

FICHE

Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19

Traitement de la Covid-19

Validée par le Collège le 15 juin 2023

Mise à jour le 21 décembre 2023

L'essentiel

- **Réponse rapide n°1** : l'infection par le Sars-Cov 2 reste potentiellement grave pour certains patients, notamment les patients immunodéprimés, ce qui doit conduire à les informer sur la persistance de ce risque et sur les consignes permettant de s'en prémunir.
- **Réponse rapide n°2** : les personnes qui vont bénéficier d'un traitement de la Covid-19 sont :
 - les patients sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque de forme grave quel que soit leur âge et leur statut vaccinal (cf. [annexe 4](#)) ou
 - les patients présentant des facteurs de risques de développer des formes graves (cf. [annexe 4](#)), quel que soit leur âge et leur statut vaccinal [décembre 2023] ou
 - les patients âgés de plus de 65 ans quel que soit leur statut vaccinal [décembre 2023].
- **Réponse rapide n°3** : le nirmatrelvir / ritonavir est le traitement antiviral de première intention, à administrer le plus précocement possible après le diagnostic de Covid-19, idéalement dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes, et pendant 5 jours.
- **Réponse rapide n°4** : l'utilisation concomitante de nirmatrelvir / ritonavir et de médicaments qui dépendent fortement du CPY3A ou qui sont de puissants inducteurs du CPY3A est contre indiquée (cf. [annexe 2](#)).

Une liste de médicaments qui peuvent nécessiter une adaptation du traitement et une surveillance rapprochée en association avec nirmatrelvir / ritonavir est à disposition des prescripteurs (cf. [annexe 2](#))
- **Réponse rapide n°5** : il est donc indispensable de connaître la liste de tous les médicaments pris par le patient avant la prescription de nirmatrelvir / ritonavir.
- **Réponse rapide n°6** : il ne faut pas hésiter à avoir recours à un avis spécialisé si besoin.
- **Réponse rapide n°7** : En cas d'impossibilité d'utiliser le nirmatrelvir / ritonavir, il est possible d'utiliser le remdesivir en deuxième intention.

Contexte

Ces réponses rapides concernent des patients atteints de la Covid-19 à risque de forme grave de la maladie, dont les patients immunodéprimés.

Cette fiche a pour objectif d'accompagner les professionnels de santé dans la conduite du traitement contre la Covid 19, en ambulatoire comme dans les établissements de santé.

La majorité des patients atteints de la Covid-19 relève d'une prise en charge en ambulatoire.

Données épidémiologiques [décembre 2023]

En semaine 49¹, les indicateurs COVID-19 continuaient d'augmenter en ville et à l'hôpital chez les adultes et plus particulièrement chez les 65 ans et plus.

La circulation du virus SARS-CoV-2 restait très active ces dernières semaines. Dans ce contexte et dans la perspective des rassemblements familiaux des fêtes de fin d'année, il s'avère primordial que les personnes à risque se protègent en ayant recours à la vaccination contre la COVID-19 et que chacun continue d'adopter les gestes barrières.¹⁹

La situation actuelle est caractérisée par la circulation en parallèle de différents sous-lignages du variant Omicron ayant des caractéristiques similaires. En cohérence avec sa dynamique d'augmentation depuis plusieurs semaines le variant BA.2.86 est aujourd'hui le plus détecté en France hexagonale : Cette augmentation est portée principalement par JN.1, sous-lignages de BA.2.86, qui représentait 39% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 20/11/2023, contre 30% pour la précédente. Le variant EG.5 représente encore 30% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 20/11/2023.

Risque encouru par les immunodéprimés sévères

Les dernières données de l'étude française SEVARVIR (décembre 2021-décembre 2022 ; non encore publiées) (de Prost *et al.*) montrent que les patients fortement immunodéprimés notamment greffés, représentaient 26 % des patients admis en réanimation pendant la période où BQ.1.1 était prépondérant. Les patients en situation d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) représentaient 38 % sur la même période. Vingt-cinq pour cent des patients admis en réanimation en 2022 n'avaient jamais reçu de vaccin contre le Sars-CoV-2.

