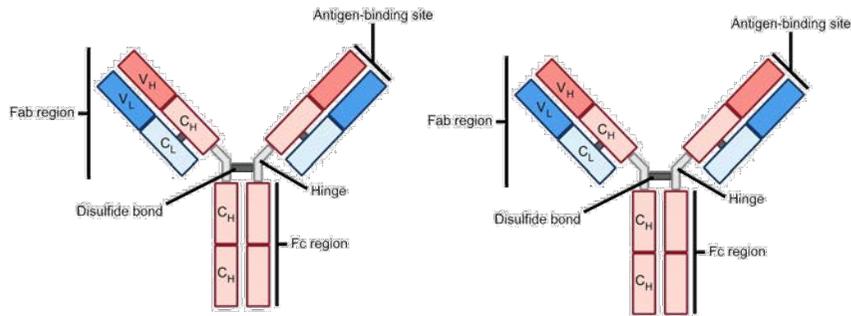


Traitements

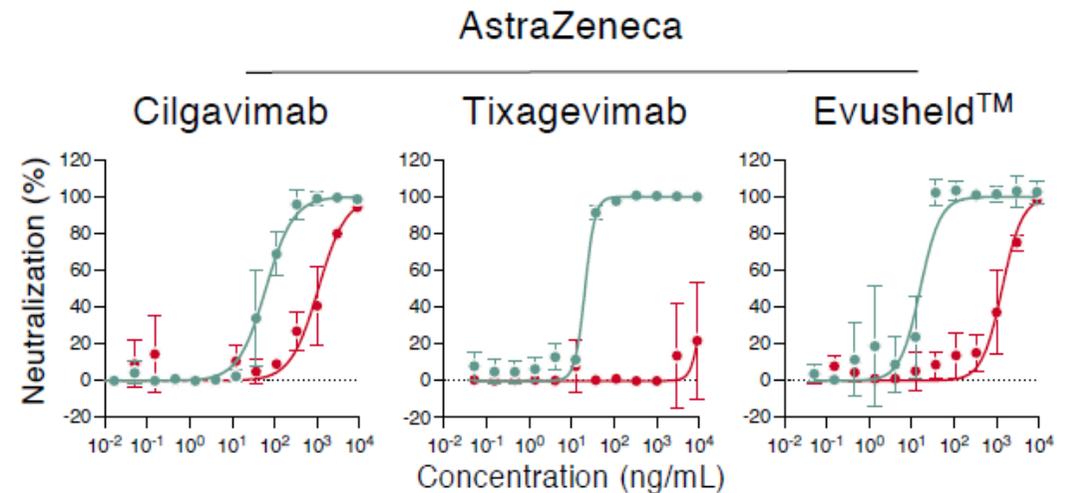
Anticorps monoclonaux: Conservation activité partielle contre Omicron

Evusheld[®]: 2 Ac monoclonaux (epitopes distincts du RBD)



● Variant Delta
● Variant Omicron

- Prolongation de la $\frac{1}{2}$ vie (au moins 6 mois) par substitution d'acides aminés dans la région Fc (mutant YTE: M252Y/S254T/T256E)
- $\frac{1}{2}$ vie et concentration minimale contre omicron non finalisée
- Prophylaxie Pré-Exposition

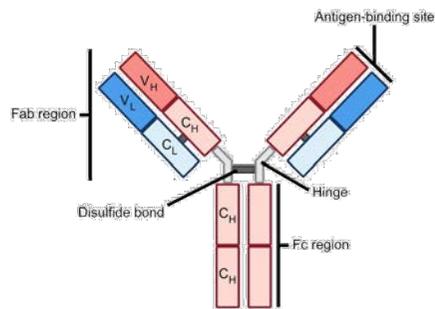


Planas et al, Nature 2021, in press
Autran B., Communication ANRS 2022

Anticorps monoclonaux: Conservation activité totale contre Omicron

Xevudy®:

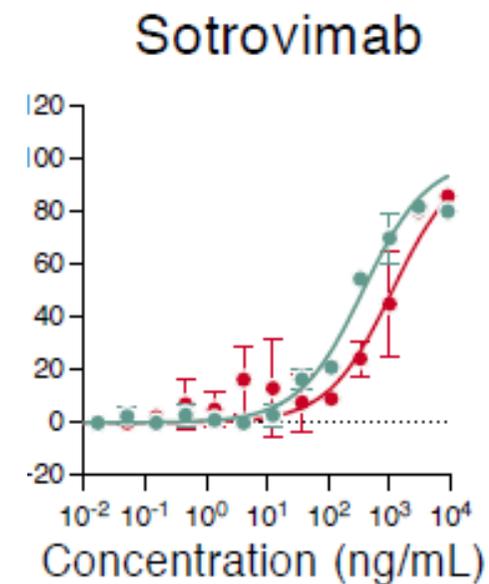
- 1 Ac monoclonal (IV)
- Epitope hautement conservé du RBD (99,8% de conservation)
- Actif sur tous les VOC



