

POURQUOI AVONS-NOUS BESOIN D'UNE PROPHYLAXIE PREEXPOSITION CONTRE LE SARS-CoV-2 ? COMPREHENSION DU BESOIN MEDICAL INSATISFAIT

www.medscape.org/interview/prep-sars-cov-2-unmet-need-french

Mise à jour : Lorsque ce programme a été enregistré, la FDA avait accordé à plusieurs anticorps monoclonaux une autorisation d'utilisation d'urgence. Cependant, en raison de la fréquence élevée des variants, la FDA américaine a révoqué l'autorisation d'utilisation d'urgence (Emergency Use Authorization, EUA) des anticorps monoclonaux contre le SARS-CoV-2 pour la prophylaxie pré-exposition et le traitement de la COVID-19. Veuillez vous référer à vos directives nationales et locales pour d'autres mises à jour.

Dr Dorry Segev, MD, PhD : Bonjour à tous. Je m'appelle Dorry Segev. Je suis professeur de chirurgie et de santé des populations, et chirurgien transplanteur au New York University Langone Health. Je suis également le directeur du Centre de recherche appliquée en chirurgie et transplantation de l'Université de New York. Bienvenue dans le programme « Pourquoi avons-nous besoin d'une prophylaxie préexposition contre le SARS-CoV-2 ? ».

Je suis accompagné de Vineeta Kumar, que j'ai le plaisir de vous présenter. Elle est professeure de médecine, professeure en néphrologie et transplantation au Robert et Cutessa Bourge et directrice médicale du programme de greffe d'organe plein incompatible à l'Université d'Alabama de Birmingham (UAB). Bienvenue Dr Kumar.

Dr Vineeta Kumar, MD, FAST : Merci Dr Segev.

Dr Segev : Dans ce programme, nous avons plusieurs objectifs. L'un est de parler des besoins médicaux insatisfaits dans la COVID-19 ; puis d'expliquer ce qu'est la prophylaxie préexposition, ou PrEP, et qui sont les patients auxquels la PrEP pourrait apporter un bénéfice ; de faire un tour d'horizon des anticorps monoclonaux disponibles tant aux États-Unis que dans l'UE ; et de contextualiser cette évaluation dans le monde entier.

Comme nous le savons et comme cela est devenu très évident ces deux dernières années, les vaccins sont la meilleure stratégie dont nous disposons pour nous défendre contre le SARS-CoV-2 et la COVID-19. Cependant, certaines populations restent à risque, dont celles qui ne sont pas vaccinées, celles qui ne peuvent pas se faire vacciner, comme les personnes qui ont des

antécédents de réactions indésirables sévères aux vaccins, et celles qui se font vacciner mais ne développent pas de réponse immunitaire adéquate au vaccin pour des raisons physiologiques. Nous parlerons beaucoup de cette population dans ce programme.

Des études cliniques pendant 2 ans lors desquelles nous avons évalué des personnes vaccinées et mesuré leurs réponses en anticorps et en lymphocytes T étaient l'une des façons dont nous avons découvert que certaines personnes n'ont pas de réponses immunitaires adéquates. Nous savons que ces réponses sont inadéquates et que cette inadéquation est également corrélée avec une protection clinique insuffisante.

La première preuve a été publiée dans la revue JAMA début 2021, juste après la mise à disposition des vaccins aux États-Unis. Nous avons étudié des bénéficiaires de greffe d'organe solide qui ont reçu 2 doses d'un vaccin à ARNm, la posologie standard aux États-Unis, et nous avons cherché à connaître la réponse en anticorps contre la protéine « Spike » chez ces patients et à savoir dans quelle mesure elle était comparable à celle de la population immunocompétente générale.

Nous avons observé que les patients transplantés avaient beaucoup moins de chances d'avoir des anticorps détectables après la vaccination, et même ceux qui avaient quelques anticorps détectables avaient en général des taux d'anticorps plus faibles que les personnes immunocompétentes. Ils présentaient toutefois quand même une certaine réponse au vaccin, et beaucoup d'entre eux avaient une certaine réponse au vaccin, mais elle était loin d'être aussi forte et impressionnante que ce que nous avons observé dans la population immunocompétente.

Ce point était aussi corrélé avec un risque plus élevé d'infections perthérapeutiques chez les bénéficiaires de greffe également. Là encore, cela souligne l'importance de comprendre cette réduction de l'immunogénicité et de prévoir davantage de protections pour nos patients immunodéprimés que pour la population générale.

