

Autour des essais cliniques Mpox

Pre Alexandra Calmy

Comment les essais cliniques peuvent-ils répondre à des questions essentielles durant une période d'urgence sanitaire? Une réponse à travers le Mpox, ou variole du singe.

L'oratrice déclare faire partie du groupe de recherche UNITY, parrainé par les HUG.

Emergence d'une épidémie, 2022

- Années 2000: virus endémique en Afrique, sous forme de foyers épidémiques.
- Mai 2022: propagation >75 pays non endémiques, dans des réseaux sexuels denses, surtout chez les HSH (Hommes qui ont des rapports sexuels avec d'autres Hommes)
- 23 juillet 22: OMS déclare l'urgence de santé publique à portée internationale
- 24 juillet 22: CORE protocole pour les études sur les traitements par antiviraux
- août-septembre 22: développement du protocole UNITY

Population cible

Au cours des 6 derniers mois, près de 50% des cas de Mpox signalés concernaient des personnes vivant avec le VIH.

Le VIH non contrôlé est le facteur de risque le mieux documenté pour une forme sévère de la Mpox et les décès. Il est d'ailleurs discuté d'ajouter Mpox à la liste d'infections opportunistes dans le VIH.

Ces patients très immunodéprimés sont d'ailleurs exclus des études en cours, pour éviter qu'ils ne se retrouvent avec un placebo.

Tecovirimat

Reconnu comme le traitement le plus sûr et avancé dans le traitement de la Mpox, il inhibe l'activité de la protéine membranaire VP37, essentielle à l'enveloppe virale.

Il s'administre en deux prises par jour, accompagné d'un repas.

Il est approuvé en 2018 par la FDA puis par l'EMA pour le traitement de la variole, puis plus tard pour celui du Mpox et de la vaccine.

6 études randomisées de phase trois testent le tecovirimat contre placebo dès 2022.

Nom	UNITY	STOMP	PALM007
Population	Symptomatique, >14 ans	Symptomatique <14j, tout âge	confirmé par laboratoire, tout âge
Pays	Suisse, Argentine, Brésil	USA	RDC
Souche	2b	2b	1
Issue 1aire	Temps à la résolution complète de la lésion	Temps à la résolution de la lésion active	Temps à la résolution de la lésion
Issues 2aire	Hospitalisation, clairance virale, délai de résolution, douleur	Douleur, clairance virale, guérison complète	clairance virale, mortalité, durée, sévérité des symptômes.

PALM007 est la seule à avoir terminé le recrutement (n = 597), dans une population d'enfants et d'adolescents. Elle présentait ses résultats il y a un peu plus d'un mois à l'IDWEEK (LA).

Elle se passe sur deux sites: l'un, Kole, est endémique depuis 2002, alors que l'autre, Tunda, vivait sa première épidémie

- P: 70% de sa population a moins de 18 ans, et cumule en moy 500 lésions (sévère).
- Tecovirimat + traitement standard vs placebo + traitement standard
- Issue primaire: efficacité clinique → délai de résolution des lésions

Résultat: Aucune différence entre les deux groupes dans le délai de résolution.

Cependant, les analyses de sous-groupe sont intéressantes:

Sur le site de Kole, la charge lésionnelle est plus basse dans le groupe intervention, il y a donc une asymétrie de randomisation.. Il pourrait aussi y avoir une différence dans les souches virales ou dans l'absorption du médicament entre les deux sites.

Le parrain Américain de l'étude publie [cet article](#) pour conclure qu'il est sûr mais inefficace sur l'amélioration du délai de résolution des lésions.

Que faire lorsque la première étude, qui est bien conduite, montre un résultat négatif?

Trois options sont possibles: arrêter l'étude, joindre les deux études pour plus de puissance, changer l'intervention (autre molécule ou combinaison, augmenter la dose...)

Deux molécules pourraient servir d'alternative. Le Cidofovir inhibe la synthèse d'ADN, est très efficace mais très toxique chez les primates et sans données chez l'homme. Sa prodogue, le Brincidofovir, a une meilleure tolérance, et est validé aux USA pour la variole

Finalement, les deux études ont décidé de continuer comme avant, car il ne leur reste qu'une centaine de patients à recruter.

Rôle des essais cliniques pour le contrôle d'une urgence sanitaire - défis et perspectives

Disponibilité: Tecovirimat uniquement disponible à travers les études susmentionnées.

Nature évolutive de l'épidémie: les épidémies brèves et géographiquement dispersées compliquent une recherche clinique efficace et opportune..

Méthodologie: doit être agile et adaptative, comme dans l'apparition de la souche 2b.

Collaborations internationales: Collaborations par analyses conjointes ou méta-analyse des données individuelles, ce qu'UNITY et STOMP vont mettre en place.

A ce jour, aucun traitement antiviral disposant d'un haut niveau de preuve n'est disponible pour traiter la Mpox, une maladie longtemps négligée jusqu'à son émergence internationale en 2022.

Il manque encore, malgré les leçons du covid19, un environnement communautaire, financier et réglementaire propice à une recherche clinique agile, intégrée et collaborative, capable de répondre efficacement aux attentes de santé publique dans la gestion des épidémies...



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch