discovery piloté par l'Inserm, qui a pour objectif de trouver un traitement contre le Covid-19. Concernant 1 240 patients à travers l'Europe, cet essai clinique de phase III, avec d'autres en cours (Provent, Strom Chaser, Tackle, Activ-2 et Activ-3), cherchera à évaluer l'intérêt de l'AZD7442 en préventif et en curatif.

Le REGN-COV2 est une autre association d'anticorps monoclonaux, proposée par la société Regeneron, en partenariat avec le laboratoire Roche. Elle eut son quart d'heure de célébrité lorsqu'elle fut administrée en octobre 2020 à l'ancien président des États-Unis, Donald Trump. Là encore, les deux anticorps, le casirivimab et l'imdevimab ont été isolés de malades guéris. Le 12 avril 2021, les résultats de l'étude de phase III faisaient état d'une réduction de 81 % des infections symptomatiques chez les sujets non infectés et traités avec ce cocktail d'anticorps. En outre, chez les malades, le produit a accéléré la disparition des symptômes. Selon ses concepteurs, ce traitement serait efficace également contre les différents variants qui ont émergé de par le monde. L'agence européenne du médicament (l'EMA) a autorisé le REGN-COV2 le 26 février 2021 pour les malades à risque d'évolution sévère. L'Allemagne, puis la France ont fait de même les semaines suivantes et commandé plusieurs milliers de doses.

Parmi les autres anticorps monoclonaux développés contre le Covid-19, on peut citer le VIR-7831, développé par les entreprises Vir Biotechnology, à San Francisco, et GSK, à Londres, ainsi que le cocktail de deux anticorps (le bamlanivimab et l'etesevimab) tous deux fabriqués par la société Eli Lilly, à Indianapolis. Le VIR-7831, isolé pour la première fois en 2003 chez une personne guérie du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) réduirait de 85 % les risques d'hospitalisation ou de décès chez les participants. Quant à l'association, elle diminuerait de 87 % le risque d'hospitalisation et de décès. L'etesevimab se lierait à un épitope différent de celui du bamlanivimab et neutraliserait les variants du coronavirus ayant des mutations au niveau de l'épitope reconnu par le bamlanivimab. L'EMA évalue depuis le 11 mars cette association, tandis que l'Agence française de sécurité du médicament (ANSM) a autorisé temporairement le bamlanivimab seul en février 2021.

l'interféron bêta, une substance naturellement produite par l'organisme pour lutter en première ligne contre divers agresseurs, comme les virus et les cellules cancéreuses.



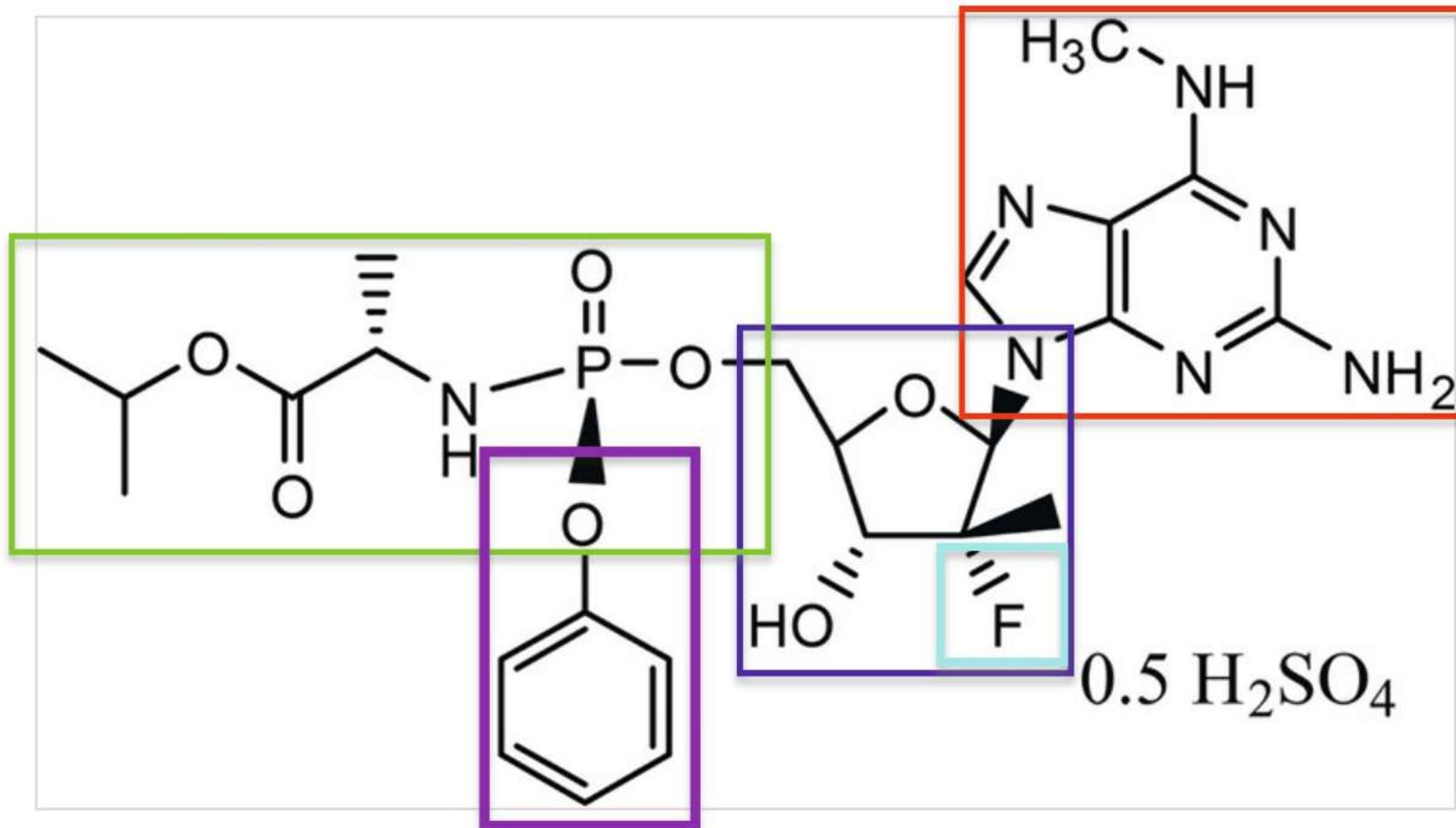
Un interféron bêta humain.