Par exemple, lorsque nous avons étudié 18.000 patients transplantés entièrement vaccinés dans 17 centres de transplantation, à une époque où l'administration de 2 doses de vaccin à ARNm constituait le traitement de référence, et que nous les avons ensuite comparés à la population générale, les patients transplantés présentaient un risque 82 fois plus élevé d'infection perthérapeutique par rapport à la population générale entièrement vaccinée, et un risque 485 fois plus élevé de contracter une infection perthérapeutique associée à une hospitalisation ou à un décès, ce qui montre bien que non seulement ils encourent un risque plus élevé de contracter la COVID-19, mais qu'ils encourent également un risque plus élevé de contracter une forme très sévère de la COVID-19 qui les conduirait à l'hôpital, voire au décès en raison de cette infection perthérapeutique.

Là encore, en insistant sur le rôle de pierre angulaire des vaccins, qui restent importants pour tout le monde, l'adéquation de la réponse vaccinale, certaines populations n'auraient pas le même type d'adéquation que la population générale.

Une étude à grande échelle menée par le consortium N3C a examiné des bénéficiaires de greffe vaccinés et les a comparés à des bénéficiaires de greffe non vaccinés. Dr Kumar, souhaitez-vous nous parler un peu de cette étude et de ses enjeux ?

Dr Kumar : Absolument, Dr Segev. L'étude National COVID Cohort Collaborative (N3C) comporte en fait des données provenant de 36 centres aux États-Unis. Ils ont examiné une cohorte de patients adultes testés positifs pour la COVID-19 entre décembre 2020 et avril 2022, ce qui couvre également une partie de la vague Omicron et de la vague Delta. Ils ont évalué le risque de

complications post-vaccination chez des patients bénéficiaires de greffe d'organe solide par rapport à des patients bénéficiaires de greffe d'organe solide dont le statut vaccinal n'était pas confirmé.

Ils ont constaté que sur une période médiane de 149 jours après la vaccination initiale, le risque de mortalité était toujours plus élevé chez les patients non vaccinés que chez les bénéficiaires de greffe vaccinés. Le message important de cette étude, et d'autres études l'ont confirmé depuis, est que bien que le bénéfice relatif du vaccin soit moindre chez les patients bénéficiaires de greffe d'organe solide que dans la population non immunodéprimée, la vaccination apporte encore un bénéfice significatif chez les patients bénéficiaires de greffe d'organe solide par rapport aux patients bénéficiaires de greffe d'organe solide qui n'ont pas été vaccinés, ou par rapport à des patients immunodéprimés qui n'auraient pas été vaccinés.

Dr Segev : Cependant, après avoir découvert que 2 doses de vaccin à ARNm étaient souvent insuffisantes pour nos patients immunodéprimés, d'autres découvertes sont venues nous rappeler qu'avec un priming immunitaire supplémentaire, nous pouvions améliorer la protection que les vaccins confèrent à nos patients et leur immunogénicité. Peu après la publication de toutes les données sur l'inadéquation de 2 doses, nous avons publié dans la revue *Annals of Internal Medicine* le premier compte rendu indiquant que 3 doses pourraient en fait apporter aux patients immunodéprimés un bénéfice bien plus important que 2 doses.

Grâce à cet essai et à plusieurs autres essais menés au Canada, en France, en Israël et dans d'autres pays, la norme mondiale pour les patients immunodéprimés est devenue la suivante : administration d'une série de 3 doses, plutôt que 2 doses, d'un vaccin à ARNm en primovaccination. Non pas comme rappel de durabilité, mais comme primovaccination chez les personnes immunodéprimées.

Il y a eu des études portant même sur 4 doses, et l'un de leurs enseignements est que l'administration de doses supplémentaires aux patients peut augmenter les réponses en anticorps. Cependant, nous atteignons une sorte de point de saturation où nous pourrions obtenir une réponse en anticorps un peu plus importante, mais pas forcément plus de neutralisation.

Ce point est devenu particulièrement important avec les nouveaux variants Omicron. Les nouveaux variants Omicron semblent nécessiter une immunogénicité vaccinale beaucoup plus importante pour obtenir une neutralisation, que ce soit dans les tests de pseudo-neutralisation ou dans les tests de neutralisation de virus vivants, et cela semble également être corrélé avec la protection clinique.

