



Le traitement des infections graves à mpox avec le técovirimat : une série de cas

Koray K Demir¹, Michaël Desjardins^{1,2,3}, Claude Fortin^{1,2}, Simon Grandjean-Lapierre^{1,2,3}, Arpita Chakravarti^{1,2}, François Coutlée^{1,2,3}, Gerasimos Zaharatos⁴, Jean Morin⁵, Cécile Tremblay^{1,2,3*}, Jean Longtin⁶

Résumé

Contexte : Le técovirimat (TCV, TPOXX^{MD}) est un médicament antiviral indiqué pour le traitement de la variole. Il existe également une base théorique pour son utilisation dans des cas de mpox. Toutefois, son approbation a été fondée sur des études animales, et son efficacité et son profil des effets secondaires chez les patients humains atteints de la maladie sont inconnus.

Méthodes : Au cours de l'épidémie internationale de mpox de 2022, les cliniciens canadiens ont eu accès au TCV de la Réserve stratégique nationale d'urgence de l'Agence de la santé publique du Canada pour les cas graves de mpox. Nous décrivons l'utilisation du TCV chez neuf adultes atteints d'une infection sévère par le virus de la mpox à Montréal, au Canada.

Résultats : Cinq patients ont été traités pour des symptômes graves et potentiellement mortels de la sphère oropharyngée, tandis que quatre ont été traités pour des atteintes génito-urinaires ou ano-rectales. Deux tiers des patients ont également été traités pour une suspicion de surinfection bactérienne. Tous les patients se sont rétablis (délai médian de résolution des symptômes graves : neuf jours) sans rechute ni réadmission à l'hôpital. Aucun patient n'a signalé d'effets indésirables attribuables au TCV et aucun patient n'a interrompu son traitement.

Conclusion : Notre expérience suggère que le TCV est bien toléré et pourrait accélérer la guérison dans les cas graves. Ces données observationnelles préliminaires pourraient également être expliquées par le traitement concomitant des surinfections bactériennes et sont limitées par l'absence d'un groupe témoin. Des essais cliniques contrôlés doivent être menés pour clarifier le bénéfice attribuable au TCV dans les cas d'infection grave par le virus de la mpox.

Citation proposée : Demir KK, Desjardins M, Fortin C, Grandjean-Lapierre S, Chakravarti A, Coutlée F, Zaharatos GJ, Morin J, Tremblay C, Longtin J. Le traitement des infections graves à mpox avec le técovirimat : une série de cas. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2023;49(2/3):85–9. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v49i23a07f>

Mots-clés : mpox, técovirimat, orthopoxvirus, Montréal

Introduction

Le virus de la mpox est un orthopoxvirus qui cause, chez l'humain, une infection classiquement caractérisée par des symptômes systémiques associés à une éruption vésiculo-pustuleuse disséminée. Bien que la plupart des cas soient autorésolutifs, une maladie grave et le décès peuvent survenir dans un sous-ensemble de la population, en fonction du clade viral et des facteurs de risque propres au patient (1). Heureusement,

le taux de létalité dans l'épidémie internationale de 2022 est inférieur à 1 %, bien que des symptômes graves nécessitant une consultation d'urgence et une hospitalisation ont fréquemment été rapportés (2). Les patients ne reçoivent généralement pas de traitement antiviral spécifique, car les traitements efficaces contre la mpox ne sont généralement pas offerts à grande échelle.

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



Affiliations

¹ Division des maladies infectieuses, Département de médecine, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, QC

² Département de microbiologie, d'immunologie et des maladies infectieuses, Université de Montréal, Montréal, QC

³ Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, QC

⁴ Division des maladies infectieuses, Département de médecine, Hôpital général juif, Montréal, QC

⁵ Département de pharmacie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, QC

⁶ Division des maladies infectieuses, Département de médecine, CHU de Québec, Québec, QC