L'EMA examine également le regdanvimab (ou CT-P59), un anticorps monoclonal développé par l'entreprise sud-coréenne Celltrion qui neutraliserait le SARS-CoV-2 en se fixant lui aussi au domaine RBD de la protéine S. La molécule serait efficace même contre divers variants, notamment ceux dotés de la mutation D614G, apparue début 2020 et maintenant dominante dans le monde. Ces trois traitements antiviraux évalués par l'EMA, font partie avec sept autres anticorps monoclonaux d'une longue liste plus importante de médicaments suivis de près par l'agence. Ils sont au nombre de 57.

Que trouve-t-on dans cette pharmacopée potentielle ? Le 27 avril 2021, l'EMA a annoncé avoir commencé à évaluer l'olumiant (le baricitinib), un immunosuppresseur d'ordinaire prescrit contre la polyarthrite rhumatoïde et l'eczéma, chez les patients hospitalisés et sous assistance respiratoire.

Les résultats ont été présentés à la Conférence internationale sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI) qui s'est tenue en mars 2021. Découvert au début des années 2000 par des chercheurs de l'université Emory, à Atlanta, aux États-Unis, qui recherchaient des antiviraux contre le virus de l'hépatite C, ce dérivé nucléosidique introduit des erreurs lors de la réplication de l'ARN viral en ciblant l'ARN polymérase du microorganisme : les nouveaux ARN produits sont dysfonctionnels et empêchent la fabrication de nouveaux virus. La molécule est actuellement testée dans un essai de phase III mené par les laboratoires Merck et Ridgeback Bio. Le médicament réduirait drastiquement, voire supprimerait la charge virale en quelques jours.

Lors de la même CROI, les résultats encourageants à propos d'une autre molécule ont été annoncés. Ils concernent l'AT-527, un composé mis au point par le laboratoire américain Atea Pharmaceuticals, qui perturbe lui aussi l'ARN polymérase du SARS-CoV-2 en mimant un nucléotide (la guanosine), l'une des briques élémentaires de l'ARN.