Le fait est que chez les bénéficiaires de greffe ayant reçu 3 doses, avec des réponses en anticorps relativement faibles, une quatrième dose a augmenté les réponses en anticorps et la neutralisation pour certains des variants. En revanche, la neutralisation contre les nouveaux variants Omicron n'a pas augmenté. Cela souligne le fait que, dans la mesure où nous avons toujours un temps de retard sur ces variants, il y aura des cas où, même si nous constatons que les anticorps sont plus faciles à détecter, nous ne verrons pas forcément d'amélioration de la neutralisation, et nos patients resteront vulnérables face à ces nouveaux variants.

Maintenant, nous vous avons présenté beaucoup de données chez les patients transplantés, car c'est une population particulièrement remarquable en ce qui concerne l'immunosuppression, mais les patients transplantés ne sont pas la seule population qui a été vulnérable pendant la pandémie de COVID et malgré la vaccination. Dr Kumar, souhaitez-vous nous parler d'autres populations, comme les personnes atteintes de maladies rhumatismales et musculo-squelettiques, et nous dire ce que l'on a observé dans ces populations également ?

Dr Kumar : Absolument, Dr Segev. Bien que la majorité des patients que nous traitons soient nos bénéficiaires de greffe d'organe solide, en travaillant dans un très grand centre de soins tertiaires et quaternaires, nous voyons de nombreux patients qui sont également immunodéprimés pour d'autres raisons : maladies rhumatismales, comme le lupus, qui est très fréquent, ou la polyarthrite rhumatoïde, ou patients ayant des déficiences immunitaires, comme l'hypogammaglobulinémie à expression variable combinée.

Ces patients ont en commun les 2 bras du système immunitaire. Soit ils ne produisent pas assez d'anticorps (lymphocytes B affectés), soit ils ne génèrent pas de réponse en lymphocytes T spécifiques au virus avec les médicaments qui sont utilisés fréquemment. Alors que nous souhaitons que les vaccins soient la panacée, il y a toujours un sous-groupe de patients qui obtiennent également une très mauvaise réponse. Dr Segev, est-ce un peu à cela que vous pensez pour certaines de ces autres populations d'intérêt ?

Dr Segev : Merci d'avoir abordé ce sujet. Nous parlons tout le temps d'anticorps. Rappelez-moi d'où viennent les anticorps. Comment produit-on des anticorps lorsqu'on se fait vacciner ?

Dr Kumar : Excellente question. Il existe de nombreux types de vaccin, des vaccins à virus vivant et des vaccins à virus atténué, mais cantonnons-nous pour l'instant à la COVID et au vaccin historique contre la COVID, que nous connaissons. Bien entendu, nous disposons maintenant du vaccin bivalent. En réaction à la vaccination, un effet d'amorçage se produit. Vous introduisez une sorte de stimulus antigénique, un antigène, un antigène spécifique au virus, qui ne va pas provoquer de maladie, car il est inactivé ou atténué, mais une particule étrangère, un antigène étranger néanmoins, ce qui entraîne la reconnaissance par les lymphocytes T, l'amorçage des lymphocytes B et leur activation en plasmocytes, lesquels produisent les anticorps.

Tout ce processus prend, dans le meilleur des cas, quelques semaines. Une fois que vous avez reçu un vaccin, vous n'êtes donc pas protégé immédiatement. Vous devez passer par toutes les étapes de la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T, l'interaction entre lymphocytes T et lymphocytes B, l'amorçage des lymphocytes B, la transformation des lymphocytes B en plasmocytes à action rapide précoce qui produisent finalement l'anticorps. C'est pourquoi nous disons aux bénéficiaires de greffe, aux patients immunodéprimés ou à la population générale : « Faites-vous vacciner, mais restez prudent. Il vous faudra 2 à 4 semaines avant d'obtenir une réponse. » Et comme vous l'avez montré de manière éloquent avec vos données, encore plus longtemps pour nos patients immunodéprimés.

Dr Segev : Bien et heureusement pour ceux qui ne produisent pas d'anticorps, toutes ces populations à risque dont nous avons parlé, il est possible de les fabriquer en laboratoire pour les administrer ensuite aux patients de manière exogène. Nous avons observé l'utilisation d'anticorps monoclonaux tout au long de la pandémie. Ces anticorps monoclonaux peuvent être utilisés à différents stades de la maladie, avant même que vous ayez été exposé à la maladie et jusqu'au moment où vous avez contracté la maladie et souhaitez les utiliser comme traitement. Pouvez-vous nous présenter les différentes étapes de la COVID-19 et les différentes utilisations potentielles de ces anticorps monoclonaux ?