*Correspondance :

cecile.tremblay@umontreal.ca



Le técovirimat (TCV, TPOXX^{MD}, anciennement ST-246) est un médicament antiviral conçu pour le traitement de la variole. Sa cible moléculaire, la protéine p37, est une molécule hautement conservée parmi les orthopoxvirus qui est responsable du transit des virions à l'extérieur de la cellule et est indispensable à la virulence (3). Le virus de la variole n'étant plus en circulation, l'efficacité clinique a été extrapolée à partir d'études expérimentales animales dans lesquelles des sujets ont été inoculés avec d'autres orthopoxvirus, y compris des doses létales de mpox chez des primates non humains. Dans ces expériences, le taux de survie était de 95 % chez les primates non humains infectés par la mpox qui avaient reçu le TCV, contre 5 % chez les primates non humains qui avaient reçu un placebo, et des avantages ont également été observés en ce qui concerne le nombre de lésions et la charge virale (4). Un essai clinique ultérieur chez des volontaires humains en santé a confirmé qu'un traitement de 14 jours était généralement bien toléré, 1 % seulement des patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables associés au TCV (4). Sur la base de ces données, la *Food and Drug Administration* des États-Unis a approuvé le TCV en vertu de sa « règle animale » (*Animal Rule*) 2018 (5).

À notre connaissance, avant 2022, le TCV n'a été utilisé que dans quelques rares circonstances disparates et exceptionnelles pour le traitement et la prophylaxie de différents orthopoxvirus (6–10). Son utilisation chez plusieurs patients présentant des manifestations graves de la mpox n'a pas été rapporté dans la littérature. Nous décrivons les résultats de neuf patients atteints d'une infection à la mpox ayant reçu du TCV dans le cadre de leur traitement.

Méthodes

En mai 2022, de multiples éclosions d'infection par le virus de la mpox ont été signalées chez des hommes homosexuels et bisexuels en Europe et en Amérique du Nord. Depuis lors, plus de 60 000 cas ont été déclarés dans 104 pays (11). Au Canada, Montréal a rapidement été reconnue comme l'épicentre national de l'épidémie de mpox de 2022, la quasi-totalité des cas canadiens étant concentrée dans son centre-ville.

En réponse au nombre croissant de cas à Montréal, une campagne de santé publique à volets multiples a été lancée, comprenant la vaccination contre la variole pour les personnes à haut risque d'infection et des mesures de sensibilisation communautaire dans les lieux 2ELGBTQI+. La Réserve stratégique nationale d'urgence (RSNU) de l'Agence de santé publique du Canada avait acquis son approvisionnement en TCV dans le cadre du Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada, conformément à l'article C.08.010 du Règlement sur les aliments et drogues. La mpox étant une maladie généralement autorésolutive, le TCV a été limité aux patients présentant

des symptômes graves ou dans d'autres circonstances exceptionnelles, selon le jugement de l'infectiologue traitant.

Pour pouvoir recevoir le TCV, les patients devaient d'abord présenter une infection à orthopoxvirus confirmée par l'amplification en chaîne par polymérase dans au moins un spécimen clinique. Les tests ont été effectués au Laboratoire de santé publique du Québec à Montréal à l'aide d'amorces et de sondes spécifiques aux orthopoxvirus humains. Des tests de confirmation avec un test moléculaire spécifique à la mpox ont été effectués ultérieurement au Laboratoire national de microbiologie, à Winnipeg (Manitoba).

Le gouvernement fédéral a autorisé l'utilisation du TCV de la RSNU pendant l'épidémie de mpox. Les personnes admissibles ont fourni leur consentement éclairé afin de s'assurer qu'elles étaient bien informées des risques et des avantages possibles du médicament et de son statut de développement et qu'un rapport sur les résultats allait être fourni à Santé Canada. Le formulaire du Conseil des organisations internationales des sciences médicales a été utilisé pour signaler tout effet indésirable grave ou imprévu du médicament.

Les patients éligibles et consentants ont reçu gratuitement du TCV en raison d'une dose de 600 mg par voie orale, deux fois par jour pendant 14 jours dans le cadre de leurs soins cliniques. Tous les patients ont été suivis jusqu'à la fin du traitement afin de déterminer leur évolution clinique.

Résultats

Entre le 12 mai et le 14 juin 2022, l'infection par la mpox a été confirmée chez 135 personnes dans la province de Québec, au Canada. Neuf patients (7 %) ont présenté des symptômes graves et ont reçu du TCV. Tous les patients étaient des hommes adultes (âge moyen : 40 ans) qui ont contracté leur infection après un contact sexuel avec d'autres hommes. Cinq patients (55 %) étaient des personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et sous traitement antirétroviral au moment de l'infection, avec une charge virale indétectable et un nombre médian de cellules CD4 de 513 cellules/uL. Un patient avait un taux de cellules CD4 de 100 cellules/uL. Aucun patient n'avait été vacciné contre la variole avant son infection, bien qu'un patient ait reçu le vaccin antivariolique non réductif de troisième génération (Imvanune^{MD}) le jour où il s'est présenté aux soins avec des lésions actives.