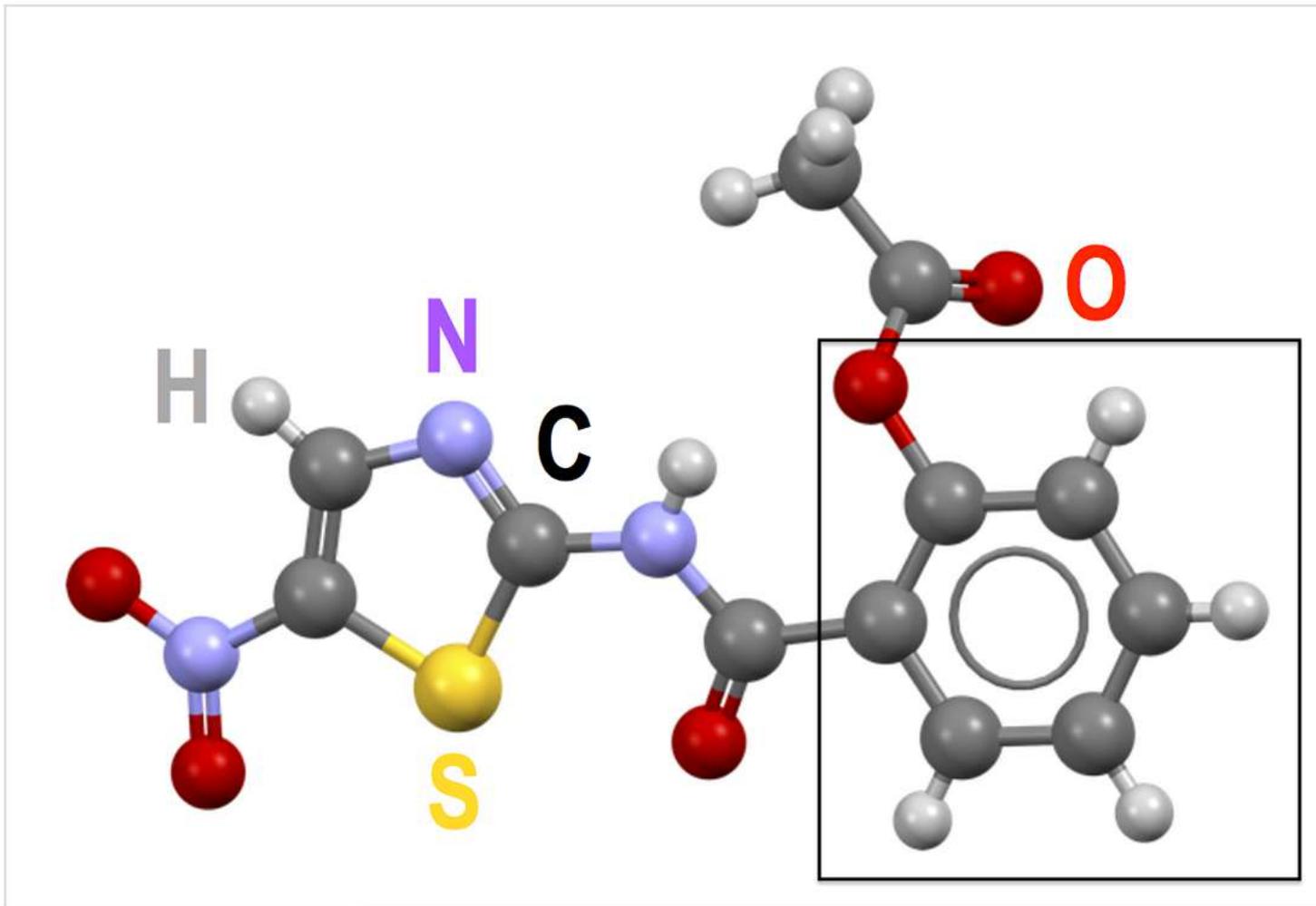


L'AT-527

Outre l'ARN polymérase, d'autres enzymes sont dans le viseur des chercheurs. C'est le cas des protéases du SARS-CoV-2. Quel est leur rôle ?

L'ARN messenger du coronavirus est transcrit en une longue polyprotéine qui est ensuite découpée en protéines fonctionnelles, constituants des futures particules virales. Ce clivage est opéré par deux protéases virales ( $3CL^{pro}$  et  $PL^{pro}$ ) qui se sont au préalable détachées spontanément de la polyprotéine. Des antiprotéases empêcheraient donc le virus de se multiplier. De tels composés sont déjà disponibles (comme le lopinavir et le ritonavir) contre le VIH qui dispose lui aussi de telles enzymes et ont été testés, mais sans grand succès contre le SARS-CoV-2. Le laboratoire Pfizer, à qui l'on doit déjà le vaccin contre le Covid-19 le plus administré actuellement, a annoncé avoir débuté un essai de phase I avec un nouvel antiprotéase de sa conception (le PF-07321332) qui, administré sous forme orale, ciblerait la  $3CL^{pro}$  du SARS-CoV-2.

Les études du nitazoxanide sont plus avancées, puisque **les résultats d'un essai de phase III** ont été **annoncés le 14 avril 2021**. Le composé, développé initialement par le laboratoire Romark, en Floride, **contre des parasites intestinaux (*Cryptosporidium parvum* et *Giardia lamblia*)**, a réduit le taux d'hospitalisation de 79 % et le taux de progression vers une forme grave de 85 % chez les participants par rapport au groupe placebo.



le clofoctol (Octofene), un antibiotique

longtemps utilisé dans le traitement d'infections des voies respiratoires et de la bouche.

Sa possible indication contre le SARS-CoV-2 a été mise en évidence au terme d'un criblage de milliers de composés. Après quelques péripéties, l'institut Pasteur de Lille a annoncé le 13 avril 2021 le début imminent des tests de la molécule contre le Covid-19 dans le cadre du projet Therapide, qui a reçu de la part du Comité *ad hoc* de pilotage national des essais thérapeutiques (Capnet) le label de « **priorité nationale de recherche** ». On sait encore peu de choses du mécanisme, mais l'affinité du composé pour des protéines se fixant aux ARN messagers, et donc possiblement au génome du SARS-CoV-2, est peut-être un élément clé de l'action antivirale du clofoctol.