Dr Kumar : Absolument. Pour notre public, les anticorps contre le SARS-CoV-2 se trouvent à différents taux, à différents stades de la COVID-19. Ne serait-il pas merveilleux de pouvoir protéger les patients avant même qu'ils soient exposés au virus et de disposer d'une armée d'anticorps déjà présents dans leur système ? Cela prendrait la forme d'une prophylaxie préexposition, les patients n'ayant pas été en contact avec le virus ou exposés à une personne infectée par le SARS-CoV-2. Ce

serait exclusivement à ce niveau de protection auquel, si vous leur administriez une charge, ils pourraient maintenant disposer d'une armée préformée face à une infection. C'est la PrEP, la prophylaxie préexposition.

Maintenant, si vous n'êtes plus dans les délais et que vous avez été en contact avec une personne infectée, mais que vous n'avez pas encore développé l'infection, autrement dit, vous avez été exposé, mais n'avez pas encore contracté l'infection, c'est la prophylaxie post-exposition dont il s'agit. Plus haut dans la chaîne ou dans l'évolution naturelle de la maladie, vous avez été exposé et vous commencez maintenant à présenter des symptômes, mais il s'agit de symptômes précoces, assez légers, et vous pouvez recevoir un traitement à ce moment-là. Ce serait un traitement précoce en ambulatoire.

Et jusqu'à présent, juste pour récapituler, nous disposons d'anticorps monoclonaux pour la phase de préexposition, ou une fois que vous avez été exposé et que vous présentez des symptômes précoces. Il y a clairement des anticorps autorisés et disponibles pour ces 2 phases. À l'heure actuelle, nous n'avons rien qui soit destiné à la phase « j'ai été exposé, mais je n'ai pas encore contracté l'infection ».

Ensuite, à mesure que vous progressez dans cette catégorie d'exposition et d'infection, les symptômes ne sont plus bénins, ils s'aggravent. Les effets sur d'autres organes commencent à se faire sentir, et pas seulement les effets néfastes constitutifs généralisés que l'on présente après toute exposition à un virus. La maladie est maintenant modérée ou plus sévère ou critique. À ce moment-là, ce n'est pas seulement des anticorps monoclonaux qui seraient nécessaires. Vous pourriez avoir besoin d'anticorps monoclonaux et d'autres agents, surtout si vous faites partie de la population immunodéprimée. C'est un simple aperçu des différents stades où vous pourriez être éligible à un traitement par des anticorps monoclonaux.

Dr Segev : Bien. Les 2 domaines sur lesquels nous allons nous concentrer sont la prophylaxie préexposition, et on pourrait y penser de façon analogue. Physiologiquement ce n'est pas la même chose, mais de façon analogue aux vaccins, car l'objectif de la prophylaxie préexposition est d'empêcher le patient de contracter la COVID-19. Dans la mesure où une fois que vous avez la COVID-19, vous êtes dans une voie totalement différente, comme indiqué, et nous parlerons ensuite aussi du rôle de ces anticorps monoclonaux éventuellement en traitement également.

Avant cela, souhaitez-vous nous donner une idée de qui sont ces patients immunodéprimés vulnérables chez qui nous pourrions envisager le rôle, par exemple, de la prophylaxie préexposition avec des anticorps monoclonaux ?

Dr Kumar : Absolument. La variété de patients qui en tireraient profit ne se limite pas aux patients déjà mentionnés, à savoir les patients bénéficiaires de greffe d'organe solide ou les patients atteints de maladie rhumatismale qui reçoivent un traitement immunosuppresseur. Ce pourrait être les personnes atteintes d'une infection à VIH avancée et non traitée. Ce pourrait être les patients qui reçoivent des doses extrêmement élevées de corticoïdes dans le cadre de leur protocole de chimiothérapie, des agents alkylants ou des antimétabolites. Ce pourrait être des patients présentant des troubles gastro-intestinaux, une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn et qui reçoivent des anti-TNF ou d'autres agents biologiques extrêmement immunosuppresseurs et immunomodulateurs. C'est l'autre cas de figure où vous pouvez ne pas être vraiment immunodéprimé, mais vous interférez avec l'interaction entre lymphocytes T et lymphocytes B ou la production d'anticorps par les lymphocytes B. Ce sont tous ces sous-groupes de patients. La liste est longue, et vous pouvez consulter cette longue liste de patients qui seraient éligibles sur le site web

cdc.gov. Ce ne sont que quelques exemples de patients qui entrent dans la catégorie des patients immunodéprimés.