Les patients ont reçu le TCV neuf jours en moyenne après l'apparition des symptômes. Cinq patients ont été considérés comme présentant des symptômes graves au niveau de la tête et du cou (notamment une dysphagie et une dysphonie), dont un patient qui présentait un trismus et un autre, un abcès périamygdalien. Quatre patients ont été traités pour des lésions génitales et/ou ano-rectales très symptomatiques. Six



patients ont été traités en même temps pour une surinfection bactérienne, dont deux avaient des cultures de gorge positives pour des *Streptococcus pyogenes*. Trois patients ont été hospitalisés pendant leur prise en charge. Aucun n'a dû être admis dans l'unité de soins intensifs ou subir une intervention chirurgicale pendant son séjour. Les caractéristiques complètes des patients sont présentées ci-dessous dans le **tableau 1**.

Au moment de la rédaction du présent rapport, tous les patients ont vu disparaître les symptômes qui justifiaient l'utilisation

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients au départ

Caractéristique	Patients (n = 9)	%
Âge moyen, années (étendue)	40	29 à 63
Sexe (n, %)		
Homme	9	100 %
Femme	0	0 %
Facteurs de risque épidémiologiques et comorbidités (n, %)		
Partenaires sexuels masculins	9	100 %
Vaccination antérieure contre la variole	0	0 %
Durée médiane des symptômes avant le traitement, jours (étendue)	9	5 à 22
Hospitalisation	3	33 %
Surinfection bactérienne suspectée ou avérée ^a	6	66 %
Virus de l'immunodéficience humaine	5	55 %
Taux moyen de cellules CD4 de patients vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (cellules/ul)	513	s.o.
Charge virale médiane	Indétectable	Indétectable
Symptômes (n, %)		
Tête et cou	5	55 %
Neurologique	2	22 %
Génito-urinaire et ano-rectal	5	55 %
Fièvre	5	55 %
Lymphadénopathie	9	100 %
Myalgies	3	33 %

Abréviation : s.o., sans objet

^aInfection à *Streptococcus pyogenes* prouvée par culture, dont un abcès périamygdalien

du TCV (durée médiane de traitement avant résolution de symptômes : neuf jours). Aucun patient n'a été réhospitalisé pour une détérioration clinique et aucun patient n'est décédé. Aucun patient n'a déclaré des effets indésirables attribuables au TCV et aucun patient n'a arrêté de prendre le médicament plus tôt que prévu.

Discussion

Il s'agit de la première série de cas canadiens d'utilisation du TCV pendant une épidémie de mpox pour les cas sévèrement symptomatiques. Tous les patients ont connu une amélioration clinique rapide. Le médicament a été bien toléré, sans aucun effet indésirable signalé par les patients. Ces résultats concordent globalement avec les données d'essais qui indiquent une amélioration des issues cliniques chez les primates non humains et un profil favorable d'événements indésirables. Nos données concordent également avec une série de cas américains de patients ayant reçu du TCV et présentant un risque de maladie grave (12). Dans l'expérience américaine, seule une petite proportion de patients a signalé des effets indésirables mineurs et 90 % des patients étaient guéris au moment du suivi post-traitement.

Une caractéristique unique de notre étude est que tous les patients de notre cohorte ont présenté des manifestations sévères de la maladie, y compris la possibilité d'une obstruction imminente des voies respiratoires. Il s'agit d'une manifestation historiquement rare de l'infection par la mpox, qui n'a pas été signalée chez les adultes lors d'une précédente épidémie nord-américaine causée par le contact avec des chiens de prairie (13). Il est possible qu'elle ait été plus courante lors de l'éclosion actuelle en fonction de l'inoculation virale directe dans la muqueuse oropharyngée au cours de la transmission sexuelle présumée (2). Bien que les utilisations antérieures de la TCV ne visaient pas spécifiquement cette population de patients, nous avons été rassurés de constater que tous les patients ont progressé favorablement malgré leurs manifestations graves initiales.

