

## Table des matières

### I RECHERCHE SUR LES TRAITEMENTS DE LA COVID-19

A. Traitements antiviraux pour la COVID-19 : les défis du déploiement	1
B. À propos du sotrovimab	4
C. Le sotrovimab pour la COVID-19 de stade précoce	4
D. À propos de Regen-CoV	7
E. Regen-CoV pour la COVID-19 de stade précoce	8
F. Molnupiravir : le premier comprimé antiviral pour la COVID-19 de stade précoce	9
G. Le molnupiravir pour la prophylaxie post-exposition à la COVID-19	12
H. Fluvoxamine : historique et description d'une étude préliminaire	13
I. Fluvoxamine : un antidépresseur générique semble très prometteur pour traiter la COVID-19 de stade précoce	14
J. Pourquoi la mise au point de tant de médicaments échoue-t-elle?	17
K. D'autres antiviraux en cours de développement pour la COVID-19	18

### I RECHERCHE SUR LES TRAITEMENTS DE LA COVID-19

#### A. Traitements antiviraux pour la COVID-19 : les défis du déploiement

Le virus SRAS-CoV-2 provoque la maladie COVID-19. Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous résumons les résultats d'études sur des traitements autorisés et des traitements expérimentaux pour les cas légers à modérés de COVID-19.

Comme le traitement de l'infection au SRAS-CoV-2 est un domaine relativement nouveau, les équipes médicales et les systèmes de santé mettront du temps à acquérir l'expertise nécessaire au déploiement efficace des traitements.

#### Les antiviraux ne peuvent remplacer les vaccins

Il importe de souligner que les traitements de la COVID-19 ne sont pas des substituts à la vaccination. Les vaccins, et plus particulièrement ceux fabriqués par les compagnies Moderna et Pfizer-BioNTech, sont généralement sans danger et très efficaces pour prévenir les manifestations graves de la maladie et l'hospitalisation. De plus, les vaccins offrent une protection de plus longue durée que les antiviraux et coûtent moins cher.

#### Nettoyage et protection

Chez les personnes atteintes du SRAS-CoV-2, les taux du virus ont tendance à être élevés lors du stade précoce de la COVID-19. Par conséquent,

produit par



La source canadienne  
de renseignements sur  
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, boîte 1104  
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada  
téléphone : 416.203.7122  
sans frais : 1.800.263.1638  
télécopieur : 416.203.8284  
site Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)  
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

les hôpitaux et les cliniques qui traitent des personnes durant ce stade doivent prendre des précautions pour protéger leur personnel et leurs autres patient-e-s contre le risque d'infection. Cela nécessite la désinfection des surfaces, le port d'équipement protecteur et, au besoin, la filtration de l'air ou l'injection d'air pur dans les salles de traitement. De plus, il faut réserver une période suffisante entre les consultations auprès des malades afin que les salles de traitement soient nettoyées. Toutes ces précautions peuvent prolonger les retards nécessaires pour traiter les malades.

Il faut aussi prendre en considération le facteur suivant : les 18 mois écoulés depuis le début de cette pandémie ont laissé les personnels médicaux épuisés, et les équipes de certaines cliniques ont par conséquent des postes à combler. Cela peut ajouter des retards dans l'administration du traitement et réduire le nombre de personnes atteintes de COVID-19 qu'il est possible de traiter dans une seule journée. Ainsi, de nombreux problèmes peuvent compromettre la capacité des hôpitaux et des cliniques à déployer des traitements fondés sur des anticorps comme le sotrovimab et Regen-CoV (nous parlons de ces derniers plus en détail plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*).

### **Traitements antiviraux contre le SRAS-CoV-2**

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous parlons de deux sortes de traitements pour la COVID-19 : les perfusions d'anticorps et les médicaments antiviraux par voie orale. Au moment de rédiger ce numéro, le seul traitement disponible au Canada repose sur l'administration d'anticorps s'attaquant au SRAS-CoV-2. Ces derniers sont offerts en formules liquides et doivent être administrés par perfusion intraveineuse. Si les mêmes anticorps étaient avalés, l'appareil digestif les dégraderait.

Il existe aussi des médicaments antiviraux sous forme orale. Certains d'entre eux sont actuellement à l'étude dans des essais cliniques, alors que d'autres font l'objet d'un examen de la part des autorités de réglementation. Ces traitements, qu'il s'agisse de perfusions d'anticorps ou d'antiviraux sous forme de comprimés, sont les plus efficaces lorsqu'ils sont administrés très tôt dans le cours de la COVID-19.

Les traitements de la COVID-19 coûtent cher et leur disponibilité est limitée relativement au nombre de personnes recevant un diagnostic d'infection au SRAS-CoV-2. La plupart des antiviraux intraveineux coûtent à peu près 2100 \$ US pour une seule dose (notons qu'une seule dose est nécessaire). En ce qui concerne le traitement oral expérimental molnupiravir, on prévoit un coût approximatif de 700 \$ US pour un traitement complet.

Notons cependant que le gouvernement fédéral canadien a négocié avec des compagnies pharmaceutiques, signé des contrats et effectué des achats en gros d'anticorps thérapeutiques pour la COVID-19 (il s'agit de milliers de doses à la fois). Ces traitements, qui doivent être administrés par voie intraveineuse, ont été distribués aux provinces et territoires canadiens et peuvent être utilisés sans frais pour les patient-e-s.

### **La voie du traitement**

Lorsqu'une exposition possible à la COVID-19 a lieu, la personne concernée a besoin de passer rapidement un test de dépistage du SRAS-CoV-2 facilement accessible. Si son test se révèle positif, la personne doit être évaluée par un-e professionnel-le de la santé compétent-e en la matière, afin de déterminer si elle court un risque élevé de tomber gravement malade de la COVID-19. Si un tel risque existe, il faut que le chemin menant au traitement soit clair et simple. Parmi les personnes susceptibles d'être priorisées pour le traitement, on peut trouver certaines populations vulnérables (voir ci-dessous) dont les capacités de combattre efficacement le SRAS-CoV-2 sont affaiblies, et ce, même si elles ont été vaccinées contre la COVID-19.

### **Populations potentiellement vulnérables**

Les grands essais cliniques sur les vaccins contre la COVID-19 qui ont eu lieu l'année passée n'ont pas évalué un nombre suffisant de personnes immunodéprimées pour pouvoir tirer des conclusions probantes quant à l'efficacité des vaccins chez cette population. Par conséquent, des équipes de recherche ont dû mener des études auprès de telles personnes un peu partout dans le monde.

Les populations susceptibles de présenter un certain degré d'immunosuppression incluent les suivantes :

- personnes atteintes de cancer
- personnes souffrant d'affections inflammatoires chroniques nécessitant un traitement, dont l'arthrite, la maladie de Crohn et la colite, la sclérose en plaques et le psoriasis
- personnes vivant avec le VIH
- personnes âgées vivant dans des établissements de soins de longue durée
- personnes ayant subi une greffe d'organe

### À souligner

Il importe de noter que ce ne sont pas toutes les personnes figurant dans une population vulnérable qui ont une faible réponse à la vaccination contre la COVID-19 et qui courent par conséquent un risque élevé de tomber malades si elles se font infecter par le SRAS-CoV-2. À titre d'exemple, notons que des données provenant du Canada, d'Israël et du Royaume-Uni laissent croire que deux doses d'un vaccin contre la COVID-19 agissent aussi bien chez de nombreuses personnes séropositives suivant un traitement efficace contre le VIH (leur charge virale est supprimée) que chez la majorité des personnes séronégatives. De plus, de nombreuses personnes vivant avec les affections nommées ci-dessus connaissent une réponse adéquate à la vaccination, pourvu qu'au minimum deux doses soient administrées.

Les médecins s'efforcent de déterminer quels membres des populations vulnérables qui contractent le SRAS-CoV-2 devront être traités pour ce virus.

### Déploiement du traitement

Idéalement, des projets pilotes seraient mis en œuvre pour aider à déterminer la meilleure façon d'administrer les anticorps thérapeutiques au Canada. Cela permettrait à davantage de médecins de déterminer quelles personnes et quels groupes pourraient bénéficier des traitements de la COVID-19. Cela pourrait également découvrir des obstacles qui empêcheraient certaines personnes d'avoir accès au traitement dès le stade précoce de la COVID-19.

Malgré l'accessibilité de vaccins puissants et généralement sans danger dans les pays à revenu élevé, la pandémie de la COVID-19 se poursuit, quoique beaucoup plus lentement qu'avant l'arrivée des vaccins. De nombreuses personnes prennent des précautions pour minimiser leurs expositions éventuelles au SRAS-CoV-2. Malgré la prise de telles mesures et la vaccination, une minorité de personnes risquent encore de se faire infecter par le SRAS-CoV-2, et une très faible proportion de ces personnes — comme celles se trouvant aux prises avec les problèmes mentionnés plus tôt — risquent d'éprouver des complications graves de la COVID-19.

Les médecins peuvent évaluer le risque que la COVID-19 s'aggrave chez les personnes recevant un diagnostic d'infection au SRAS-CoV-2 de stade précoce. Ils et elles peuvent ensuite orienter les personnes vulnérables afin qu'elles puissent recevoir un traitement pour la COVID-19 dès ce stade. Un tel traitement peut procurer plusieurs bienfaits, dont les suivants :

- Il réduit la propagation du SRAS-CoV-2 vers d'autres personnes.
- Il réduit le risque de complications graves et d'hospitalisation.
- Il réduit le risque de décès.

### RÉFÉRENCES :

1. GlaxoSmithKline. Sotrovimab pour injection. *Monographie de produit*. 14 septembre 2021.
2. Hoffmann-La Roche. Casirivimab et imdevimab pour injection. *Monographie de produit*. 9 juin 2021.
3. Sherwin C. "Good news," says doctor: Some Quebec COVID-19 patients to soon have access to monoclonal antibody treatment. *CTV News*. 14 October 2021. Disponible à l'adresse : <https://montreal.ctvnews.ca/good-news-says-doctor-some-quebec-covid-19-patients-to-soon-have-access-to-mono-clonal-antibody-treatment-1.5622809>
4. Rubin R. Monoclonal antibodies for COVID-19 preexposure prophylaxis can't come fast enough for some people. *JAMA*. 2021; *sous presse*.
5. Rahav G, Lustig Y, Lavee J, *et al.* BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in immunocompromised patients: A prospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2021 Nov;41:101158.
6. Brumme ZL, Mwimanzu F, Lapointe HR, *et al.* Humoral immune responses to COVID-19 vaccination in people living with HIV receiving suppressive antiretroviral therapy. *medRxiv* [préimpression]. 2021 Oct 15:2021.
7. Frater J, Ewer KJ, Ogbé A, *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm sub-study of a phase 2/3 clinical trial. *Lancet HIV*. 2021 Aug;8(8):e474-e485.

## B. À propos du sotrovimab

Le sotrovimab (appelé anciennement VIR-7831) est un anticorps qui s'attaque au SRAS-CoV-2 et aux cellules infectées par ce virus qui cause la COVID-19.

Le sotrovimab a été mis au point par Vir Biotechnology en collaboration avec la compagnie pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK). Ces compagnies ont fondé la conception du sotrovimab sur un anticorps découvert dans le sang d'une personne qui avait survécu à l'infection au SRAS-CoV-1. Rappelons que ce dernier avait causé une grave écloison de pneumonie il y a près de 20 ans. Comme le SRAS-CoV-1 est un proche parent du SRAS-CoV-2, cause de la pandémie actuelle, le sotrovimab peut agir contre ces deux virus.

Le sotrovimab peut se fusionner ou s'attacher au SRAS-CoV-2 et à un large éventail de coronavirus, ainsi qu'aux cellules que ceux-ci infectent dans le corps. En s'attachant au SRAS-CoV-2, le sotrovimab peut empêcher ce dernier d'infecter les cellules et de les convertir en mini-usines à virus. De plus, le sotrovimab peut s'attacher aux cellules infectées par le SRAS-CoV-2 et, ce faisant, faire affluer des cellules immunitaires afin qu'elles détruisent les cellules infectées.

Des expériences de laboratoire sur le sotrovimab ont permis de constater que cet anticorps était efficace contre les principaux variants du SRAS-CoV-2, soit les suivants :

- alpha (B.1.1.7)
- bêta (B.1.351)
- gamma (P.1)
- delta (B.1.617.2)
- kappa (B.1.617.1)
- lambda (C.37)

### Au Canada

Le gouvernement du Canada a acheté 10 000 doses de sotrovimab. Ces doses ont été distribuées aux provinces et aux territoires afin qu'elles soient utilisées. Gratuit pour les patient·e·s, le sotrovimab est administré par perfusion intraveineuse sur une période d'une heure.

Selon GSK Canada, le sotrovimab est autorisé pour «le traitement de la COVID-19 de forme légère à modérée, confirmée par un test de dépistage viral direct du SRAS-CoV-2, chez les adultes et

les adolescents (âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) qui présentent un risque élevé de progression de la maladie vers une forme nécessitant une hospitalisation et/ou vers le décès».

GSK stipule également que l'utilisation du sotrovimab n'est **pas** autorisée dans les cas suivants :

- personnes hospitalisées pour la COVID-19
- personnes recevant une oxygénothérapie à cause de la COVID-19
- personnes recevant une oxygénothérapie de longue durée pour une comorbidité sous-jacente non liée à la COVID-19 et ayant besoin d'augmenter leur débit d'oxygène de base en raison de la COVID-19

### RÉFÉRENCES :

1. GlaxoSmithKline. Sotrovimab pour injection. *Monographie de produit*. 14 septembre 2021.
2. GlaxoSmithKline. GSK annonce une convention d'achat conclue avec le gouvernement du Canada concernant un traitement par anticorps monoclonal anti- COVID-19, le sotrovimab. *Communiqué de presse*. 4 octobre 2021.
3. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FL, *et al.* The dual function antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *Préimpression*. 30 septembre 2021.
4. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, *et al.* Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *New England Journal of Medicine*. 2021; *sous presse*.

## C. Le sotrovimab pour la COVID-19 de stade précoce

Le sotrovimab est un anticorps puissant qui s'attaque au SRAS-CoV-2, le virus qui cause la COVID-19. Ce médicament est censé être utilisé lors des stades précoces de l'infection. Le sotrovimab est utilisé au Canada, aux États-Unis et dans quelques autres pays.

Le sotrovimab a été testé dans le cadre d'un grand essai clinique randomisé portant le nom de Comet-Ice. Les responsables de cette étude ont analysé des données recueillies auprès de 291 personnes qui avaient reçu du sotrovimab et 292 personnes qui avaient reçu un placebo. Toutes ces personnes en étaient au stade précoce de la COVID-19 et n'étaient pas hospitalisées au moment de s'inscrire à l'étude.



Chez les personnes recevant le sotrovimab, l'équipe de recherche a constaté une réduction significative (85 %) du risque d'être hospitalisées pour plus de 24 heures ou de mourir. Aucun membre du groupe sotrovimab n'a dû être admis à un service de soins intensifs ou n'est décédé. Le sotrovimab a généralement été bien toléré, et les taux d'effets indésirables étaient semblables à ceux du groupe placebo.

L'équipe de recherche a mis fin au recrutement pour l'étude Comet-Ice parce que le médicament s'était révélé très efficace.

### Détails de l'étude

L'équipe de recherche a recruté des participant·e·s dans les pays suivants :

- Brésil
- Canada
- Espagne
- États-Unis

Toutes les personnes recrutées avaient reçu un diagnostic d'infection au SRAS-CoV-2 plusieurs jours avant d'être admises à l'étude et éprouvaient des symptômes légers ou modérés de la COVID-19.

Selon l'équipe de recherche, les participant·e·s couraient un «risque élevé» de connaître une aggravation de leurs symptômes de COVID-19 à cause d'affections sous-jacentes et/ou de leur âge (55 ans ou plus). Le recrutement pour cette étude a eu lieu entre la fin août 2020 et le début de mars 2021.

Les participant·e·s ont été réparti·e·s au hasard pour recevoir une des interventions suivantes par voie intraveineuse sur une période d'une heure :

- sotrovimab 500 mg
- placebo

Au moment de leur admission à l'étude, les participant·e·s avaient le profil moyen suivant :

- âge : 53 ans (la proportion de personnes âgées de 65 ans ou plus était de 22 %, et celle des plus de 70 ans était de 11 %)
- 54 % de femmes, 46 % d'hommes

- principaux groupes ethnoraciaux : Blancs – 87 %; Hispaniques – 63 %; Noirs – 7 %; Asiatiques – 6 % (la somme des chiffres n'est pas 100 en raison du chevauchement de certaines catégories)
- principales affections sous-jacentes et âge avancé : 55 ans ou plus – 47 %; obésité – 63 %; diabète nécessitant une médication – 23 %; asthme modéré ou grave – 16 %
- symptômes courants de la COVID-19 : toux, courbatures ou douleurs musculaires, maux de tête, fatigue

### Résultats

Les participant·e·s du groupe sotrovimab étaient 85 % moins susceptibles d'être hospitalisé·e·s pour plus de 24 heures, comparativement aux membres du groupe placebo. Voici les détails à ce sujet :

- sotrovimab : 1 % des participant·e·s ont dû être hospitalisé·e·s (trois personnes)
- placebo : 7 % des participant·e·s ont dû être hospitalisé·e·s (21 personnes)

Notons que les hospitalisations de courte durée (moins de 24 heures) correspondent généralement à l'admission à l'urgence de personnes souffrant éventuellement d'affections sous-jacentes instables. Or, de nombreuses études bien conçues sur les traitements de COVID-19 mettent l'accent sur les périodes d'hospitalisation prolongées associées à l'aggravation des symptômes de la COVID-19.

De façon générale, les hospitalisations qui ont eu lieu durant l'étude Comet-Ice étaient associées à l'aggravation des symptômes de la COVID-19. La seule exception fut celle d'une personne qui avait des antécédents d'obstruction intestinale avant de participer à l'étude. Cette personne a dû être hospitalisée pour 22 jours après une perfusion de sotrovimab parce qu'elle a vécu un nouvel épisode d'obstruction intestinale.

### Soins intensifs

Cinq personnes du groupe placebo ont dû être admises au service de soins intensifs. Deux d'entre elles ont subi une ventilation mécanique invasive. Une troisième personne a refusé une telle intervention et est décédée 29 jours après son admission à l'étude.

## Innocuité

Les participant-e-s aux essais cliniques éprouvent parfois des effets indésirables. Ces derniers doivent être évalués pour déterminer si la cause est un processus pathologique sous-jacent, le ou les médicaments à l'étude ou encore un phénomène n'ayant pas de lien avec l'étude.

Les participant-e-s ont éprouvé des effets indésirables dans les proportions suivantes :

- sotrovimab : 17 %
- placebo : 19 %

Comme la COVID-19 est une maladie relativement nouvelle qui fait très peur, il est probable que les participant-e-s et leurs médecins ont été très vigilants par rapport à la déclaration de tous les symptômes survenus durant l'étude. Dans Comet-Ice, la plupart des effets indésirables étaient attribuables à la COVID-19. Notons de plus que les effets indésirables graves étaient plus fréquents chez les personnes ayant reçu le placebo :

- sotrovimab : 2 %
- placebo : 6 %

Ce résultat n'est pas surprenant parce que les personnes sous placebo étaient plus nombreuses à tomber malades et à signaler par conséquent davantage d'effets indésirables au cours de l'étude.