Dr Segev : Les États-Unis possèdent leurs propres catégories par le biais du CDC. Le système de santé britannique (*National Health Service*, NHS) possède sa propre liste de catégories de personnes immunodéprimées. Ces catégories varient d'un pays à l'autre. Ainsi, quel que soit votre point de vue, assurez-vous de connaître les recommandations locales concernant les patients que la réglementation considère comme étant à risque plus élevé, plus vulnérables et éligibles à l'administration de traitements comme les anticorps monoclonaux.

Prenons l'exemple de la *Food and Drug Administration* (FDA). Des autorisations temporaires d'utilisation en situation d'urgence ont été consenties pour certains anticorps monoclonaux. Voulez-vous nous parler un peu de l'autorisation temporaire d'utilisation en situation d'urgence en prophylaxie préexposition et de celle accordée en traitement ?

Dr Kumar : Absolument, Dr Segev. Nous allons utiliser ici des noms pharmacologiques complexes, donc soyez très attentifs. Dans la prophylaxie préexposition, le traitement par anticorps monoclonaux autorisé est l'association tixagévimab-cilgavimab. Vous nous entendrez désigner le tixagévimab et le cilgavimab par les abréviations tixa et cilga, ou T et C, ou tix et cil. Tous ces termes sont utilisés de manière interchangeable. Mais c'est le seul traitement par anticorps monoclonaux qui a été autorisé aux États-Unis et a conservé une activité de neutralisation *in vitro* contre les sous-variants BA.2 d'Omicron. Cela concerne les États-Unis.

Aux États-Unis, pour le traitement, il s'agit de personnes ayant contracté la COVID, qui présentent maintenant des symptômes et entrent ensuite dans les catégories de patients éligibles, la forme courte de l'agent de traitement pour cela étant le bebtélovimab ou beb. Le bebtélovimab a en fait conservé son activité de neutralisation *in vitro*, ainsi que son efficacité clinique depuis sa mise sur le marché. Il présente une très bonne activité de neutralisation sur tout le spectre de l'infection, de la forme légère ou modérée de la maladie jusqu'à l'infection grave à SARS-CoV-2.

Le bebtélovimab est disponible en quantité limitée aux États-Unis, et pour cette raison, il est assurément fortement réglementé par un système à plusieurs niveaux. Les patients qui bénéficient d'une perfusion de bebtélovimab sont exactement ceux que nous couvrons dans cette séance, c'est-à-dire nos patients bénéficiaires de greffe d'organe solide immunodéprimés.

Dr Segev : Bien. Donc aux États-Unis : préexposition, T et C, traitement et bebtélovimab. Maintenant, qu'en est-il dans l'UE ?

Dr Kumar : Dans l'UE, ils ont ouvert la voie : le casirivimab et l'imdévimab étaient le traitement qui a ouvert la voie, en montrant une réduction significative de l'infection symptomatique à SARS-CoV-2. Le délai était d'environ 2 semaines et demie, mais la fourchette était de 2 à 4 semaines après la perfusion, mais tout cela se passait avant la vague Omicron.

Lors de la vague Omicron, la posologie nécessaire pour assurer la neutralisation n'était pas physiologiquement possible avec la perfusion que nous administrions, mais le casirivimab et l'imdévimab ont ouvert la voie en devenant la PrEP pour l'infection à SARS-CoV-2. Aux États-Unis, nous en sommes revenus à la seule association tixagévimab-cilgavimab. C'est le seul traitement à l'heure actuelle. Là encore, le paysage évolue rapidement.

Dr Segev : En ce qui concerne la couverture par tixagévimab et cilgavimab, vous avez parlé précédemment de la couverture maintenue pour le BA.2. Nous avons toujours un temps de retard sur ces variants, et au moment où les gens visionneront ces vidéos, il y aura probablement de

nouveaux variants qui n'existaient pas au moment où nous en avons parlé. Parlez-moi un peu plus, par exemple, des variants BA.4 et BA.5, et de ce qu'il advient de l'activité de neutralisation contre ces variants.