- Prolongation de la $\frac{1}{2}$ vie (3- 6 mois) par substitution d'acides aminés dans la région Fc (mutant LS: M428L/N434S)
- Activité double:
 - Neutralisante
 - Effectrice: cytotoxicité ADCC
- Traitement curatif en milieu hospitalier
- 83% d'efficacité sur hospitalisation et décès

GlaxoSmithKline

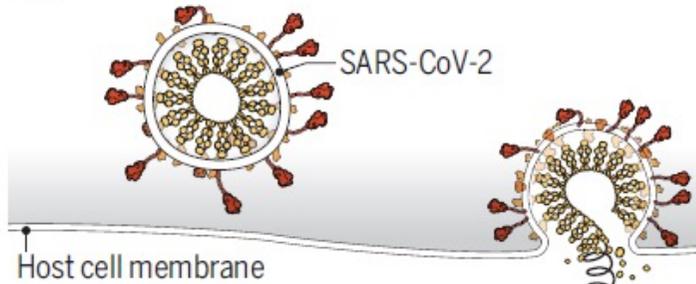
- Variant Delta
- Variant Omicron



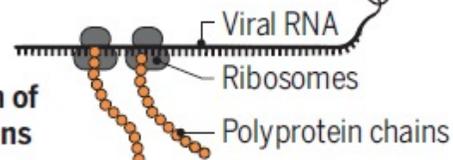
Planas et al, Nature 2021, in press
Autran B., Communication ANRS 2022
Gupta et al, NEJM 2021

Antiviraux (Voie orale)

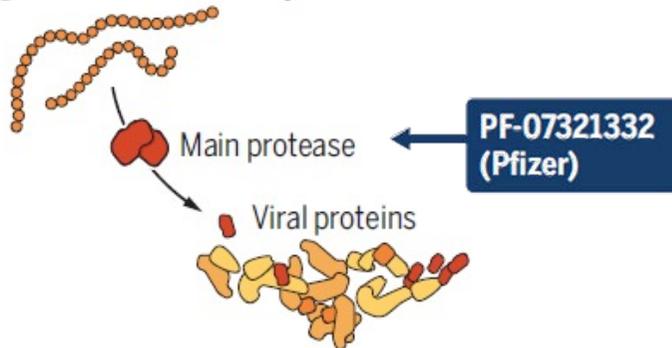
1 Attachment and entry



2 Translation of viral proteins

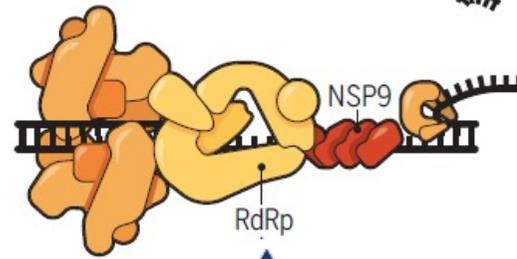


3 Proteolysis



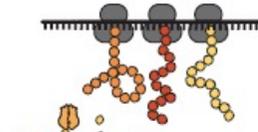
4 RNA replication

Replication transcription complex

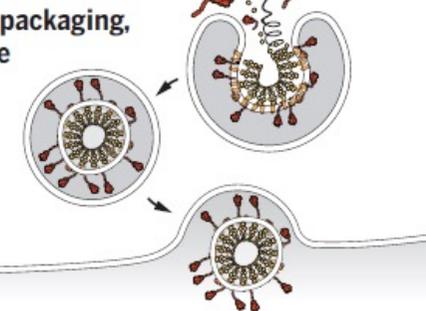


molnupiravir (Merck)

5 Transcription and translation of structural and accessory proteins



6 Assembly, packaging, and release

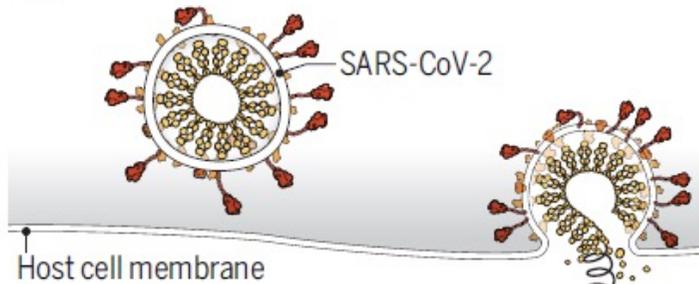


Couzin-Frankel, Science 2021

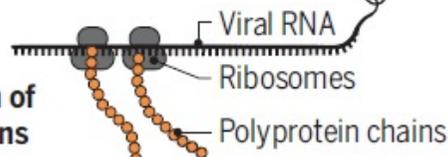


Antiviraux (Voie orale)

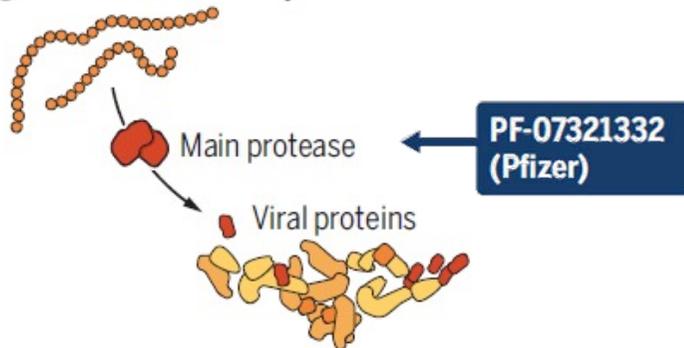
1 Attachment and entry



2 Translation of viral proteins



3 Proteolysis



| Patients | PF-07321332 (n=607) | Placebo (n=612) |
|----------------|---------------------|-----------------|
| COVID Positifs | 6 (1%) | 41 (6,7%) |
| Décès | 0 | 10 |

Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte pendant les 5 jours du traitement par le nirmatrelvir boosté par le ritonavir (Paxlovid) et pendant au moins 3 à 5 jours après la fin du traitement, et potentiellement plus longtemps si le nirmatrelvir boosté par le ritonavir (Paxlovid) est administré avec un médicament concomitant qui a une longue demi-vie. (EMA, Dec 2021)

Couzin-Frankel, Science 2021

Contre-indications du Paxlovid

- Avec les médicaments **qui dépendent fortement du CYP3A pour leur clairance et pour lesquels des concentrations élevées sont associées à des effets graves** et/ou mettant en jeu le pronostic vital
 - Antagoniste des alpha1-adrénocepteurs : alfuzosine.
 - Analgésiques : péthidine, piroxicam, propoxyphène.
 - Antiangineux : ranolazine- Antiarythmique : amiodarone, dronedarone, flécaïnide, propafénone, quinidine
 - Anti-goutte : colchicine
 - Antipsychotiques : lurasidone, pimozide, clozapine.
 - Dérivés de l'ergot : dihydroergotamine, ergotamine, méthylergonovine.
 - Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine.
 - Inhibiteur de la PDE5 : sildénafil (Revatio®) en cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).
 - Sédatifs/hypnotiques : triazolam, midazolam oral.
- Avec les **médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A**, Lorsqu'ils sont significativement réduits, nirmatrelvir ou ritonavir peuvent être associées à un **risque de perte de réponse virologique et à une éventuelle résistance.**
- **PAXLOVID ne peut pas être commencé immédiatement après l'arrêt de l'un des médicaments suivants en raison de l'effet retardé** de l'inducteur du CYP3A récemment arrêté.
 - Médicaments anticancéreux : apalutamide
 - Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne.
 - Antimycobactériens : rifampine
 - Produits à base de plantes : Millepertuis (hypericum perforatum)

Messages à retenir...

- Le SARS-CoV-2 a subi une dérive antigénique importante: **Omicron**
- Les **mutations** sont responsables de l'**échappement** immunitaire et du **changement** de **tropisme** cellulaire d'Omicron
- Le titre des **anticorps anti-SARS-CoV-2** diminue avec le temps et est **impacté par les variants**
- Le **boost augmente** leur titres et améliore leur affinité et cross-neutralisation
- La **réponse T n'est pas impactée** par les variants et protège contre la gravité
- Nouveaux anticorps monoclonaux efficaces sur omicron
- Le paxlovid administré précocement présente une alternative prometteuse mais attention aux interactions médicamenteuses