Un effet indésirable particulier, soit la diarrhée, s'est révélé plus fréquent chez les personnes traitées par sotrovimab :

- sotrovimab : 1 % (six personnes se sont plaintes de diarrhées)
- placebo : moins de 1 % (trois personnes se sont plaintes de diarrhées)

La plupart des cas de diarrhée ont été qualifiés de légers.

## Effets secondaires très rares

La monographie de produit canadienne du sotrovimab fait état d'un cas d'anaphylaxie survenu chez une personne hospitalisée qui a reçu ce médicament. Des médecins lui ont injecté de l'épinéphrine, et la personne s'est rétablie. Rappelons que le sotrovimab n'est pas censé être

utilisé chez des personnes hospitalisées pour la COVID-19.

Le sotrovimab est dérivé d'un anticorps découvert chez une personne qui a survécu au SRAS-CoV-1; ce virus a causé une éclosion de pneumonie il y a près de 20 ans. Cet anticorps n'a subi qu'une modification minime pour être offert sous sa forme actuelle, soit le sotrovimab. Ce médicament s'attaque à une cible virale. Compte tenu de ces caractéristiques, les scientifiques ne s'attendent pas à ce que le sotrovimab cause des effets secondaires rares.

## À propos des perfusions en général

Des anticorps sont utilisés régulièrement pour le traitement de nombreuses maladies, notamment l'arthrite, certaines formes de cancer, la maladie de Crohn et la colite et le psoriasis. Selon nombre de professionnel-le-s de la santé, des réactions aux perfusions se produisent relativement couramment, mais sont généralement légères ou modérées chez les personnes souffrant de cancer ou d'affections inflammatoires. Les symptômes que l'on associe généralement aux perfusions d'anticorps incluent les suivants :

- maux de tête
- fatigue
- rougeurs
- nausées
- fièvre
- douleurs

Ces symptômes se résorbent habituellement après quelques heures ou un jour après la perfusion.

Dans des cas très rares, des symptômes plus graves, telle l'anaphylaxie, peuvent se produire.

## Sotrovimab et réactions aux perfusions

Dans l'étude Comet-Ice, 1 % des personnes traitées par sotrovimab et 1 % des participant-e-s du groupe placebo ont eu des réactions aux perfusions. Ces réactions avaient lieu pendant ou après la perfusion, étaient généralement qualifiées de légères et se résorbaient dans les 24 heures. Elles incluaient les symptômes suivants :

- fièvre
- frissons

- étourdissements
- éruptions cutanées
- démangeaisons de la peau

Une personne traitée par sotrovimab a eu une réaction d'intensité modérée à la perfusion, soit l'essoufflement.

### À retenir

Les données de l'étude Comet-Ice portent fortement à croire que le sotrovimab peut empêcher l'aggravation de la COVID-19 chez de nombreuses personnes éprouvant des symptômes légers ou modérés de celle-ci. Notons finalement que le sotrovimab a généralement été bien toléré.

### À l'avenir

Les résultats préliminaires d'un autre essai clinique appelé Comet-Tail ont été publiés par GSK et ViiV dans un communiqué de presse. Ces résultats laissent croire à la non-infériorité du sotrovimab par injection intramusculaire comparativement au sotrovimab par voie intraveineuse. Ces compagnies prévoient ou ont entamé des discussions avec des agences de réglementation en vue de faire autoriser l'administration intramusculaire du sotrovimab au Canada, dans l'Union européenne et aux États-Unis.

### RÉFÉRENCES :

1. GlaxoSmithKline. Sotrovimab pour injection. *Monographie de produit*. 14 septembre 2021.
2. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FL, *et al.* The dual function antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *Préimpression*. 30 septembre 2021.
3. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, *et al.* Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *New England Journal of Medicine*. 2021; *sous presse*
4. Austin D. Why do placebos work? Scientists identify key brain pathway. *Science*. 27 October 2021.
5. GlaxoSmithKline. Primary endpoint met in COMETTAIL Phase III trial evaluating intramuscular administration of sotrovimab for early treatment of COVID-19. *Communiqué de presse*. 12 novembre 2021.

## D. À propos de Regen-CoV

Regen-CoV est le nom donné à la combinaison des deux anticorps suivants :

- casirivimab
- imdevimab

Les anticorps présents dans Regen-CoV peuvent se fusionner ou s'attacher au SRAS-CoV-2. En s'attachant à ce dernier, les anticorps peuvent empêcher le virus d'infecter les cellules et de les convertir en mini-usines à virus. De plus, les anticorps de Regen-CoV peuvent s'attacher aux cellules infectées par le SRAS-CoV-2. Ce faisant, les anticorps font affluer des cellules du système immunitaire vers les cellules infectées afin qu'elles les détruisent.

Lors d'expériences de laboratoire sur des cellules infectées par le SRAS-CoV-2, la combinaison des anticorps de Regen-CoV s'est révélée efficace contre plusieurs variants du virus, dont les suivants :

- alpha (B.1.1.7)
- bêta (B.1.351)
- delta (B.1.617.2)
- gamma (P.1)

Les anticorps casirivimab et imdevimab s'attaquent au SRAS-CoV-2 dans les expériences de laboratoire et les essais cliniques menés auprès d'êtres humains. Ces anticorps sont le fruit d'une collaboration entre les compagnies Regeneron Pharmaceuticals et Hoffmann-La Roche. Cette dernière assure la distribution de Regen-CoV au Canada et dans d'autres pays. Selon Roche, l'utilisation de la combinaison d'anticorps se trouvant dans Regen-CoV est autorisée au Canada pour le «le traitement de la COVID-19 de forme légère à modérée, confirmée par un test de dépistage viral direct du SRAS-CoV-2, chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) qui présentent un risque élevé de progression de la maladie vers une forme nécessitant une hospitalisation et/ou vers le décès».

Roche stipule également que l'utilisation de Regen-CoV n'est **pas** autorisée dans les cas suivants :

- personnes hospitalisées pour la COVID-19
- personnes recevant une oxygénothérapie à cause de la COVID-19

- personnes recevant une oxygénothérapie de longue durée pour une comorbidité sous-jacente non liée à la COVID-19 et ayant besoin d'augmenter leur débit d'oxygène de base en raison de la COVID-19

Les anticorps de Regen-CoV doivent être administrés ensemble par perfusion intraveineuse sur une période d'une heure. À l'avenir, il est possible que Santé Canada approuve une autre voie d'administration pour Regen-CoV, telle l'injection des anticorps sous la peau (injection sous-cutanée).

Le gouvernement du Canada a négocié le prix de Regen-CoV et en a acheté des doses en gros. Celles-ci ont été distribuées aux provinces et aux territoires et sont disponibles sans frais pour les patient-e-s.

#### RÉFÉRENCES :

1. Hoffmann-La Roche. Santé Canada autorise, en vertu d'un arrêté d'urgence, l'emploi du casirivimab et de l'imdevimab dans le traitement de la COVID-19 légère ou modérée. *Communiqué de presse*. 10 juin 2021.
2. Hoffmann-La Roche. Casirivimab et imdevimab pour injection. *Monographie de produit*. 9 juin 2021.
3. Copin R, Baum A, Wloga E, *et al.* The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. *Cell*. 2021 Jul 22;184(15):3949-3961.
4. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, *et al.* Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 23;385(13):1184-1195.
5. Austin D. Why do placebos work? Scientists identify key brain pathway. *Science*. 27 October 2021.

## E. Regen-CoV pour la COVID-19 de stade précoce

Regen-CoV est le nom donné à la combinaison des deux anticorps suivants :

- casirivimab
- imdevimab

Ces anticorps s'attaquent au SRAS-CoV-2 (virus à l'origine de la COVID-19) et sont utilisés pour le traitement de certaines personnes lors des stades précoces de la COVID-19. Regen-CoV est administré par perfusion intraveineuse sur une période d'une heure.

Regen-CoV a été testé dans le cadre de nombreux essais cliniques. Lors d'une étude de phase III, des personnes atteintes d'un cas léger ou modéré de COVID-19 ont été réparties au hasard pour recevoir une seule perfusion d'une dose particulière de Regen-CoV, soit 1200 mg ou 2400 mg, ou un placebo. Comme la dose de 2400 mg est maintenant la dose autorisée au Canada, notre rapport se concentre sur les personnes qui ont reçu celle-ci ou le placebo.

L'équipe de recherche a constaté que Regen-CoV a réduit le risque d'hospitalisation ou de décès de 70 % par rapport au placebo. Les personnes qui ont reçu Regen-CoV ont passé moins de temps à l'hôpital que les personnes sous placebo (10 jours contre 14 jours). Regen-CoV a également réduit la quantité de virus présent dans le corps des personnes qui l'ont reçu. Les effets secondaires ont été peu courants.

### Détails de l'étude

Le recrutement des participant-e-s a eu lieu entre la fin septembre 2020 et la mi-janvier 2021. Leur profil moyen était le suivant au début de l'étude :

- âge : 50 ans (14 % avaient 65 ans ou plus)
- 52 % de femmes, 48 % d'hommes
- principaux groupes ethnoraciaux : Blancs – 85 %; Hispaniques – 35 %; Noirs – 5 %; Asiatiques – 4 % (la somme des chiffres n'est pas 100 en raison du chevauchement de certaines catégories)
- IMC (indice de masse corporelle) : 31 kg/m<sup>2</sup>
- affections sous-jacentes courantes : obésité (58 %), maladie cardiovasculaire (36 %)

### Résultats

Les taux d'hospitalisation et/ou de décès sont couramment évalués lors des études d'envergure sur les traitements de la COVID-19. Pendant cette étude, on a constaté les taux d'hospitalisation et/ou de décès suivants chez les deux groupes :

- Regen-CoV : 1,3 % (18 personnes sur 1355)
- placebo : 4,6 % (62 personnes sur 1341)

Une analyse statistique a permis de constater que Regen-CoV avait réduit le risque d'hospitalisation ou de décès de 71 %.



Voici le nombre de décès selon l'intervention utilisée :

- Regen-CoV : une personne
- placebo : trois personnes

La capacité qu'avait Regen-CoV de réduire le risque d'hospitalisation ou de décès est devenue apparente de un à trois jours après la perfusion des anticorps.

### Innocuité

Les participant-e-s aux essais cliniques éprouvent parfois des effets indésirables. Ces derniers doivent être évalués pour déterminer si la cause est un processus pathologique sous-jacent, le ou les médicaments à l'étude ou encore un phénomène n'ayant pas de lien avec l'étude.

Les membres du groupe placebo étaient plus susceptibles d'éprouver des effets indésirables (4 %) que les personnes traitées par Regen-CoV (1,3 %). La plupart des effets indésirables en question étaient attribuables à la COVID-19.

### À propos des perfusions d'anticorps en général

Des anticorps sont utilisés régulièrement pour le traitement de nombreuses maladies, notamment l'arthrite, certaines formes de cancer, la maladie de Crohn et la colite et le psoriasis. Selon nombre de professionnel-le-s de la santé, des réactions aux perfusions se produisent relativement couramment, mais sont généralement légères ou modérées chez les personnes souffrant de cancer ou d'affections inflammatoires. Les symptômes que l'on associe généralement aux perfusions d'anticorps incluent les suivants :

- maux de tête
- fatigue
- rougeurs
- nausées
- fièvre
- douleurs

Ces symptômes se résorbent habituellement après quelques heures ou un jour après la perfusion.

Dans des cas très rares, des symptômes plus graves, telle l'anaphylaxie, peuvent se produire.

### Réactions aux perfusions de Regen-CoV

Les effets indésirables liés aux perfusions étaient généralement légers et se résorbaient en moins de 24 heures. Chez un faible nombre de personnes, on a qualifié les effets indésirables des perfusions de modérés ou très graves, comme suit :

- Regen-CoV : deux personnes
- placebo : aucune personne

Ce nombre de personnes représente moins de 1 % des participant-e-s ayant reçu Regen-CoV ou le placebo.

Regen-CoV a été mis à l'épreuve chez plusieurs milliers de personnes dans le cadre d'essais cliniques. Des cas rares d'hypersensibilité et de réactions anaphylactiques ont été signalés en lien avec ce médicament.

### À retenir

Les anticorps présents dans Regen-CoV sont puissants lorsqu'ils sont utilisés chez des personnes souffrant de symptômes légers ou modérés de l'infection au SRAS-CoV-2 de stade précoce. Regen-CoV a généralement été bien toléré dans cette étude.

### RÉFÉRENCES :

1. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, *et al.* REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021; *sous presse*.
2. Austin D. Why do placebos work? Scientists identify key brain pathway. *Science*. 27 October 2021

### F. Molnupiravir : le premier comprimé antiviral pour la COVID-19 de stade précoce

Le molnupiravir (appelé également Lagevrio et MK-4482, anciennement l'EIDD-2801) est un médicament en cours de développement chez les compagnies pharmaceutiques Merck et Ridgeback Biotherapeutics. Le molnupiravir agit en imitant une molécule nécessaire à l'activité d'une enzyme du coronavirus appelée ARN polymérase. Lorsque le molnupiravir s'incorpore dans une copie du SRAS-CoV-2, il fait en sorte que le virus résultant est défectueux. Par conséquent, les cellules infectées

par le SRAS-CoV-2 (virus à l'origine de la COVID-19) produisent des copies dysfonctionnelles de ce virus.

À l'heure actuelle, les anticorps thérapeutiques autorisés pour le traitement du SRAS-CoV-2 doivent être administrés par perfusion intraveineuse. Cette méthode est complexe et nécessite beaucoup de temps, ainsi que l'aide d'un personnel médical. Le molnupiravir offre l'avantage de l'administration orale sous forme de comprimé.

### Étude Move-Out

Merck a mené une étude randomisée à double insu, contrôlée contre placebo, sur le molnupiravir chez 1433 adultes présentant un cas léger ou modéré de COVID-19. L'étude portait le nom de Move-Out. Aucune des personnes recrutées n'était hospitalisée au moment de leur admission à l'étude. Le molnupiravir a été administré à raison de 800 mg toutes les 12 heures pendant cinq jours consécutifs. L'étude s'est déroulée dans plusieurs pays, dont le Canada. Merck a publié des données préliminaires dans un communiqué de presse se rapportant à l'étude.

### Résultats

Le molnupiravir a réduit le risque d'hospitalisation ou de décès d'environ 30 % sur une période d'un mois suivant la première dose du traitement. Les taux d'hospitalisation ou de décès ont été les suivants au cours de l'étude :

- molnupiravir : 6,8 % (48 personnes sur 709)
- placebo : 9,7 % (68 personnes sur 699)

Une des personnes traitées par molnupiravir est décédée, alors que neuf décès ont été signalés parmi les membres du groupe placebo.

### Innocuité

Comme lors des essais cliniques précédents, le molnupiravir a été bien toléré en général. Des effets indésirables attribuables au médicament ou au placebo se sont produits dans les proportions suivantes :

- molnupiravir : 12 %
- placebo : 11 %

Le molnupiravir s'est révélé efficace chez des personnes infectées par divers variants du SRAS-CoV-2, y compris les suivants :

- gamma (P.1)
- delta (B.1.617.2)
- mu (B.1.621, B.1.621.1)

Étant donné que le molnupiravir agit contre une enzyme virale essentielle, rien ne laisse penser que ce médicament ne serait pas efficace contre les principaux variants du SRAS-CoV-2.

À la suite d'une analyse provisoire effectuée pendant que l'étude se déroulait, un comité de surveillance des données indépendant a déterminé que le molnupiravir était clairement plus efficace que le placebo. Le comité a ensuite recommandé de mettre fin au recrutement compte tenu des résultats favorables.

### Agences de réglementation

Merck poursuit des discussions avec les agences de réglementation de plusieurs pays et régions. La compagnie a soumis un dossier pour demander l'autorisation d'utiliser le molnupiravir pour le traitement des cas légers ou modérés de COVID-19 au Canada, dans l'Union européenne et aux États-Unis, entre autres.

### Pourquoi tant d'enthousiasme?

Les résultats de l'étude Move-Out ont fait l'objet d'une grande couverture médiatique. Si les essais cliniques des anticorps thérapeutiques comme le sotrovimab et Regen-CoV ont révélé la grande efficacité de ces derniers, il semble que le molnupiravir soit quelque peu moins efficace. (Pour être juste, il faut mentionner qu'aucun essai clinique n'a été mené pour comparer directement le molnupiravir aux anticorps thérapeutiques). Il reste que l'autorisation imminente du molnupiravir a suscité beaucoup d'enthousiasme dans les milieux médicaux en raison de son avantage par rapport aux traitements autorisés, à savoir l'administration sous forme de comprimé. En théorie, cette présentation devrait rendre le médicament plus facilement accessible et plus facile à prendre que les anticorps thérapeutiques, pour lesquels une perfusion intraveineuse et l'assistance de personnel médical sont nécessaires. Comme d'autres antiviraux, le molnupiravir agit le mieux contre le SRAS-CoV-2

lorsqu'il est utilisé tôt dans le cours de la maladie causée par ce virus.

### Importance de la gravité de la maladie

Merck a accordé des licences à des compagnies indiennes afin qu'elles puissent fabriquer des versions génériques du molnupiravir qui seront accessibles aux populations des pays à revenu faible ou intermédiaire. En Inde, les compagnies pharmaceutiques Aurobindo Pharma et MSN Laboratories ont mené un essai clinique d'une version générique du molnupiravir chez des personnes atteintes de COVID-19 qui éprouvaient des symptômes modérés de la maladie. Cette version s'est malheureusement révélée inefficace.

Selon Merck, les compagnies indiennes utilisaient une définition différente du terme « modéré » que Merck elle-même, qui suivait la définition de la COVID-19 « modérée » prônée par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Par conséquent, les participant·e·s à l'étude sur le générique étaient plus malades que les personnes figurant dans l'étude Move-Out de Merck. Comme les taux d'oxygène dans le sang étaient plus faibles dans l'étude indienne, cela laissait soupçonner la présence de graves lésions pulmonaires. Si un essai semblable avait été mené aux États-Unis, il est probable que ces patient·e·s auraient été classé·e·s comme « gravement » malades de la COVID-19.

Le molnupiravir n'a pas été conçu pour le traitement des personnes gravement malades de la COVID-19. En effet, Merck avait mis fin précédemment à un essai clinique américain du molnupiravir lorsque des personnes ont dû être hospitalisées pour la COVID-19. Lors des stades avancés de la COVID-19, l'inflammation cause des complications graves. Il est donc probable que des médicaments dotés d'une puissante activité anti-inflammatoire constituent de meilleurs candidats pour les essais cliniques portant sur la COVID-19 de stade avancé.

### Point de mire sur les mutations

Le molnupiravir agit en imitant l'activité d'une molécule naturelle utilisée par l'ARN polymérase, une enzyme virale dont les cellules infectées par le SRAS-CoV-2 ont besoin. Comme le molnupiravir emploie cette tricherie pour inciter l'enzyme à l'utiliser à la place de la molécule naturelle, certains

s'inquiètent de la possibilité que ce médicament interfère aussi avec des molécules d'ARN humain utilisées par les cellules saines, ce qui augmenterait théoriquement le risque de mutations dans les cellules. Notons cependant que les cellules saines sont dotées de mécanismes nombreux qui peuvent détecter et corriger des mutations potentielles dans leur matériel génétique. De plus, selon les scientifiques travaillant à la mise au point du molnupiravir, les tests effectués à ce jour n'ont détecté aucun risque accru de mutations dans les cellules humaines saines ou encore chez les animaux exposés à des doses très élevées du médicament sur de longues périodes. Merck doit cependant rendre publiques les données accumulées se rapportant à l'impact éventuel du molnupiravir sur les cellules humaines en bonne santé. La compagnie doit également fournir des recommandations aux médecins en ce qui concerne l'innocuité du molnupiravir durant la grossesse.