Dr Kumar : Merci d'avoir soulevé ce point, Dr Segev. Un excellent article paru dans la revue *New England Journal of Medicine* nous a montré l'activité de neutralisation moyenne de ces anticorps monoclonaux sur l'ensemble du spectre, allant de la prophylaxie préexposition avec 1 agent, l'association tixagévimab-cilgavimab, jusqu'à des multithérapies. Avec l'évolution des variants du virus, la posologie nécessaire pour obtenir une activité de neutralisation est de plus en plus élevée, au point qu'il n'est pas sans risque de perfuser ce type de dose au niveau autorisé. Par exemple, si nous prenons le tixagévimab et le cilgavimab, en particulier, à l'heure actuelle, on pense que le BA.4.6 est résistant à l'association tixagévimab-cilgavimab. Aux États-Unis, à l'heure actuelle, le BA.4.6 représente 11 % des souches en circulation. Là encore, c'est une situation qui évolue rapidement.

Cela évoque le fait qu'il y a 3 mois, le tixagévimab et le cilgavimab avaient une activité *in vitro* quasi universelle contre les variants en circulation. Rien que dans ce court laps de temps, le variant résistant est passé de 2 % à 4 %, puis à 6 %, et plus récemment à 11 % des souches en circulation. C'est un appel à notre public à surveiller constamment son propre environnement local et à s'informer des pourcentages afin de prendre les meilleures décisions pour ses patients.

Dr Segev : Très bien. Parlons rapidement de certaines des études à grande échelle, qui nous ont permis de comprendre le rôle de la prophylaxie préexposition. Commençons par l'étude de preuve de concept sur l'association casirivimab-imdévimab.

Dr Kumar : Absolument. L'étude portant sur l'association casirivimab-imdévimab a consisté à perfuser ce traitement par anticorps monoclonaux à une catégorie de patients en prophylaxie préexposition primaire et à comparer les résultats avec des patients n'ayant pas reçu ce traitement, c'est-à-dire ayant reçu une perfusion placebo. Ils avaient effectivement reçu une perfusion, mais il s'agissait d'un placebo. Pour comparer ces 2 catégories de patients, ils ont évalué le délai avant l'infection symptomatique, si c'était le critère d'évaluation, c'est-à-dire entre l'exposition à la perfusion de traitement par anticorps monoclonaux, et non l'infection, et la survenue de l'infection symptomatique dans cette population. Ils ont pu montrer une réduction du risque relatif de près de 80 % dans le groupe ayant reçu l'association casirivimab-imdévimab, par rapport au groupe n'ayant pas reçu le traitement par anticorps monoclonaux en prophylaxie.

Il s'agissait vraiment d'une preuve de concept en ce sens qu'elle a indiqué que la perfusion passive d'anticorps monoclonaux était encore protectrice, en obtenant des anticorps auprès de patients déjà exposés ou ayant des antécédents d'infection par le virus de la COVID-19. En réalité, en ce qui concerne l'hétérogénéité des anticorps générés par cette technique *in vitro*, elle s'est avérée extrêmement efficace, et c'est ce qui a été l'esprit ou le moteur du développement ultérieur de médicaments dans ce domaine.

Dr Segev : C'était formidable dans l'étude originale dont vous venez de parler, et il y a aussi des données chez les patients transplantés, qui montrent que lorsque cet agent est devenu disponible à l'époque, les variants y étaient sensibles. Les patients transplantés ont également bénéficié d'une protection impressionnante par cet agent. Cependant, comme vous nous l'avez déjà rappelé et comme nous le savons d'après le paysage en constante évolution des variants, cet agent n'est plus recommandé, car il n'est pas actif contre l'ensemble des variants Omicron. Maintenant, en ce qui

concerne le tixagévimab et le cilgavimab, ou T et C, souhaitez-vous résumer brièvement l'étude PROVENT ?

Dr Kumar : Absolument. L'étude PROVENT a été menée auprès de patients à haut risque non vaccinés et elle a montré une réduction de 77 % des infections dans le groupe patients traités par rapport au groupe placebo. Ce qui était intéressant, c'est que cette protection est restée en place jusqu'à presque 6 mois, 180 jours et plus, après la perfusion. Je peux entrer dans les détails, mais l'étude PROVENT n'a pas forcément été menée auprès de patients transplantés ou de personnes immunodéprimées. Elle a été menée auprès de personnes qui ne pouvaient pas prendre le vaccin ou dont on pensait qu'elles avaient une mauvaise réponse au vaccin, et c'est ce groupe qui a reçu la perfusion et auquel on a ensuite comparé le placebo. C'est l'étude PROVENT.

Dr Segev : Une démonstration impressionnante que les anticorps monoclonaux en préexposition peuvent agir lorsque les variants sont sensibles à ces anticorps. L'étude PROVENT incluait des patients transplantés, mais plusieurs rapports ont également été publiés peu après, montrant une réduction substantielle de la survie avec une COVID-19 asymptomatique, ou de la survie sans COVID-19 symptomatique, chez les patients transplantés spécifiquement aussi. Deux articles consécutifs en juillet et août 2022 dans la revue *Kidney International*, et même plusieurs autres ensuite, montrant une réduction, une réduction substantielle de l'infection à Omicron à ce moment-là avec ces variants d'Omicron.

Maintenant, nous l'avons évoqué à plusieurs reprises. Souhaitez-vous nous en dire un peu plus sur la direction que prend l'évolution des variants et sur ce que nous constatons aux États-Unis, par exemple, maintenant, et ce que nous nous attendons à voir émerger dans les prochains mois ?

Dr Kumar : Absolument. Dr Segev, juste pour revenir sur les données en situation réelle que vous avez déjà mentionnées dans l'étude *KI* et l'autre étude. Ce qui était également très important dans ces études, c'est que nous avons pu constater que même chez les bénéficiaires de greffe d'organe solide, le traitement était sûr et que les événements indésirables liés au tixagévimab et au cilgavimab étaient extrêmement peu fréquents. Ils étaient inférieurs à 4 % et très légers. Et dans ces deux études, seuls 2 patients (1 dans chaque étude) ont présenté des événements cardiaques : l'un a développé une exacerbation légère d'une insuffisance cardiaque et l'autre une fibrillation auriculaire nécessitant une cardioversion. Donc, là encore, extrêmement bien toléré, même dans la pratique en contexte réel.

Bien sûr, comme vous nous le rappelez et comme je vous le rappelle encore une fois, nous sommes pendant la vague des variants Omicron, et maintenant avec les variants Omicron qui circulent, comme nous venons de le dire, le variant BA.4.6 est en augmentation aux États-Unis, et on pense qu'il est résistant au tixagévimab et au cilgavimab, ce qui nous fait penser que nous devons tous rappeler à nos patients de ne pas compter sur une seule modalité de protection.

Recevez votre primovaccination. Maintenant que l'on passe du vaccin historique au vaccin bivalent, c'est le moment de faire votre rappel. Continuez à porter le masque, recevez la prophylaxie préexposition primaire et continuez autant que possible à adopter un style de « vie en sécurité ». Aussi difficile que ce soit, un sous-groupe de nos patients compte des personnes vulnérables, et même si nous souhaitons tous que la pandémie finisse rapidement, c'est vrai pour certains, mais ce n'est pas vrai pour les autres, et les protéger et les aider à se protéger eux-mêmes revêt la plus haute importance.

Dr Segev : Vous avez mentionné les vaccins bivalents mis sur le marché dernièrement, ce qui nous amène à parler des orientations futures, n'est-ce pas ? Actuellement, il existe des alternatives de

traitement en ambulatoire. Nous avons beaucoup parlé de la prophylaxie préexposition, mais pour ceux qui ont malheureusement contracté la COVID-19, pouvez-vous nous parler un peu des alternatives de traitement en ambulatoire actuelles, puis de ce que vous pourriez savoir de l'offre d'anticorps monoclonaux candidats, et peut-être de ce que vous souhaiteriez voir dans l'offre d'anticorps monoclonaux ?

Dr Kumar : J'aime beaucoup cette question, Dr Segev. Je vais commencer par, qu'est-ce que je souhaite ? Je souhaite un peu la lune. Je souhaite que la pandémie prenne fin, que nous disposions de ces alternatives de traitement incroyables qui étouffent la maladie dans l'œuf et ne laissent pas nos patients souffrir. La réalité n'est pas loin, mais nous avons encore du chemin à parcourir.

Parlons donc des alternatives de traitement dont nous disposons actuellement. Nous avons déjà parlé du bebtélovimab, qui semble être le plus efficace, mais comme son approvisionnement est limité, nous devons nous tourner vers d'autres alternatives possibles. Les alternatives orales disponibles pour nos patients infectés par le SARS-CoV-2 qui ont maintenant développé la COVID-19 sont au nombre de 2 : le molnupiravir, et l'autre agent est l'association nirmatrelvir-ritonavir.

L'autre traitement en ambulatoire, outre les traitements par anticorps monoclonaux et les agents oraux, est l'option du remdesivir par voie IV. Si vous êtes dans un établissement où vous avez la capacité de fournir ce service 7 jours/7, avec au moins 3 doses de remdesivir par voie IV sur 3 jours de suite, c'est une autre option. Le médicament est disponible. C'est vraiment la disponibilité de la main d'œuvre, du soutien et du centre de perfusion toute la semaine qui devient en quelque sorte une étape limitante.

En ce qui concerne les produits candidats, il y en a quelques-uns. Ils ont tous une visée thérapeutique. L'ensitrelvir, qui est un inhibiteur de protéase de type 3C, est actuellement développé pour le traitement oral d'une forme légère ou modérée de COVID-19. Si vous allez sur le site web du *National Institutes of Health* (NIH), vous pourrez consulter le plan de l'étude à cet effet. Un autre agent oral, et je suis vraiment heureuse que l'on se concentre maintenant sur les agents oraux plutôt que sur les perfusions par voie IV, et maintenant que certains de ces agents oraux ont montré leur efficacité et que nous connaissons leurs avantages et leurs inconvénients, et comment les optimiser, ne serait-ce pas fantastique de pouvoir simplement rédiger une ordonnance pour un patient et qu'il puisse prendre le traitement à domicile sans avoir à venir dans un centre ou à l'hôpital pour recevoir une perfusion ? Surtout lorsqu'il se sent mal.

Ce nouvel agent n'a pas encore de nom. C'est une association de lettres et de chiffres, ALG-097558. C'est aussi un inhibiteur de 3CLPro. Il interfère avec la réplication virale et il est également destiné au traitement de l'infection par le virus de la COVID-19. Ensuite, pour autant que je sache, à l'heure actuelle, à part le tixagévimab et le cilgavimab, aucun autre agent n'est étudié dans la catégorie de la prophylaxie préexposition primaire.

Dr Segev : Dr Kumar, j'ai été ravi de discuter avec vous de tous les défis auxquels nos patients immunodéprimés ont été confrontés, et des moyens potentiels que la science nous a permis de mettre en place pour relever certains de ces défis et les difficultés persistantes auxquelles nous faisons face.

Ensuite, je souhaite également remercier le public qui participe à cette activité et j'espère que vous avez appris quelque chose aujourd'hui et que vous avez également apprécié cette conversation et je vous invite à poser des questions et à remplir le formulaire d'évaluation afin que nous puissions concevoir de nouveaux programmes à l'avenir. Merci Dr Kumar.

Dr Kumar : Merci Dr Segev. Puisseons-nous tous continuer à être des sources d'information fiables pour nos patients, qui se tournent vers nous pour les guider dans ces moments difficiles. C'était un plaisir. Merci de m'avoir invitée et de nous avoir donné l'opportunité d'avoir cette conversation.

Ce document est une transcription qui n'a pas été révisée.

Avis de non-responsabilité du programme COVID

Remarque : Les informations sur la propagation des coronavirus sont en constante évolution. Le contenu de cette activité sert de référence historique aux informations qui étaient disponibles au moment de cette publication. Nous continuons à enrichir notre série d'activités sur ce sujet à mesure que de nouvelles informations nous parviennent. Medscape Education a pour politique d'éviter de mentionner des noms de marque ou des fabricants spécifiques dans des activités pédagogiques accréditées. Cependant, dans un souci de clarté, les noms des fabricants des vaccins contre la COVID-19 autorisés sont indiqués dans cette activité. L'utilisation des noms de fabricants ne doit pas être considérée comme l'approbation par Medscape d'un produit ou d'un fabricant donné.

Avis de non-responsabilité

Ce document n'est fourni qu'à titre pédagogique. La lecture du contenu de ce document ne permet pas d'obtenir de crédit de formation médicale continue (FMC). Pour participer à cette activité, consultez www.medscape.org/viewarticle/985337

Pour toute question sur le contenu de cette activité, contactez le prestataire responsable de cette activité pédagogique, à l'adresse CME@medscape.net.

Pour obtenir une assistance technique, envoyez un courrier électronique, à l'adresse CME@medscape.net.

L'activité pédagogique ci-dessus peut impliquer des scénarios simulant des cas. Les patients représentés dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec un patient réel quel qu'il soit n'est voulue ou ne doit être présumée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas forcément l'opinion de Medscape, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes pédagogiques sur medscape.org. Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été autorisés par la FDA et des utilisations hors AMM de produits autorisés. Avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné, un professionnel de santé qualifié doit être consulté. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier l'ensemble des informations et des données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité pédagogique.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC