

Note d'information et protocole d'utilisation pour les professionnels de santé concernant le traitement par tecovirimat d'une personne infectée par le Monkeypox virus

Tecovirimat (TPOXX)

29 juin 2022

1. Introduction

Des cas confirmés d'infection par le virus Monkeypox sans lien direct avec un voyage en Afrique Centrale ou de l'Ouest (zone endémique) ou avec des personnes de retour de zone endémique ont été signalés en Europe et à l'international. En France, les premiers cas d'infection par le virus Monkeypox ont été confirmés. A ce jour, en Europe, ces cas sont survenus principalement, mais pas uniquement, chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), sans lien direct avec des personnes de retour de zone endémique.

L'infection à Monkeypox est une zoonose virale. Cette maladie est habituellement transmise à l'humain dans les zones forestières d'Afrique centrale et de l'Ouest par des rongeurs sauvages ou des primates, mais la transmission interhumaine a été décrite en Afrique centrale en particulier au sein du foyer familial ou en milieu de soins. Le virus Monkeypox peut être transmis par contact direct avec les lésions cutanées ou les muqueuses d'une personne malade, ainsi que par les gouttelettes (salive, éternuements, postillons...). Il est également possible de se contaminer au contact de l'environnement du malade (litière, vêtements, vaisselle, linge de bain...).

L'infection par le virus Monkeypox n'est pas connue comme une infection sexuellement transmissible (IST), mais le contact direct avec une peau ou des muqueuses lésées durant un rapport sexuel facilite la transmission. Bien que les cas d'infection à Monkeypox virus soient cliniquement moins sévères que ceux dus à la variole (Smallpox virus), certains symptômes sont partagés (fièvre et éruption cutanée pouvant atteindre les muqueuses).

Suite à l'apparition des cas d'infections au virus Monkeypox, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a émis le 24 mai 2022 un avis relatif à la conduite à tenir autour d'un cas suspect, probable ou confirmé d'infection¹. Ces recommandations ont été complétées par l'avis du 09 juin 2022 relatif à la conduite à tenir pour les personnes à risque de forme grave d'infection à Monkeypox virus².

Dans la situation où un traitement est à envisager (après discussion collégiale, en fonction de la symptomatologie, des complications et du terrain du patient), le tecovirimat serait le traitement à utiliser en première intention.

¹ [Conduite à tenir autour d'un cas suspect, probable ou confirmé d'infection à Monkeypox virus](#)

² Conduite à tenir pour les personnes à risque de forme grave d'infection à [Monkeypox virus](#)

L'ANSM présente dans cette note aux professionnels de santé, les informations à ce jour disponibles sur le tecovirimat, notamment en termes d'efficacité et de sécurité.

Un document d'information sur ce traitement devra être remis au patient à traiter.

2. Informations sur le tecovirimat

Le tecovirimat est un antiviral inhibant l'activité de la protéine VP37 des orthopoxvirus, qui est codée par un gène hautement conservé chez tous les membres du genre orthopoxvirus, empêchant ainsi la formation de virions enveloppés compétents pour la sortie de la cellule.

Le tecovirimat a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne (AMM) sous circonstances exceptionnelles le 6 janvier 2022³ dans le traitement des infections à virus Smallpox, Monkeypox et Cowpox chez les adultes et les enfants pesant au moins 13 kg. Il est également indiqué dans le traitement des complications dues à la réplication du virus de la vaccine après la vaccination antivariolique.

Au regard de ses indications, ciblant des infections rares, on dispose de peu de données cliniques sur le tecovirimat. Des données complémentaires sur les bénéfices et les risques du tecovirimat seront analysées à partir d'études observationnelles menées chez les personnes qui recevront le traitement.

Le tecovirimat est actuellement disponible sous forme de gélules à 200 mg et sera réservé à ce stade aux établissements de santé ou centres prenant en charge des patients infectés par le Monkeypox virus. A noter qu'une forme injectable par voie IV dispose d'une AMM aux Etats-Unis, mais cette formulation n'est pas disponible actuellement sur le territoire national.

Posologie

La posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant varie en fonction du poids : 200 mg/12h pour les patients de 13 kg à moins de 25 kg ; 400 mg/12h pour les patients de 25 kg à moins de 40 kg ; 600 mg/12h pour les patients de 40 kg et plus. La durée de traitement recommandée est de 14 jours, à débiter le plus tôt possible après le diagnostic.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Les gélules de tecovirimat doivent être prises dans les 30 minutes suivant un repas à teneur modérée à élevée en lipides. Pour les patients qui ne peuvent pas avaler les gélules de tecovirimat, celles-ci peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé avec environ 30 ml de liquide (lait par exemple) ou d'aliment semi-solide (yaourt par exemple) et ingéré dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas.

Conditions de stockage et conservation

Les gélules de tecovirimat doivent être conservées à l'abri de la lumière à une température ne dépassant pas 25 °C.

Fabricant

SIGA Technologies.

A ce stade, seuls les conditionnements américains sont disponibles, sous le nom de TPOXX. Le RCP et la notice en français sont disponibles sur la base de données publique des médicaments⁴ et sur le site de l'agence européenne du médicament⁵.

3. Données précliniques

Les données d'efficacité sont issues d'études animales réalisées chez des macaques cynomolgus infectés par le virus Monkeypox. Ces études ont montré que le traitement par tecovirimat administré

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>

⁴ <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecovirimat-siga-epar-product-information_fr.pdf

pendant 14 jours a permis une amélioration statistiquement significative de la survie par rapport à l'administration d'un placebo. A noter toutefois qu'une instauration tardive du traitement (au-delà de 5 jours après l'infection) ne montre pas d'amélioration statistiquement significative du taux de survie par rapport au placebo.

La dose et le schéma posologique chez l'humain ont ensuite été sélectionnés après modélisation pharmacocinétique, afin d'obtenir des expositions supérieures à celles jugées efficaces dans les modèles animaux. La concentration minimale (Cmin) et l'aire sous la courbe (ASC) sont les paramètres pharmacocinétiques les plus prédictifs de l'efficacité du tecovirimat.

Le tecovirimat présente une barrière à la résistance relativement faible, et certaines substitutions d'acides aminés dans la protéine VP37 cible peuvent conférer des diminutions importantes de l'activité antivirale du médicament.

4. Données cliniques

Données d'efficacité

Il n'existe pas actuellement de données d'efficacité chez l'humain issues d'essais cliniques, en raison de la rareté de la maladie.

Données de tolérance

Dans les essais cliniques réalisés chez des sujets volontaires sains, les principaux effets indésirables observés étaient des céphalées et des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales). Aucun effet indésirable grave considéré lié au traitement par tecovirimat n'a été signalé.

Données pharmacocinétiques

Les concentrations plasmatiques maximales du tecovirimat sont atteintes 4 à 6 heures après une administration orale avec des aliments. Par rapport à l'administration à jeun, l'exposition (ASC) du tecovirimat est augmentée de 39 % après administration avec un repas modérément calorique et à teneur modérée en lipides.

Le tecovirimat est principalement éliminé par voie rénale sous forme glucuroconjugué. La demi-vie d'élimination plasmatique du tecovirimat est estimée à environ 19 heures.

Il n'est pas attendu d'impact cliniquement significatif de l'âge, du sexe ou du groupe ethnique sur la pharmacocinétique du tecovirimat. Chez les personnes présentant une insuffisance rénale ou hépatique, il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du tecovirimat. Cependant, il est possible que les concentrations du médicament libre et du métabolite soient plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

5. Contre-indication

Le tecovirimat est contre-indiqué en cas d'antécédent d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf. RCP du tecovirimat section 6.1 pour la liste des excipients⁴).

6. Mises en garde et précautions d'emploi

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de répaglinide et de tecovirimat peut provoquer une hypoglycémie légère à modérée. La glycémie et l'apparition de symptômes d'hypoglycémie doivent être surveillées en cas d'administration du tecovirimat avec le répaglinide.

L'administration concomitante de midazolam et de tecovirimat peut diminuer l'efficacité du midazolam (voir rubrique 4.5). L'efficacité du midazolam doit être surveillée en cas d'administration avec le tecovirimat.

7. Populations particulières

Population pédiatrique : aucune posologie de tecovirimat ne peut être recommandée chez les enfants pesant moins de 13 kg.

Personnes immunodéprimées : la sécurité et l'efficacité du tecovirimat n'ont pas été évaluées chez les personnes immunodéprimées. En revanche, les études sur modèles animaux indiquent que l'efficacité du tecovirimat peut être diminuée chez des sujets immunodéprimés.

Personnes présentant une insuffisance rénale ou hépatique : le tecovirimat doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère en raison des données cliniques limitées dans cette population et des concentrations attendues plus élevées du médicament libre et des métabolites.

Femmes enceintes/allaitantes et fertilité chez l'homme : Le tecovirimat n'est pas recommandé pendant la grossesse. Il n'existe pas de données sur l'utilisation du tecovirimat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction.

Les études animales ont mis en évidence un passage du tecovirimat dans le lait maternel. Par précaution pour le nourrisson, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le tecovirimat.

Les effets du tecovirimat sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Chez la souris mâle, le tecovirimat a entraîné une diminution de la fertilité due à une toxicité testiculaire.

8. Interactions médicamenteuses

Le tecovirimat est un substrat des UGT1A1, 1A3 et 1A4. L'administration concomitante de tecovirimat et d'inhibiteurs ou inducteurs puissants de ces UGT ne devrait pas avoir d'effet cliniquement important sur les expositions du tecovirimat.

Le tecovirimat et son métabolite M4 sont des inducteurs des enzymes CYP3A et CYP2B6 du cytochrome P450. Le tecovirimat est également un inhibiteur faible des CYP2C8 et CYP2C19. Sur la base d'études cliniques, l'administration concomitante de répaglinide et de tecovirimat peut provoquer une hypoglycémie. L'administration concomitante de midazolam et de tecovirimat peut diminuer l'efficacité du midazolam.


Un risque de diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, maraviroc, rilpivirine, darunavir, tacrolimus, atorvastatine et inhibiteurs de PDE-5, ainsi qu'un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de voriconazole et des inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole, rabéprazole), ne peuvent être exclus. Leur association avec le tecovirimat doit être utilisée avec précaution.

Aucune étude d'interaction sur l'administration concomitante de tecovirimat avec des immunoglobulines (dont le VIG) ou des vaccins (dont Imvanex) n'a été réalisée chez l'humain. Certaines études effectuées chez l'animal ont indiqué que l'administration simultanée de tecovirimat et d'un vaccin antivariolique à virus vivant (virus de la vaccine) peut diminuer la réponse immunitaire au vaccin.

9. Dispositif de suivi des effets indésirables

Un dispositif de surveillance renforcée des effets indésirables immédiats et retardés est mis en place par l'ANSM.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.



Pour plus d'informations sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.