### Comprendre l'échec thérapeutique

Comme nous l'avons mentionné plus tôt, les taux d'hospitalisation ou de mortalité ont été les suivants durant l'étude Move-Out :

- molnupiravir : 6,8 % (48 personnes sur 709)
- placebo : 9,7 % (68 personnes sur 699)

Il est important que Merck fasse une analyse pour déterminer ce qui s'est passé chez les 6,8 % des personnes dont l'état s'est détérioré malgré l'usage de molnupiravir. L'échec thérapeutique pourrait s'expliquer par au moins deux raisons :

- la gravité des affections médicales sous-jacentes
- l'émergence d'une souche résistante du SRAS-CoV-2 contre laquelle le molnupiravir était inefficace

La découverte des causes de la détérioration de la santé des personnes traitées par molnupiravir pourrait aider à orienter le déploiement de ce médicament à l'avenir.

### À retenir

Le molnupiravir est un médicament très prometteur, mais il n'est qu'un seul médicament (monothérapie). Or, pour traiter des infections virales comme le VIH ou l'hépatite C, on a

systématiquement recours à des combinaisons de médicaments. Ainsi, il se pourrait que le molnupiravir soit plus efficace lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments oraux s'étant montrés prometteurs contre l'infection au SRAS-CoV-2, tel Paxlovid (mentionné plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*). Pour tester cette hypothèse, il faudra d'abord mener des expériences de laboratoire sur des cellules et ensuite sur des animaux si les résultats de celles-ci s'avèrent encourageants. Lorsque ces expériences auront révélé l'innocuité préliminaire des combinaisons potentielles, les agences de réglementation pourront envisager l'autorisation d'études sur l'utilisation de combinaisons de traitements du SRAS-CoV-2 chez l'humain. Des expériences de laboratoire pourraient également explorer l'effet du molnupiravir utilisé en combinaison avec l'antidépresseur fluvoxamine (Luvox). Des rapports sur ce dernier apparaissent plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*.

Étant donné la publicité favorable à l'égard de l'efficacité du molnupiravir, ainsi que sa facilité d'utilisation, il est probable que la demande pour ce médicament sera importante dans de nombreux pays. Merck s'est engagé à fabriquer des millions de doses de ce médicament à court terme. Cependant, face à la forte demande, il est possible que des pénuries se produisent au cours des prochains mois. Il est donc probable que l'accès au molnupiravir sera rationné durant cette période.

## RÉFÉRENCES :

1. Merck. Le molnupiravir, un antiviral oral expérimental mis au point par Merck et Ridgeback, a réduit d'environ 50 % le risque d'hospitalisation ou de décès par rapport au placebo chez des patients atteints d'une forme légère ou modérée de la COVID-19, d'après une analyse provisoire positive des résultats d'une étude de phase III. *Communiqué de presse*. 1<sup>er</sup> octobre 2021.
2. Sing S, Kumar Mitra A, Arora N. Two Indian drug makers to end trials of generic Merck pill for moderate COVID-19. *Reuters*. 8 October 2021.
3. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, *et al.* Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature Structural and Molecular Biology*. 2021 Sep;28(9):740-746.
4. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, *et al.* Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *Journal of Biological Chemistry*. 2021 Jul;297(1):100770.
5. Painter WP, Holman W, Bush JA, *et al.* Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021 Mar 1;65(5):e02428-20.

6. Painter GR, Natchus MG, Cohen O, *et al.* Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: the evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19. *Current Opinion in Virology*. 2021 Oct; 50:17-22.
7. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, *et al.* SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*. 2021 Mar;591(7850):451-457.
8. Sticher ZM, Lu G, Mitchell DG, *et al.* Analysis of the potential for N4-hydroxycytidine to inhibit mitochondrial replication and function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020 Jan 27;64(2): e01719-19.
9. Agostini ML, Pruijssers AJ, Chappell JD, *et al.* Small-molecule antiviral  $\beta$ -d-N4-Hydroxycytidine inhibits a proofreading-intact coronavirus with a high genetic barrier to resistance. *Journal of Virology*. 2019 Nov 26;93(24):e01348-19.
10. Merck. Merck Canada entreprend des démarches auprès de Santé Canada en vue de l'examen continu du molnupiravir, un agent thérapeutique oral expérimental pour le traitement de la COVID-19. *Communiqué de presse*. 13 août 2021.
11. Merck. Merck and Ridgeback announce initiation of a rolling review by the European Medicines Agency for molnupiravir, an investigational oral antiviral medicine, for the treatment of COVID-19 in adults. *Communiqué de presse*. 25 octobre 2021.
12. Austin D. Why do placebos work? Scientists identify key brain pathway. *Science*. 27 October 2021.
13. Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Results from MOVE-OUT Study of Molnupiravir, an Investigational Oral Antiviral Medicine, in At Risk Adults With Mild-to-Moderate COVID-19. *Communiqué de presse*. 26 novembre 2021.

## G. Le molnupiravir pour la prophylaxie post-exposition à la COVID-19

Le virus SRAS-CoV-2, cause de la COVID-19, se transmet très facilement, notamment sous la forme du variant delta. Ce dernier se trouve couramment au Canada, aux États-Unis, en Europe et dans d'autres parties du monde.

Les personnes qui entrent en contact étroit avec une personne ayant récemment fait l'objet d'un diagnostic d'infection au SRAS-CoV-2, telles les personnes partageant le même domicile, courent un risque élevé de se faire infecter par le SRAS-CoV-2.

### Prévenir l'infection et la maladie après l'exposition

Lorsqu'une personne prend un médicament pour prévenir une infection (et la maladie qu'elle entraîne subséquemment) après avoir été exposée à un virus, on dit qu'elle suit une prophylaxie post-exposition (PPE).



La compagnie pharmaceutique Merck mène actuellement un essai clinique randomisé, contrôlé contre placebo, de son médicament molnupiravir (Lagevrio, MK-4482). Pour cette étude portant le nom de Move-Ahead, Merck va recruter des adultes vivant sous le même toit qu'une personne ayant reçu un diagnostic d'infection au SRAS-CoV-2. On s'attend à ce que les participant-e-s présentent au moins un signe ou symptôme de la COVID-19, mais pas depuis plus de cinq jours. Le molnupiravir sera administré à raison de 800 mg toutes les 12 heures pendant cinq jours consécutifs. La même posologie sera utilisée pour la prise des comprimés de placebo.

Merck compte recruter quelque 1300 personnes pour Move-Ahead, et l'étude se déroulera dans de nombreux pays et régions, dont l'Amérique latine, la France, le Japon, l'Afrique du Sud, l'Espagne, la Turquie et les États-Unis.

Avec un peu de chance, les résultats de cette étude seront connus avant la fin de 2021 ou durant les premiers mois de 2022.

#### RÉFÉRENCE :

Merck. Merck et Ridgeback Biotherapeutics annoncent le lancement d'une étude pivot de phase III appelée Move-Ahead évaluant le molnupiravir comme prophylaxie post-exposition pour aider à prévenir la COVID-19. *Communiqué de presse*. 1<sup>er</sup> septembre 2021.

## H. Fluvoxamine : historique et description d'une étude préliminaire

Depuis au moins 20 ans, des scientifiques s'intéressent à l'interaction entre l'inflammation, la dépression et les effets des antidépresseurs. Certaines recherches portent à croire que l'inflammation excessive peut contribuer à de nombreuses affections chroniques, dont la dépression.

Les antidépresseurs agissent en aidant les cellules cérébrales à accumuler des signaux chimiques, appelés neurotransmetteurs, qu'elles utilisent pour communiquer entre elles. Des données récentes laissent penser que les antidépresseurs exercent aussi une activité anti-inflammatoire modeste. Il est possible que cette propriété explique partiellement les bienfaits de ces médicaments.

La fluvoxamine appartient à une classe d'antidépresseurs appelés ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine). Outre son activité anti-inflammatoire, il se peut que la fluvoxamine réduise le risque de coagulation sanguine excessive.

### COVID-19

Chez certaines personnes, l'infection par le SRAS-CoV-2 (virus à l'origine de la COVID-19) ne cause que des symptômes légers, voire aucun. Cependant, chez d'autres personnes infectées, des protéines produites par les cellules infectées par ce virus perturbent le fonctionnement du système immunitaire, ce qui peut provoquer une inflammation excessive. Si celle-ci n'est pas maîtrisée, l'état du système immunitaire peut se dégrader. De plus, comme les cellules immunitaires patrouillent différentes régions du corps, elles risquent de libérer des messagers chimiques inflammatoires qui déclenchent de l'inflammation dans les tissus. Toute cette inflammation induite par le SRAS-CoV-2 peut causer de graves lésions tissulaires chez des personnes vulnérables.

Face à cette réalité, des équipes de recherche mettent à l'essai des médicaments dotés de propriétés anti-inflammatoires chez des personnes éprouvant des symptômes de la COVID-19. La fluvoxamine figure parmi ces médicaments. Des expériences de laboratoire sur la fluvoxamine et le SRAS-CoV-2 laissent croire que ce médicament possède des effets antiviraux et anti-inflammatoires. Il semble aussi que la fluvoxamine entrave l'activité du SRAS-CoV-2, de sorte que le virus n'est plus capable de produire de nouvelles copies de lui-même.

Ces expériences de laboratoire sont intéressantes. Elles ne peuvent toutefois reproduire la complexité de l'organisme humain et de l'interaction de ses nombreux systèmes organiques. Rappelons aussi que de nombreux composés qui semblent prometteurs dans les expériences de laboratoire sur des cellules ou des animaux se révèlent subséquemment inutiles lors des études chez des humains. Il est normal que ce genre d'échec se produise au cours de la mise au point des médicaments, et cela met en évidence la nécessité de mener des essais cliniques rigoureusement conçus pour explorer les bienfaits potentiels des médicaments expérimentaux.

Des recherches sur la fluvoxamine sont prévues ou en cours auprès de personnes atteintes de la

COVID-19 de stade précoce aux États-Unis et à l'Université McGill de Montréal.

## Étude préliminaire

Une étude randomisée et contrôlée contre placebo de petite envergure sur la fluvoxamine a été menée aux États-Unis auprès d'adultes non hospitalisés. Le recrutement pour cette étude a eu lieu dans l'est du Missouri et le sud de l'Illinois.

Au moment de leur admission à l'étude, les participant·e·s avaient récemment contracté le SRAS-CoV-2, mais n'avaient pas été hospitalisé·e·s. Les symptômes courants de la COVID-19 incluaient la fatigue et la perte de l'odorat. Après la randomisation, les interventions suivantes ont été administrées pendant 15 jours consécutifs :

- fluvoxamine 100 mg trois fois par jour : 80 personnes
- placebo trois fois par jour : 72 personnes

L'étude comptait 72 % de femmes et 28 % d'hommes, et la moyenne d'âge était de 46 ans.

## Résultats

Aucune personne dans le groupe fluvoxamine n'a vu son état se détériorer. En revanche, dans le groupe placebo, l'état de santé s'est détérioré chez 8 % des participant·e·s. Aux fins de cette étude, l'équipe de recherche a défini le terme détérioration comme le fait d'éprouver n'importe lequel des symptômes suivants :

- essoufflement
- essoufflement nécessitant l'hospitalisation
- pneumonie nécessitant l'hospitalisation

Quatre des six participant·e·s dont l'état s'est détérioré ont dû être hospitalisé·e·s, mais personne n'est mort.

## À retenir

Cette étude ressemble à une étude de phase II bien conçue. Elle a porté sur un faible nombre de personnes, et peu d'entre elles ont connu une détérioration de leur santé. Il est donc important de considérer les résultats comme prometteurs, mais préliminaires. Les résultats de cette étude pourraient inspirer la conception d'un essai de

plus grande envergure afin d'éclairer les effets de la fluvoxamine lors du stade précoce de la COVID-19. Dans la prochaine section, nous rendons compte d'une étude bien conçue de grande envergure sur la fluvoxamine pour la COVID-19.

## RÉFÉRENCES :

1. Beurel E, Touns M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. *Neuron*. 2020 Jul 22;107(2):234-256.
2. Furman D, Campisi J, Verdin E, *et al.* Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*. 2019 Dec;25(12):1822-1832.
3. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *American Journal of Psychiatry*. 2015 Nov 1;172(11):1075-91.
4. Nerurkar L, Siebert S, McInnes IB, *et al.* Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *Lancet Psychiatry*. 2019 Feb;6(2):164-173.
5. Halaris A. Inflammation and depression but where does the inflammation come from? *Current Opinion in Psychiatry*. 2019 Sep;32(5):422-428.
6. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, *et al.* Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Molecular Psychiatry*. 2021; *sous presse*.
7. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, *et al.* Fluvoxamine vs. placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020 Dec 8;324(22):2292-2300.

---

## I. Fluvoxamine : un antidépresseur générique semble très prometteur pour traiter la COVID-19 de stade précoce

Des équipes de recherche d'Australie, du Brésil, du Canada et des États-Unis ont conçu et mené une étude randomisée et contrôlée contre placebo sur la fluvoxamine. Aux fins de cette étude portant le nom de Together, on donnait le médicament à des personnes atteintes de COVID-19 de stade précoce à raison de 100 mg, deux fois par jour. Les participant·e·s avaient au moins une affection sous-jacente qui augmentait leur risque de détérioration. Les équipes de recherche ont réparti au hasard 3238 personnes pour recevoir une des interventions suivantes :

- fluvoxamine : 739 personnes
- placebo : 733 personnes
- autres médicaments expérimentaux : 1766 personnes

Même si l'étude Together met à l'essai diverses interventions, l'analyse la plus récente porte principalement sur une comparaison des personnes recevant la fluvoxamine ou le placebo. Les équipes ont trouvé que l'état des personnes traitées par fluvoxamine était significativement moins susceptible de se détériorer que celui des personnes du groupe placebo; en termes concrets, précisons que celles-là étaient moins susceptibles d'être hospitalisées ou admises à un service des urgences pour un séjour prolongé. Together est une étude bien conçue, et ses résultats pourraient avoir des implications pour la prise en charge médicale des personnes souffrant de COVID-19 de stade précoce.

### Détails de l'étude

L'étude Together a commencé à la mi-janvier 2021. Le recrutement des participant-e-s a eu lieu dans 11 cliniques du Brésil.

Les participant-e-s étaient des adultes chez qui s'étaient déclarés récemment des symptômes caractéristiques de la COVID-19 aiguë. Des tests de dépistage ont révélé la présence du SRAS-CoV-2. L'ensemble des participant-e-s avaient au moins une caractéristique ou une affection sous-jacente associée à un risque accru de complications liées à la COVID-19. Les facteurs et affections sous-jacents incluaient les suivants :

- diabète de type 2
- hypertension pulmonaire nécessitant un traitement
- maladie cardiaque
- maladie pulmonaire
- obésité
- tabagisme
- âge supérieur à 50 ans

De plus, certaines personnes faisaient l'objet d'interventions médicales qui affaiblissaient leur système immunitaire, dont les suivantes :

- prise de médicaments immunosuppresseurs à la suite d'une greffe d'organe
- insuffisance rénale grave ou besoin de dialyse
- usage de corticostéroïdes
- traitement contre le cancer en cours

Aucune personne figurant dans cette étude n'avait été vaccinée contre la COVID-19.

### À propos des résultats clés des essais cliniques

De nombreux essais cliniques sont conçus pour évaluer les effets exercés par des médicaments sur une infection ou un processus pathologique. Lors de la conception d'un essai clinique, des statisticien-ne-s et des scientifiques se rencontrent pour déterminer les résultats clés ou «critères d'évaluation» que l'essai cherchera à mesurer.

À titre d'exemple, notons que certains essais cliniques évaluent la durée de survie des personnes inscrites après qu'elles ont reçu une intervention particulière, soit le médicament A ou le médicament B. Dans un tel cas, le critère d'évaluation est la durée de survie. D'autres essais évaluent le nombre de personnes qui survivent après avoir reçu telle ou telle intervention. Dans ce dernier cas, le critère d'évaluation réside dans les proportions de survivant-e-s.

### Étude Together

Dans l'étude Together, le principal critère d'évaluation était la proportion de personnes ayant besoin de l'une des interventions suivantes :

- séjour prolongé (plus de six heures) dans le service des urgences d'un hôpital
- hospitalisation suite à l'aggravation des symptômes de la COVID-19 et/ou de ses complications dans les 28 jours suivant l'admission à l'étude

Selon l'équipe de recherche, « tous les participant-e-s ont reçu la norme de soins en matière de COVID-19 » dans des établissements locaux de santé publique (à moins d'avoir été hospitalisé-e-s). Les soins en question incluaient des médicaments pour réduire la fièvre et, si une pneumonie bactérienne était soupçonnée, la prescription d'antibiotiques.

Les participant-e-s avaient le profil moyen suivant au moment de leur admission à l'étude :

- âge : 50 ans
- 58 % de femmes, 42 % d'hommes
- principaux groupes ethnoraciaux : races/ethnies mixtes – 95 %; Blancs – 1 %; Noirs – 1 %
- affections sous-jacentes les plus courantes : obésité, diabète de type 2 et hypertension

## Résultats

En août 2021, le comité de surveillance des données et de la sécurité indépendant de cette étude a recommandé l'arrêt du recrutement et de la randomisation des participant-e-s, c'est-à-dire la sélection aléatoire des personnes destinées à recevoir la fluvoxamine. (Notons cependant que des sous-études de Together se poursuivent pour évaluer d'autres traitements potentiels). Cette décision a été prise parce que l'effet de la fluvoxamine s'est révélé statistiquement supérieur à celui du placebo. Autrement dit, les personnes traitées par fluvoxamine étaient moins à risque de passer un long séjour à l'urgence ou d'être hospitalisées pour la COVID-19. À ce propos, notons que les admissions à l'urgence de longue durée et les hospitalisations ont eu lieu dans les proportions suivantes :

- fluvoxamine : 11 %
- placebo : 16 %

La fluvoxamine a procuré les mêmes bienfaits sans égard aux facteurs suivants :

- âge
- sexe
- nombre de jours écoulés depuis l'apparition des symptômes de la COVID-19
- affections sous-jacentes susceptibles d'augmenter le risque de COVID-19 grave
- présence d'autres affections médicales
- tabagisme

Les taux de décès ont été les suivants :

- fluvoxamine : 2 %
- placebo : 3 %

La fluvoxamine n'a eu aucun impact sur les phénomènes suivants :

- clairance du SRAS-CoV-2 après une semaine
- nombre de jours passés à l'hôpital
- risque de décès
- nombre de jours passés sous ventilation
- temps nécessaire pour se rétablir de la COVID-19

## Vaccination

Lorsque cette étude a commencé, les vaccins contre la COVID-19 n'étaient pas disponibles au Brésil. À mesure que l'étude progressait, la distribution de vaccins avait lieu. Selon l'équipe de recherche, «seulement 6 % des participant-e-s disaient avoir reçu au moins une dose d'un vaccin contre la COVID-19 à la fin de l'essai clinique». De l'avis de l'équipe, cela aurait eu un «effet minime» sur les résultats.

## Effets indésirables et observance thérapeutique

Une analyse statistique n'a révélé aucune différence entre la gravité des effets indésirables signalés par les personnes traitées par fluvoxamine et celles du groupe placebo. Notons cependant que davantage de personnes sous fluvoxamine (11 %) que sous placebo (8 %) ont cessé prématurément de prendre leur traitement à cause de problèmes de tolérance.

De plus, selon l'équipe de recherche, les personnes qui faisaient preuve d'une observance «optimale» du traitement à la fluvoxamine étaient significativement moins susceptibles de connaître une détérioration de leur état à cause de la COVID-19.

## Autres études

Les résultats de l'essai Together font écho à ceux d'une étude randomisée de moins grande envergure menée antérieurement aux États-Unis, lors de laquelle on a utilisé une dose plus élevée de fluvoxamine, soit 100 mg trois fois par jour pendant 15 jours consécutifs. De façon générale, le risque de détérioration était plus faible pour les participant-e-s à cette étude que lors de l'étude brésilienne.

En France, l'équipe d'une étude de plus grande envergure a examiné les dossiers hospitaliers de 7230 adultes qui avaient contracté la COVID-19. Dans ce groupe, l'équipe a constaté que 345 personnes avaient commencé un traitement par antidépresseurs dans les 48 heures suivant leur hospitalisation. L'équipe a trouvé que le risque de complications graves ou de décès lié à la COVID-19 avait diminué significativement chez ces 345 personnes. Notons que la plupart de celles-ci prenaient des antidépresseurs semblables à la fluvoxamine.



## Avantages et inconvénients de la fluvoxamine

La fluvoxamine offre au moins les avantages suivants :

- données d'innocuité probantes amassées depuis longtemps avant l'arrivée de la COVID-19
- administration sous forme de comprimé
- coût relativement faible
- largement accessible

Notons toutefois que la fluvoxamine, comme de nombreux antidépresseurs, peut interagir avec d'autres médicaments. De nombreuses personnes courant un risque élevé de COVID-19 souffrent d'affections sous-jacentes qui nécessitent un traitement. Si la fluvoxamine était prescrite à des personnes recevant déjà d'autres médicaments, une consultation auprès d'un-e pharmacien-ne serait nécessaire pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses.

## À l'avenir

Les résultats de l'étude Together sont très enthousiasmants. Dans l'histoire relativement courte de la pandémie de COVID-19, il est peu habituel qu'un médicament conçu à une fin différente ait été repositionné avec succès pour traiter le SRAS-CoV-2 dans un essai clinique. Peut-être d'autres essais cliniques seront-ils menés pour tester des combinaisons de fluvoxamine et d'autres antiviraux oraux émergents pour le traitement de la COVID-19 de stade précoce, comme le molnupiravir ou Paxlovid.

Voici une question importante pour l'avenir : Peut-on attribuer l'effet de la fluvoxamine dans l'étude Together à ce médicament particulier, ou est-ce qu'un résultat semblable serait observé sous l'effet d'antidépresseurs s'apparentant à la fluvoxamine sur le plan chimique? Pour répondre à cette question, des essais cliniques de grande envergure seraient nécessaires.

## À retenir

Selon l'équipe de recherche de l'étude Together, plus de 2800 essais cliniques randomisés enregistrés ont été menés pour évaluer des interventions potentielles contre la COVID-19. Cependant, les résultats de seulement 300 d'entre eux ont été publiés. Selon d'autres équipes, de nombreux

essais sur la COVID-19 n'étaient pas bien conçus, ce qui rend difficile l'interprétation claire de leurs résultats. Dans une situation où les ressources sont limitées et où le temps presse, la mise sur pied d'essais cliniques mal conçus n'est pas une bonne pratique.

L'essai Together devrait servir d'inspiration à d'autres scientifiques en montrant qu'il est possible de mener un essai clinique rigoureusement conçu qui permette de tirer des conclusions solides, et ce, même en plein cœur d'une crise sanitaire mondiale.

## RÉFÉRENCES :

1. Reis G, Moreira-Silva XDS, Silva CM, *et al.* Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: the Together randomized platform clinical trial. *Lancet Global Health*. 2021; sous presse.
2. Berwanger O. Fluvoxamine for outpatients with COVID-19: where do we stand? *Lancet Global Health*. 2021; sous presse.
3. Mehta HB, Ehrhardt S, Moore TJ, *et al.* Characteristics of registered clinical trials assessing treatments for COVID-19: a cross-sectional analysis. *BMJ Open*. 2020;10(6):e039978.
4. Bauchner H, Fontanarosa PB. Randomized clinical trials and COVID-19: managing expectations. *JAMA*. 2020 Jun 9; 323(22):2262-2263.
5. Oskotsky T, Maric I, Tang A, *et al.* Mortality Risk Among Patients With COVID-19 Prescribed Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *JAMA Network Open*. 2021 Nov 1;4(11):e2133090.
6. Hoertel N. Do the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants Fluoxetine and Fluvoxamine Reduce Mortality Among Patients With COVID-19? *JAMA Network Open*. 2021 Nov 1;4(11):e2136510.

## J. Pourquoi la mise au point de tant de médicaments échoue-t-elle?

Il importe que nos lecteurs et lectrices comprennent que l'efficacité thérapeutique d'un grand nombre de médicaments échoue à réaliser les espoirs des équipes de recherche qui les développent. Il est normal que cela arrive parce que la mise au point des médicaments est une activité comportant un grand risque d'échec. Dans certains cas, la première étape du processus consiste à effectuer une simulation informatique de l'interaction qui pourrait avoir lieu entre un médicament et une cellule infectée par un virus. Si la simulation semble prometteuse, la prochaine étape pourrait consister à mener des

expériences de laboratoire sur des cellules, des virus et le médicament en question.

Même si la simulation informatique se révèle prometteuse, il est possible que le médicament évalué exerce des effets indésirables dans les expériences de laboratoire ou qu'il donne lieu à des résultats inattendus. À titre d'exemple, il se pourrait qu'une simulation informatique laisse croire initialement qu'un médicament agirait efficacement comme antiviral contre le SRAS-CoV-2. Des tests de laboratoire pourraient toutefois révéler ensuite que les concentrations du médicament nécessaires pour supprimer le virus sont beaucoup plus élevées que ce qu'il serait possible d'atteindre de façon sécuritaire chez l'humain.

Même si un médicament réussit à passer l'étape des études de laboratoire initiales dans les éprouvettes, il faudra qu'il soit testé sur des animaux. À cette étape aussi des effets inattendus pourraient se produire, telle une toxicité imprévisible.

Lorsqu'un médicament est passé par toutes les étapes initiales, il a des chances de devenir un candidat pour des évaluations de son innocuité chez les humains (essai clinique de phase I). Ici encore, le risque d'échec persiste parce que les expériences de laboratoire et sur des animaux risquent de ne pas répliquer précisément les symptômes ou les effets qu'un microbe peut causer chez des humains.

Même si un médicament réussit la première phase des essais chez l'humain, il risque d'échouer lors des phases ultérieures pour diverses raisons. Les organes et les systèmes de l'organisme humain sont interconnectés et ont des interactions que les expériences de laboratoire et les études sur des animaux ne sauraient reproduire tout le temps.

Les scientifiques sont au courant de ces problèmes et tentent de trouver des moyens d'augmenter les chances de succès des médicaments candidats en cours de développement. Plusieurs analyses donnent à penser que les taux de réussite des médicaments candidats sont généralement plus élevés de nos jours qu'ils ne l'étaient il y a quelques décennies. Malgré cette bonne nouvelle, de nombreux médicaments continueront de se heurter à des obstacles durant le processus de développement.

## RÉFÉRENCES :

1. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2019 Apr 1; 20(2):273-286.
2. Smietana K, Siatkowski M, Møller M. Trends in clinical success rates. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016 Jun;15(6): 379-80.
3. Seok J, Warren HS, Cuenca AG, *et al.* Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2013 Feb 26;110(9):3507-12.
4. Waring MJ, Arrowsmith J, Leach AR, *et al.* An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015 Jul;14(7):475-86.
5. Low LA, Mummery C, Berridge BR, *et al.* Organs-on-chips: into the next decade. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021 May;20(5):345-361.
6. Meyer MN, Gelinas L, Bierer BE, *et al.* An ethics framework for consolidating and prioritizing COVID-19 clinical trials. *Clinical Trials*. 2021 Apr;18(2):226-233.
7. Edwards A. What are the odds of finding a COVID-19 drug from a lab repurposing screen? *Journal of Chemical Information and Modelling*. 2020 Dec 28;60(12):5727-5729.
8. Tummino TA, Rezelj VV, Fischer B, *et al.* Drug-induced phospholipidosis confounds drug repurposing for SARS-CoV-2. *Science*. 2021 Jul 30;373(6554):541-547.
9. Aronsky I, Masoudi-Sobhanezhad Y, Cappuccio A, *et al.* Advances in the computational landscape for repurposed drugs against COVID-19. *Drug Discovery Today*. 2021 Jul 30: S1359-6446(21)00335-4.
10. DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, *et al.* Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2010 Mar;87(3):272-7.

---

## K. D'autres antiviraux en cours de développement pour la COVID-19

Plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous avons présenté des données sur le médicament molnupiravir. Il est probable que ce dernier sera le premier antiviral oral puissant utilisé pour le traitement des cas légers ou modérés de COVID-19. Il se pourrait également que le molnupiravir devienne le premier médicament oral utilisé à titre de prophylaxie post-exposition (PPE). Si cela se produisait, les personnes qui ont été en contact rapproché avec une personne atteinte de COVID-19, notamment en vivant sous le même toit que celle-ci, pourraient se voir prescrire le molnupiravir à l'avenir afin de prévenir l'apparition ou l'aggravation de la COVID-19. Un essai clinique est en cours pour explorer cette possibilité.

## D'autres antiviraux oraux pour combattre le SRAS-CoV-2

Ce qui suit est une description des autres médicaments antiviraux oraux en cours de développement pour le traitement éventuel du SRAS-CoV-2 :

### Paxlovid (PF-07321332)

Cet antiviral est en cours de développement chez Pfizer. Paxlovid est un inhibiteur de la protéase qui agit contre une enzyme du SRAS-CoV-2 appelée protéase principale. Pfizer mène actuellement plusieurs essais cliniques de Paxlovid utilisé en association avec une faible dose d'un médicament plus ancien appelé ritonavir. Ce dernier est ajouté afin de ralentir la dégradation de Paxlovid et/ou de faire augmenter sa concentration dans le corps. Les études en cours sur l'inhibiteur de la protéase de Pfizer évalueront sa capacité de prévenir l'aggravation de la COVID-19 lors du stade précoce de la maladie chez des personnes souffrant d'affections sous-jacentes ou pas. Une analyse préliminaire des données porte à croire que la combinaison Paxlovid + ritonavir est très efficace contre les cas légers ou modérés de COVID-19. Pfizer met également à l'essai cette combinaison chez des personnes partageant le même domicile qu'une personne ayant reçu un diagnostic de COVID-19.

Au début et au milieu des années 1990, le ritonavir a été mis à l'épreuve pour le traitement du VIH. Ce médicament agit en bloquant l'activité d'une enzyme appelée protéase qui est utilisée par le VIH. Même si le ritonavir contribuait à sauver des vies lorsqu'il était utilisé en combinaison avec d'autres traitements chez des personnes vivant avec le VIH, les doses élevées de ce médicament causaient de graves effets secondaires, notamment d'intenses nausées et diarrhées. À la fin des années 1990, des spécialistes des maladies infectieuses ont repositionné le ritonavir afin de l'utiliser pour augmenter les taux sanguins de certains autres médicaments contre le VIH. À cette fin, on avait recours à des doses plus faibles du médicament, ce qui permettait d'améliorer la tolérance chez certaines personnes.

Il importe toutefois de souligner que le ritonavir peut interagir avec de nombreux autres médicaments. Il peut faire augmenter les concentrations d'autres traitements et causer ainsi des effets secondaires ou l'intensification des effets secondaires existants. Dans certains cas, le ritonavir

fait diminuer les taux d'autres médicaments, ce qui augmente le risque d'échec thérapeutique pour ces derniers. Ainsi, si le ritonavir est prescrit à des personnes recevant d'autres médicaments, notamment pour des affections sous-jacentes, il est important de consulter un-e pharmacien-ne.

### EDP-235

Cet antiviral est en cours de développement chez Enanta Pharmaceuticals. EDP-235 agit en entravant l'activité de la protéase principale du SRAS-CoV-2. Ce médicament atteint des concentrations élevées dans les poumons lors des expériences sur des animaux, et il est efficace contre la protéase principale de divers variants du SRAS-CoV-2. On s'attend au lancement d'un essai clinique de phase I au début de 2022.

### S-217622

Cet antiviral est en cours de développement chez Shionogi Pharma. Le composé S-217622 est un inhibiteur de la protéase principale du SRAS-CoV-2 et s'est révélé efficace lors d'expériences sur des animaux. Le S-217622 est à l'étude dans un essai clinique de phase II/III auprès de personnes infectées par le SRAS-CoV-2 qui n'en éprouvent aucun symptôme ou que des symptômes légers. L'intervention consiste en une seule prise quotidienne pendant cinq jours consécutifs.

### Ensovibep (MP0420)

Cet antiviral est en cours de développement chez Molecular Partners en collaboration avec la compagnie pharmaceutique Novartis. L'ensovibep appartient à une classe de composés appelés DARPins (protéines répétées d'ankyrine de synthèse). Les DARPins sont de petites molécules qui peuvent imiter certaines fonctions des anticorps. Comme les DARPins sont beaucoup plus petites, elles peuvent s'étendre de sorte à atteindre davantage de tissus. Molecular Partners a mis au point une DARPIn qui peut s'attacher simultanément à trois parties différentes du SRAS-CoV-2. Cette propriété est utile, car le virus change de structure de temps en temps et fait en sorte que les anticorps ont de la difficulté à s'attaquer au SRAS-CoV-2. Comme l'ensovibep s'attache à trois parties différentes du virus, les équipes de recherche espèrent qu'il sera efficace contre un large éventail de variants du SRAS-CoV-2 et qu'il empêchera plus efficacement l'infection des cellules. Ce médicament fait l'objet de plusieurs essais cliniques, dont une étude de phase II/III.

### **PBI-0451**

Cet antiviral est en cours de développement chez Pardes Biosciences. Le composé PBI-0451 est un inhibiteur de la protéase qui agit contre la protéase principale du SRAS-CoV-2. Une étude randomisée à double insu de phase I, contrôlée contre placebo, est en cours.

### **AT-527 (appelé également RO7496998)**

Cet antiviral est en cours de développement chez Atea Pharmaceuticals en collaboration avec Hoffmann-La Roche. Ce médicament exerce une puissante activité antivirale dans les expériences de laboratoire sur des cellules infectées par le SRAS-CoV-2. Il agit en entravant l'activité d'une enzyme appelée ARN polymérase qui est utilisée par les cellules infectées par le SRAS-CoV-2. Durant une étude de phase II appelée Moonsong, Atea a fait état de résultats décevants lorsque l'AT-527 a été comparé à un placebo chez des personnes atteintes de COVID-19. La plupart des participant-e-s à l'étude Moonsong éprouvaient des symptômes légers et les affections sous-jacentes n'étaient pas nombreuses. Il se pourrait que le médicament soit plus efficace chez des personnes plus malades. Les compagnies Atea et Roche essaient de comprendre les résultats de Moonsong et de déterminer comment elles pourraient s'en servir pour orienter la conception d'un essai clinique de phase III qu'elles ont nommé Morningsky.

### **RÉFÉRENCES :**

1. Halford B. Pfizer unveils its oral SARS-CoV-2 inhibitor. *Chemical and Engineering News*. 7 April 2021.
2. Pfizer. Pfizer starts global phase 2/3 EPIC-PEP study of novel COVID-19 oral antiviral candidate for post-exposure prophylaxis in adults. *Communiqué de presse*. 27 septembre 2021.
3. Pavan M, Bolcato G, Bassani D, *et al.* Supervised Molecular Dynamics (SuMD) Insights into the mechanism of action of SARS-CoV-2 main protease inhibitor PF-07321332. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2021 Dec;36(1):1646-1650.
4. Pfizer. Pfizer's Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk of Hospitalization or Death by 89% in Interim Analysis of Phase 2/3 EPIC-HR Study. *Communiqué de presse*. 5 novembre 2021.
5. Enanta. Enanta Pharmaceuticals presents new data for EDP-235, its lead oral protease inhibitor designed for the treatment of COVID-19, at the ISIRV-WHO Virtual Conference 2021. *Communiqué de presse*. 19 octobre 2021.
6. Shionogi. Notice regarding the initiation of a phase 2/3 clinical trial for a COVID-19 therapeutic agent in Japan. *Communiqué de presse*. 28 septembre 2021.

7. Rothenberger S, Walser M, Malvezzi F, *et al.* Multispecific DARPins therapeutics demonstrate very high potency against SARS-CoV-2 variants in vitro. *Préimpression*. 26 mai 2021.

8. Anonymous. DARPins stack up as anti-COVID-19 agents. *Nature Biotechnology*. 2020 Dec;38(12):1369.

9. Novartis. Novartis and Molecular Partners announce start of EMPATHY clinical trial for ensovibep for the treatment of COVID-19. *Communiqué de presse*. 27 mai 2021.

10. Atea. Atea Pharmaceuticals provides update and topline results for phase 2 MOONSONG Trial evaluating AT-527 in the outpatient setting. *Communiqué de presse*. 19 octobre 2021.

---



### Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

### La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par courriel à [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca).*

### Crédits

**Auteur**

**Révision**

**Traduction**

**Sean Hosein**

**RonniLyn Pustil**

**Alain Boutilier**

© CATIE, vol. 33, n° 5  
décembre 2021

ISSN 2369-9183

Le présent document a été produit grâce à la contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada. Les opinions exprimées ne représentent pas nécessairement celles de l'Agence de la santé publique du Canada.

### Que fait CATIE?

CATIE est la source d'information à jour et impartiale sur le VIH et l'hépatite C au Canada. Notre but est de partager les connaissances, les ressources et l'expertise avec les personnes vivant avec le VIH ou l'hépatite C, les communautés à risque, les fournisseurs de soins de santé et les organismes communautaires afin de diminuer la transmission des virus et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis plus de 20 ans, CATIE travaille à fournir de l'information qui permet aux personnes de faire des choix avisés concernant leur santé et aide les fournisseurs de soins de santé et autres organismes de première ligne à répondre aux besoins de leurs clients.

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet ([www.catie.ca](http://www.catie.ca)), de ressources électroniques et imprimées, de webinaires et d'autre apprentissage en ligne, d'une bibliothèque nationale de référence, de conférences régionales, d'abonnements à des bulletins électroniques et d'une ligne de renseignements sans frais confidentielle.

### Les publications de CATIE

#### TraitementActualités

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à TraitementActualités et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne.

#### Nouvelles CATIE

Nouvelles concises de CATIE sur le VIH et l'hépatite C.

#### Infos hépatite C

Bulletin électronique de CATIE qui paraît régulièrement et met l'accent sur de l'information importante en matière de prévention, traitement et épidémiologie de l'hépatite C.

#### Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

#### Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques écrits par et pour des personnes vivant avec le VIH.

#### Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

#### Communiquez avec nous

Par courrier : [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca)

Via le Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : [www.facebook.com/CATIEInfo](https://www.facebook.com/CATIEInfo);  
[www.twitter.com/CATIEInfo](https://www.twitter.com/CATIEInfo)

par la poste :  
555, rue Richmond Ouest,  
bureau 505, boîte 1104  
Toronto (Ontario) M5V 3B1  
Canada