En outre, plus de la moitié des patients de notre cohorte présentaient une surinfection bactérienne suspectée ou prouvée par culture de leurs lésions virales. Bien que des cas de surinfection aient été signalés lors de précédentes épidémies de mpox, ils ne sont pas courants (1). Cependant, en raison des manifestations anormalement sévères de certains patients et de la crainte clinique d'une éventuelle infection bactérienne, plusieurs patients de notre cohorte ont également été traités par antibiotiques. Ceci est similaire à une autre cohorte du Royaume-Uni (14) et pourrait avoir contribué aux issues globalement favorables observés dans notre groupe. Dans les deux cas d'infection bactérienne à culture positive, la bactérie *Streptococcus pyogenes* a été isolée dans les cultures de gorge; par conséquent, on pourrait supposer que les lésions oropharyngées de mpox auraient pu servir de porte d'entrée.

Aucun des patients de cette étude n'était vacciné contre la variole avant l'apparition de leurs symptômes, que ce soit dans le cadre de l'épidémie actuelle ou dans leur jeunesse. Les données provenant de cohortes dans des pays historiquement endémiques suggèrent que les patients ayant été préalablement vaccinés contre le virus de la variole présentent une maladie



moins grave (15). L'impact des antiviraux dans ces cas n'a pas encore été étudié et reste donc incertain.

Limites

Les limites de cette étude comprennent sa nature observationnelle, le petit nombre de cas et notre incapacité à suivre leur évolution avec une évaluation prospective des charges virales du sang, de l'urine et des voies respiratoires supérieures. En l'absence d'un groupe de témoin, nous ne sommes pas en mesure de tirer des conclusions définitives à partir de cette cohorte et nos résultats représentent avant tout des hypothèses.

Conclusion

Dans l'ensemble, notre expérience suggère que le TCV semble être un complément sécuritaire aux soins de soutien dans le traitement de l'infection à la mpox et pourrait possiblement accélérer le rétablissement dans les cas graves. Étant donné que la mpox est généralement une condition autorésolutive et en raison de la présence d'autres variables, comme des surinfections bactériennes traitées, l'ampleur de l'impact clinique du TCV dans ce contexte demeure incertaine. Des essais cliniques contrôlés doivent être menés pour clarifier le bénéfice attribuable au técovirimat dans les cas d'infection grave par le virus de la mpox.

Déclaration des auteurs

K. K. D. — Projet original, collecte des données, révision du projet de manuscrit

M. D. — Conceptualisation, méthodologie, supervision du projet, collecte des données, révision du projet de manuscrit

J. L. — Conceptualisation, méthodologie, supervision du projet, collecte des données, révision du projet de manuscrit

C. T. — Conceptualisation, méthodologie, supervision du projet, collecte des données, révision du projet de manuscrit

Le contenu et les points de vue exprimés dans cet article n'engagent que les auteurs et ne reflètent pas nécessairement ceux du gouvernement du Canada.

Intérêts concurrents

C. T. est titulaire de la Chaire Pfizer/Université de Montréal sur la recherche translationnelle sur le VIH.

Remerciements

Aucun.

Financement

Aucun.

Références

1. Titanji BK, Tegomoh B, Nematollahi S, Konomos M, Kulkarni PA. Monkeypox: A Contemporary Review for Healthcare Professionals. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(7):ofac310. [DOI PubMed](#)
2. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, Palich R, Nori A, Reeves I, Habibi MS, Apea V, Boesecke C, Vandekerckhove L, Yakubovsky M, Sendagorta E, Blanco JL, Florence E, Moschese D, Maltez FM, Goorhuis A, Pourcher V, Migaud P, Noe S, Pintado C, Maggi F, Hansen AE, Hoffmann C, Lezama JI, Mussini C, Cattelan A, Makofane K, Tan D, Nozza S, Nemeth J, Klein MB, Orkin CM; SHARE-net Clinical Group. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022. *N Engl J Med* 2022;387(8):679–91. [DOI PubMed](#)
3. Jordan R, Leeds JM, Tyavanagimatt S, Hruby DE. Development of ST-246® for Treatment of Poxvirus Infections. *Viruses* 2010;2(11):2409–35. [DOI PubMed](#)
4. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, Lovejoy C, Meara I, Long P, Hruby DE. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med* 2018;379(1):44–53. [DOI PubMed](#)
5. Chan-Tack KM, Harrington PR, Choi SY, Myers L, O'Rear J, Seo S, McMillan D, Ghantous H, Birnkrant D, Sherwat AI. Assessing a drug for an eradicated human disease: US Food and Drug Administration review of tecovirimat for the treatment of smallpox. *Lancet Infect Dis* 2019;19(6):e221–4. [DOI PubMed](#)
6. Kinnunen PM, Holopainen JM, Hemmilä H, Piiparinen H, Sironen T, Kivelä T, Virtanen J, Niemimaa J, Nikkari S, Järvinen A, Vapalahti O. Severe Ocular Cowpox in a Human, Finland. *Emerg Infect Dis* 2015;21(12):2261–3. [DOI PubMed](#)
7. Lindholm DA, Fisher RD, Montgomery JR, Davidson W, Yu PA, Yu YC, Burgado J, Wilkins K, Petersen BW, Okulicz JF. Preemptive Tecovirimat Use in an Active Duty Service Member Who Presented With Acute Myeloid Leukemia After Smallpox Vaccination. *Clin Infect Dis* 2019;69(12):2205–7. [DOI PubMed](#)



8. Rao AK, Schulte J, Chen TH, Hughes CM, Davidson W, Neff JM, Markarian M, Delea KC, Wada S, Liddell A, Alexander S, Sunshine B, Huang P, Honza HT, Rey A, Monroe B, Doty J, Christensen B, Delaney L, Massey J, Waltenburg M, Schrodt CA, Kuhar D, Satheshkumar PS, Kondas A, Li Y, Wilkins K, Sage KM, Yu Y, Yu P, Feldpausch A, McQuiston J, Damon IK, McCollum AM; July 2021 Monkeypox Response Team. Monkeypox in a Traveler Returning from Nigeria - Dallas, Texas, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(14):509–16. [DOI PubMed](#)
9. Wendt R, Tittelbach J, Schrick L, Kellner N, Kalbitz S, Ruehe B, Michel J, Schliemann S, Elsner P, Lübbert C, Nitsche A. Generalized cowpox virus infection in an immunosuppressed patient. *Int J Infect Dis* 2021;106:276–8. [DOI PubMed](#)
10. Vora S, Damon I, Fulginiti V, Weber SG, Kahana M, Stein SL, Gerber SI, Garcia-Houchins S, Lederman E, Hraby D, Collins L, Scott D, Thompson K, Barson JV, Regnery R, Hughes C, Daum RS, Li Y, Zhao H, Smith S, Braden Z, Karem K, Olson V, Davidson W, Trindade G, Bolken T, Jordan R, Tien D, Marcinak J. Severe eczema vaccinatum in a household contact of a smallpox vaccinee. *Clin Infect Dis* 2008;46(10):1555–61. [DOI PubMed](#)
11. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 Monkeypox and Orthopoxvirus Outbreak Global Map. Atlanta (GA); CDC; 2022. [Consulté le 20 sept 2022]. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
12. O’Laughlin K, Tobolowsky FA, Elmor R, Overton R, O’Connor SM, Damon IK, Petersen BW, Rao AK, Chatham-Stephens K, Yu P, Yu Y; CDC Monkeypox Tecovirimat Data Abstraction Team. Clinical Use of Tecovirimat (Tpoxx) for Treatment of Monkeypox Under an Investigational New Drug Protocol - United States, May-August 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(37):1190–5. [DOI PubMed](#)
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: multistate outbreak of monkeypox--Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(27):642–6. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5227a5.htm> [PubMed](#)
14. Girometti N, Byrne R, Bracchi M, Heskin J, McOwan, Tittle V, Gedela K, Scott C, Patel S, Gohil J, Nugent D, Suchak T, Dickenson M, Feeney M, Mora-Peris B, Stegmann K, Davies G, Moore LSP, Mughal N, Asboe D, Boffito M, Jones R, Whitlock G. Epidemiological Characteristics and Clinical Features of Confirmed Human Monkeypox Virus Cases in Individuals Attending a Sexual Health Centre in London, United Kingdom. *SSRN*. 2022. [DOI](#)
15. Hammarlund E, Lewis MW, Carter SV, Amanna I, Hansen SG, Strelow LI, Wong SW, Yoshihara P, Hanifin JM, Slifka MK. Multiple diagnostic techniques identify previously vaccinated individuals with protective immunity against monkeypox. *Nat Med* 2005;11(9):1005–11. [DOI PubMed](#)