FAITS EN BREF

LE TIXAGÉVIMAB/CILGAVIMAB (EVUSHELD) CHEZ LES PATIENTS AYANT REÇU UNE TRANSPLANTATION :

RECHERCHES EN COURS ET DIRECTIVES PROVINCIALES

The Canadian **DONATION** and **TRANSPLANTATION** Research Program
Programme de recherche en **DON** et **TRANSPLANTATION** du Canada

Mise à jour : janvier 2023

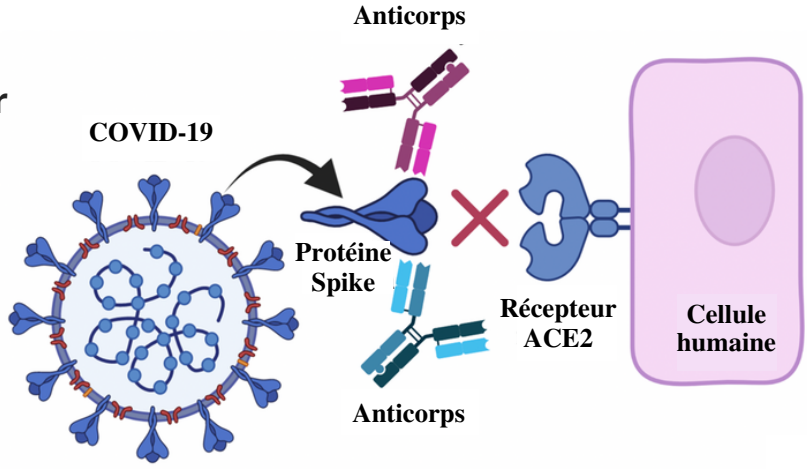
QUEL EST LE PRINCIPE DES ANTICORPS MONOCLONAUX ET COMMENT PEUVENT-ILS ÊTRE UTILISÉS COMME MÉDICAMENT ?

Les anticorps monoclonaux sont des protéines synthétiques qui agissent comme les anticorps naturels produits par notre système immunitaire. Administrés comme médicaments, les anticorps monoclonaux soutiennent le système immunitaire dans sa lutte contre les cellules ou agents pathogènes tels que le cancer, les bactéries et les virus [1 et 2].

QU'EST-CE QUE LE TIXAGÉVIMAB/CILGAVIMAB (EVUSHELD) ET COMMENT AGIT-IL ?

Les études actuelles ont démontré que les personnes ayant reçu une transplantation, si on les compare à la population en général, développent une faible défense immunitaire contre la COVID-19, et ce malgré les vaccinations répétées [3, 4, 5, 6, 7 et 8]. Utilisée pour assurer une protection additionnelle contre la COVID-19, la combinaison du tixagévimab et du cilgavimab (sous la marque de commerce Evusheld) est un traitement par anticorps monoclonaux appouvé pour usage au Canada. Evusheld peut être administré avant l'exposition au virus à titre préventif ou pour traiter la forme légère ou modérée de la COVID-19 [9]. Les deux anticorps monoclonaux qui composent Evusheld (le tixagévimab et le cilgavimab) ciblent la protéine de spicule (ou protéine S) à la surface du SRAS-CoV-2. Cette protéine est en quelque sorte la clé qui permet au virus de pénétrer et d'infecter les cellules humaines. Le tixagévimab et le cilgavimab s'attachent à la protéine S à deux endroits différents, se chevauchant sur la partie de la protéine qui permet au virus de s'accrocher aux cellules. En se fixant au virus, la combinaison tixagévimab/cilgavimab l'empêche de se lier aux cellules humaines, prévenant par le fait même la maladie [10]. Evusheld est approuvé par Santé Canada pour usage chez les adultes et les enfants (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg) et qui sont immunovulnérables, c'est-à-dire que leur système immunitaire est affaibli [9].

Traitement combiné par anticorps monoclonaux
(anticorps multiples)



QUELLES PREUVES AVONS-NOUS QU'EVUSHELD PEUT PRÉVENIR ET TRAITER LA COVID-19 ?

L'étude PROVENT, dont les résultats ont été publiés en juin 2022 [11], porte sur l'efficacité d'Evusheld de prévenir les symptômes de la COVID-19 chez les adultes présentant un risque élevé d'exposition au virus, d'éprouver de graves symptômes de la maladie, ou les deux. Cette étude randomisée contrôlée a été menée auprès de 3810 patients peu susceptibles de répondre adéquatement à la vaccination contre la COVID-19 (parmi ces participants, 172 prenaient des médicaments immunosuppresseurs). Chez les patients immunosupprimés, Evusheld a réduit de 83,4 % le risque de contracter la COVID-19 six mois après l'avoir reçu. Les patients qui ont contracté la COVID-19 durant l'étude ont été infectés par les variants Alpha, Bêta et Delta.

L'étude TACKLE, publiée en octobre 2022 [12], visait à évaluer l'efficacité d'Evusheld comme traitement précoce de la COVID-19 chez les adultes non vaccinés présentant des symptômes légers à modérés. L'essai contrôlé randomisé a été réalisé chez 910 participants, dont la plupart présentaient un risque élevé de progression vers une forme grave de la COVID-19. Parmi eux, 45 patients étaient immunovulnérables. Aucune analyse spécifique n'a été menée pour déterminer l'efficacité et l'innocuité d'Evusheld chez ces 45 patients dont le système immunitaire était affaibli. Seuls 4% des participants traités à l'Evusheld ont développé des symptômes graves de la COVID-19 ou sont décédés des suites de la maladie, par rapport à 9% des participants du groupe ayant reçu le placebo. Ainsi, les participants qui ont reçu l'Evusheld risquaient environ deux fois moins de développer des symptômes graves de la COVID-19, par rapport à ceux qui ont reçu le placebo. Les patients infectés l'ont été par les variants B.1.1.7 Alpha (le plus courant), Gamma, Delta, Lambda, Mu et Bêta.

Étude PROVENT

3810

PATIENTS TOTAL À L'ÉTUDE

172

PATIENTS IMMUNOSUPPRIMÉS

↓ 83%

RÉDUCTION DU RISQUE D'INFECTION POUR LES PATIENTS IMMUNOSUPPRIMÉS

Étude TACKLE

910

PATIENTS TOTAL À L'ÉTUDE

45

PATIENTS IMMUNOVULNÉRABLES

↓ 51%

RÉDUCTION DU RISQUE DE MALADIE GRAVE OU DE DÉCÈS POUR TOUS LES PATIENTS

CONTRE QUELS VARIANTS EVUSHELD EST-IL EFFICACE ? COMMENT LE SAVONS-NOUS ?

Les chercheurs font appel au processus de neutralisation par les anticorps (anticorps neutralisants) pour déterminer si les traitements par anticorps sont efficaces pour contrer les nouveaux variants. Cette neutralisation se produit quand un anticorps se lie à une protéine d'un virus, empêchant ce dernier d'infecter une cellule, de se répliquer et de causer la maladie. Les façons de se fixer au virus pour empêcher l'infection diffèrent en fonction du type d'anticorps. [13].

Les chercheurs peuvent analyser en laboratoire ce processus de neutralisation par les anticorps. Afin de déterminer si des anticorps peuvent neutraliser différents variants du virus causant la COVID-19, les chercheurs combinent des anticorps, des cellules humaines et des particules pseudo-virales qui imitent les protéines de spicules de différents variants du SRAS-CoV-2 en circulation. On peut ainsi déterminer si l'anticorps réussit à prévenir l'infection des cellules humaines.

La neutralisation en laboratoire a démontré que le tixagévimab et le cilgavimab ont tous deux une action neutralisante réduite contre les variants Omicron BA.1, BA.1.1, BA.2.75, BA.4/BA.5, et BA.4.6. Le tixagévimab est moins efficace pour contrer BA.2, BA.2.12.1 et BA.3, tandis que le cilgavimab demeure efficace contre ces variants [14]. La combinaison tixagévimab/cilgavimab est beaucoup moins efficace pour BA.2.75.2 et BQ1.1. [22]

Bien qu'une neutralisation réduite des nouveaux variants ait pu être observée en laboratoire, il est difficile de prédire dans quelle mesure ces résultats représentent ce qui se produit dans la réalité, c'est-à-dire lorsqu'un anticorps rencontre le virus chez une personne immunovulnérable. Pour vérifier l'efficacité « dans le monde réel » des thérapies par anticorps, les chercheurs peuvent tester la neutralisation chez des animaux tels que les souris, tout en utilisant des données probantes provenant de patients.

Dans une étude utilisant des souris comme modèle animal, Evusheld a tout de même prouvé son efficacité pour réduire l'infection pulmonaire par les variants BA.1, BA.1.1 et BA.2 [15]. Chez l'humain, les études ont démontré également des taux réduits d'infection et de maladie grave chez les personnes immunovulnérables qui avaient reçu Evusheld alors que les variants Omicron étaient prédominants [16 et 17].

La dose administrée influence également l'efficacité du traitement par anticorps contre différents variants. Les résultats actuels indiquent qu'une dose de 300 mg d'Evusheld est moins efficace pour neutraliser Omicron que les variants précédents [14, 18, et 19]. Dans des études du monde réel, les chercheurs ont analysé la différence entre la dose initiale de 300 mg et une dose plus élevée (600 mg) d'Evusheld, dans l'espoir de constater une protection accrue contre la COVID-19, l'hypothèse étant qu'une dose plus élevée pourrait compenser le fait que l'anticorps neutralise moins bien certains nouveaux variants. Une récente étude a démontré que les greffés vaccinés qui avaient reçu la dose de 600 mg ont développé un moins grand nombre d'infections subséquentes que ceux qui avaient reçu la dose de 300 mg [20].

En résumé, les recherches actuelles démontrent qu'Evusheld peut assurer une protection contre la COVID-19 grave, pour certains variants, tant dans l'ensemble de la population que chez les patients immunovulnérables. Toutefois, le risque d'une infection subséquente persiste. Le niveau de protection que procure ce médicament contre les variants émergents n'est pas bien compris et dépend de la dose administrée.

EVUSHELD EST-IL UTILISÉ CHEZ LES ENFANTS ?

Santé Canada a autorisé l'utilisation d'Evusheld chez les enfants de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, s'appuyant sur des prédictions quant à la capacité du corps humain d'assimiler le médicament. Aucune étude publiée jusqu'à présent n'a évalué l'innocuité et l'efficacité d'Evusheld chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

EVUSHELD A-T-IL DES EFFETS CARDIOVASCULAIRES INDISÉRABLES?

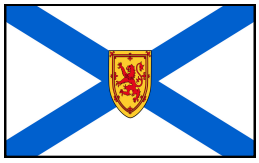
Dans l'étude PROVENT, des infarctus du myocarde et des défaillances cardiaques ont été rapportés chez 0,7% des patients ayant reçu Evusheld et 0,3% chez ceux ayant reçu le placebo. Certaines provinces ont tenu compte de ce risque dans leurs lignes directrices sur l'admissibilité, excluant par exemple les personnes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou des antécédents de maladie cardiovasculaire. Une nouvelle étude n'a signalé aucun risque cardiovasculaire additionnel [21].

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ À EVUSHELD POUR LES PATIENTS GREFFÉS

11 JANVIER 2023

Ce qui suit est un survol des lignes directrices provinciales accessibles au public concernant l'admissibilité des patients greffés. Ces lignes directrices sont sujettes à changement.

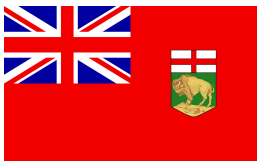
Les liens qui suivent les recommandations des prochains paragraphes mènent à des pages affichant la date de publication de la plus récente mise à jour.



NOUVELLE-ÉCOSSE

Evusheld peut être envisagé pour les personnes grandement immunovulnérables de 12 ans et plus, qui n'ont pas reçu de diagnostic de maladie cardiovasculaire, et qui ont reçu leur plus récent vaccin contre la COVID-19 depuis au moins 14 jours.

EN SAVOIR PLUS



MANITOBA

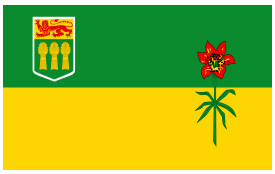
Evusheld est offert en quantité limitée à titre préventif à la population des patients de 12 ans et plus dont le système immunitaire est affaibli. Les personnes présentant une maladie cardiovasculaire sont exclues.

EN SAVOIR PLUS

NOUVEAU-BRUNSWICK

Evusheld est destiné aux personnes de 18 ans et plus dont le système immunitaire est gravement affaibli, quel que soit leur statut vaccinal. Evusheld est déconseillé aux personnes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

EN SAVOIR PLUS



SASKATCHEWAN

En Saskatchewan, l'admissibilité à Evusheld est déterminée au cas par cas. Les personnes admissibles doivent répondre aux trois critères suivants : avoir un système immunitaire gravement affaibli, présenter des facteurs de risque supplémentaires corrélés avec un risque extrêmement élevé de graves complications à la COVID-19, ne pas être atteint d'une maladie cardiovasculaire. Les personnes vaccinées sont admissibles si leur plus récente dose de vaccin contre la COVID-19 remonte à au moins 14 jours.

EN SAVOIR PLUS

QUÉBEC

Depuis décembre 2022, Evusheld n'est plus proposé à aucun patient, sur la base des sous-variants actuels d'Omicron circulant au Québec (BQ.1, BQ1.1, BF.7).

EN SAVOIR PLUS

COLOMBIE-BRITANNIQUE

Actuellement, Evusheld n'est pas recommandé dans cette province, même pour les personnes ayant un système immunitaire gravement affaibli. En novembre 2022, le *BC COVID Therapeutics Committee* a révisé ses directives concernant Evusheld pour tenir compte de la prévalence des variants en circulation dans la province (Consultez la section "Contre quels variants Evusheld est-il efficace ?" ci-dessus.)

EN SAVOIR PLUS

En janvier 2023, les provinces **Terre-Neuve-et-Labrador** et l'**Île-du-Prince-Édouard**, de même que les **Territoires du Nord-Ouest**, le **Yukon** et le **Nunavut** n'avaient pas encore publié de directives ou de critères d'admissibilité concernant l'administration d'Evusheld.

ONTARIO

Depuis décembre 2022, l'Ontario ne recommande Evusheld pour la prévention ou le traitement d'aucun patient. Ceci est dû à la prévalence de nouveaux variants COVID-19 (BA 4.6, BF.7, BQ.1 et BQ.1.1). Consultez la section "Contre quels variants Evusheld est-il efficace ?" ci-dessus.

EN SAVOIR PLUS

ALBERTA

Les personnes greffées admissibles à Evusheld doivent avoir 12 ans et plus et avoir reçu leur plus récente dose de vaccin contre la COVID-19 depuis au moins 14 jours. Cela inclut les greffés pulmonaires, les personnes ayant reçu au cours des 6 derniers mois un traitement de déplétion par lymphocytes B ou T, ou encore belatecept dans les 6 derniers mois, les receveurs d'organes solides dont la transplantation remonte aux 6 derniers mois ainsi qu'aux personnes greffées de 60 ans et plus. Les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches ou celles qui ont reçu au cours des 12 derniers mois un traitement par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) sont également admissibles.

EN SAVOIR PLUS

RÉFÉRENCES

[1] https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/in-depth/monoclonal-antibody/art-20047808

[2] https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776307

[3] https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2111462

[4] https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00372-8/fulltext

[5] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36326920/

[6] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347934/

[7] https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01300-9

[8] https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784061

[9] https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/evusheld-pm-en.pdf

[10] https://www.nature.com/articles/s41564-021-00972-2

[11] https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116620

[12] https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00180-1/fulltext#sec1

[13]https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1991280/#:~:text=Antibody%20neutralization%20is%20defined%20as,in%20the%20viral%20infection%20cycle

[14] https://www.fda.gov/media/154701/download

[15] https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.03.17.484787v1

[16] https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciac625/6651663

[17] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35926762/

[18] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9297679/

[19] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9126611/

[20] https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajt.17128

[21] https://doi.org/10.1093/cid/ciac894

[22] https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00733-2

REMERCIEMENTS

Ce document a été produit par Demitra Yotis, Stéphanie Larivière, Manuel Escoto, Katie Bain, Patricia Gongal et l'équipe du Programme de recherche en don et transplantation du Canada (PRDTC). La révision éditoriale a été effectuée par Jean-Simon Desgagnés et Sacha De Serres.

Cette ressource a été rendue possible grâce au soutien financier d'AstraZeneca Canada Inc.