Levée progressive du port du masque

Il n'y a plus d'obligation générale de port du masque dans les hôpitaux et dans les établissements médico-sociaux depuis le 1er août 2022. Néanmoins, les chefs des établissements de santé ont le droit de continuer à imposer le port du masque à l'intérieur des bâtiments.

De plus le dispositif de protection des travailleurs vulnérables a pris fin le 28 février 2023.

En parallèle, l'isolement systématique des cas positifs, et la réalisation d'un test au bout de deux jours pour leurs cas contacts, ne sont plus requis depuis le 1er février 2023.

Dans sa Note d'actualité du 31 mars 2023 relative à la situation COVID-19, le Comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires (COVARIS) rappelle cependant *qu'il est important qu'un schéma vaccinal à jour contre la COVID-19, le port du masque et le respect des gestes « barrière » soient maintenus dans les secteurs de soins en présence des malades, a fortiori dans les services prenant*

¹ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19-.bulletin-du-13-decembre-2023>

en charge des patients immunodéprimés, y compris dans les structures ambulatoires (centres de diagnostics, hôpitaux de jour, consultations, etc.)

Prévention

Il n'y a plus de traitement médicamenteux préventif de la Covid-19 efficace sur les variants circulants actuellement. Le tixagévimab/cilgavimab (Evusheld®) n'est plus recommandé en prophylaxie depuis le 16 janvier 2023.

L'AZD 3152, un nouvel anticorps monoclonal développé par Astra Zeneca a eu récemment une autorisation en France pour un accès compassionnel pour les populations à très haut risque de COVID-19 sévère. Il est efficace en neutralisation in vitro sur les sous- lignages XBB ne portant pas la mutation F456L et sur les variants issus de BA2.86 incluant JN.1 actuellement en forte expansion

La prévention, chez les personnes à risque de forme grave de Covid-19, repose sur le maintien de l'ensemble des gestes barrières² et, chez toutes les personnes éligibles, l'administration de doses de rappel vaccinal selon les dernières recommandations³ [décembre 2023].

Il n'y a aujourd'hui pas de seuil établi qui permette de corréler la réponse humorale à la protection contre les formes graves d'infection. Il est donc inutile de faire une sérologie avant un nouveau rappel.

Il appartient aux professionnels de santé de rappeler aux patients les principes de prévention et de traitement dans le cadre de l'épidémie de Covid-19 toujours en cours.

Traitement curatif

Les données in vitro confortent une activité antivirale stable des antiviraux directs (nirmatrelvir / ritonavir et remdesivir) sur les sous variants circulants anciens ou actuels.

On les privilégie donc en ambulatoire et en hospitalier.

Les données in vitro et les données d'activité des anticorps monoclonaux sont moins solides et diffèrent selon les variants.

Ces traitements médicamenteux sont administrables :

- en ville : nirmatrelvir / ritonavir ;
- en établissement hospitalier :
 - nirmatrelvir/ ritonavir ;
 - remdesivir.

Quelques caractéristiques des médicaments sont présentées dans le tableau 1.

² dont le port du masque et en cas de promiscuité dans les lieux clos (dans les transports publics ou lors de grands rassemblements...) ainsi que le lavage des mains et l'aération des espaces fermés, particulièrement pour les personnes à risque de formes sévères, leurs aidants et/ou leur entourage (pour plus de précision, consulter : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/gestes-barrieres/les-gestes-barrieres-adopter>).

³ https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_covars_du_15_septembre_2023_sur_la_vaccination_anti-covid-19_-_saisine_ira_partie_1_.pdf

Tableau 1. Traitement curatif de la Covid-19 (Forme légère à modérée, sans supplémentation en oxygène)

| Spécialité | Modalités d'administration | Population | Situation clinique du patient | Commentaires |
|--|--|--|--|--|
| nirmatrelvir 150 mg / ritonavir 100 mg Paxlovid® | Comprimés – voie orale En ambulatoire | Adultes | Forme légère à modérée de Covid-19 et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 | Activité in vitro maintenue quel que soit le variant SARS-CoV-2 actuellement connu Posologie : nirmatrelvir 2 cp + ritonavir 1 cp, toutes les 12 heures pendant 5 jours Administrer dès que possible après le diagnostic de Covid-19 et idéalement dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes Si insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 60 mL/min) : nirmatrelvir 1 cp + ritonavir 1 cp, toutes les 12 heures pendant 5 jours Si insuffisants rénaux chroniques sévères et/ou hémodialysés (DFG < 30ml/min) : nirmatrelvir 2 cp + ritonavir 1 cp en une fois le J1, puis nirmatrelvir 1 cp + ritonavir 1 cp en une fois J2 à J5 ; après une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque, en l'absence d'alternative satisfaisante et/ou disponible (hors AMM) [décembre 2023] |
| Remdesivir 100 mg Veklury® | Solution à diluer pour perfusion intraveineuse Administration en établissement de santé | Adultes Et Patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg) | Si patient non éligible au nirmatrelvir/ritonavir Forme légère à modérée de Covid-19 et à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 Et ne peut pas tirer le meilleur bénéfice du nirmatrelvir / ritonavir notamment en raison de contre-indications ou de résistance | Activité in vitro maintenue quel que soit le variant SARS-CoV-2 actuellement connu Posologie chez l'adulte et enfant plus 40 kg : J1 : 200 mg (dose de charge unique ; J2 et J3 : 100 mg une fois par jour À commencer dès que possible après le diagnostic de la COVID-19 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes Posologie chez l'enfant de moins de 40 kg : 5 mg/kg J1 2,5 mg/kg J2 et J3 |

Stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la Covid-19

Le choix du médicament est fondé sur ses indications, contre-indications, précautions d'emploi (notamment les interactions médicamenteuses liées au ritonavir chez des patients polymédiqués en situation d'immunodépression, de cancer ou d'insuffisance rénale chronique).

Les personnes particulièrement concernées par l'indication d'un traitement antiviral sont les suivantes :

- les patients sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque de forme grave (cf. annexe), quel que soit leur l'âge et leur statut vaccinal, ou
- les patients présentant des facteurs de risques de développer des formes graves (cf. annexe), quel que soit leur l'âge et leur statut vaccinal [décembre 2023], ou
- les patients au-delà de 65 ans, quel que soit leur statut vaccinal [décembre 2023],

L'association de plusieurs facteurs de risque augmente encore le risque de forme grave.

Ces patients doivent être encouragés, en cas de symptôme, à réaliser sans délai un test et à contacter leur médecin en vue de la prescription d'un traitement curatif.

Le traitement est :

- En **première intention** : nirmatrelvir-ritonavir (cf. fiche d'utilisation)
- En **deuxième intention**, remdesivir (cf. fiche d'utilisation) en usage hospitalier [décembre 2023]

En cas de doute, ne pas hésiter à demander un avis spécialisé.

Le plasma de convalescent n'est pas envisagé dans la stratégie de traitement précoce, en dehors du cadre de la recherche clinique.

Un essai contrôlé randomisé d'optimisation de la thérapie antivirale chez les patients immunodéprimés est actuellement en cours (étude OPTICOV – ANRS-MIE). L'objectif est d'évaluer si : (i) une thérapie antivirale combinant deux antiviraux directs (nirmatrelvir/ritonavir + remdesivir) et/ou (ii) une augmentation de la durée du nirmatrelvir/ritonavir de 5 à 10 jours, améliore l'efficacité antivirale en diminuant le taux de positivité du SARS-CoV-2 par RT-PCR dans les frottis nasopharyngés à J10 [décembre 2023].

Annexe 1 - Fiche. Utilisation de nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)

Indication

Nirmatrelvir/ritonavir est indiqué dans le traitement de la Covid-19 chez les patients adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de Covid-19.

Contre-indications

Nirmatrelvir/ritonavir est contre-indiqué :

- **chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) ;** ou ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh).
- avec les médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP3A4 pour lesquels des concentrations élevées sont associées à des réactions graves et/ou engageant le pronostic vital (cf. Résumé des caractéristiques du produit).
- avec les médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4, la co-administration pouvant entraîner une réduction des concentrations plasmatiques (associée à un risque de perte de réponse virologique et de résistance potentielle) (cf. Résumé des caractéristiques du produit).

Informations sur le nirmatrelvir/ritonavir

Caractéristique

Nirmatrelvir/ritonavir est un antiviral qui prévient la réplication virale.

Posologie, mode d'administration

La posologie est de 2 comprimés de nirmatrelvir (soit 300 mg) avec 1 comprimé de ritonavir (100 mg) pris ensemble par voie orale, toutes les 12 heures, pendant 5 jours. Si le patient présente une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire entre 30 et 60 mL/min), la posologie est de 1 comprimé de nirmatrelvir (soit 150 mg) avec un comprimé de ritonavir (soit 100 mg) pris ensemble par voie orale, toutes les 12 heures, pendant 5 jours.

Le nirmatrelvir/ritonavir peut être une option thérapeutique chez les patients insuffisants rénaux chroniques sévères (DFG < 30ml/min) et/ou hémodialysés, en utilisant le schéma thérapeutique le plus souvent utilisé (300/100 mg à J1 puis 150/100 mg de J2 à J5 en une seule prise par jour). Cette option hors AMM ne saurait être considérée en l'état actuel des choses qu'après une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque, en l'absence d'alternative satisfaisante et/ou disponible [décembre 2023].

Le nirmatrelvir/ritonavir doit être administré précocement après le diagnostic de Covid-19 et idéalement dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes (délivré sur présentation d'un test positif de diagnostic ou dépistage de la COVID-19 (RT-PCR ou antigénique ou autotest antigénique réalisé sous la supervision d'un professionnel de santé), ce qui permet la réalisation d'une **prescription anticipée conditionnelle**).

Efficacité [décembre 2023]

Les résultats de l'analyse finale de l'étude EPIC-HR suggèrent une réduction du risque de progression vers une forme grave de la Covid-19 (hospitalisation liée à la Covid-19 ou décès toutes causes à J28) de 87,8 % chez les patients non vaccinés ayant des symptômes ≤ 5 jours avant la première dose de nirmatrelvir/ritonavir.

À l'ère Omicron (janvier-mai 2022 aux États-Unis, variants BA.1.1, BA.2, et BA. 2.12.1), les résultats de l'étude en population adulte de Dryden-Peterson *et al.*, suggèrent une réduction des hospitalisations chez les patients traités par nirmatrelvir-ritonavir de 45 % (RR ajusté : 0,55 [0,38-0,80] ; risque absolu : 0,66 % traités [40/6 036] vs 0,96 % non traités [232/24 286]) chez des patients de 50 ans ou plus (87 % de vaccinés) ayant une Covid-19 et éligibles au traitement. La réduction de risque était plus grande chez les patients en situation d'obésité (RR : 0,21 [0,09-0,50] par rapport à l'absence d'obésité (RR : 0,80 [0,53-1,21] ($p = 0,007$)).

Une étude rétrospective (Shah *et al.*), aux États-Unis, d'avril à août 2022, chez des patients d'au-moins 50 ans, ou au moins 18 ans ayant au moins une comorbidité, suggère une réduction des hospitalisations de 51 % (HR ajusté : 0,49 [0,46-0,53] ; risque absolu : 0,47 % traités vs 0,86 % non traités); de 50 % chez les patients vaccinés ayant reçu au moins 3 doses de vaccins à ARN-m contre la Covid-19 (HR ajusté : 0,50 [0,45-0,55]), 2 doses de vaccins (HR ajusté : 0,50 [0,42-0,58]) et de 47 % chez les patients âgés de 65 ans ou plus (HR ajusté : 0,53 [0,48-0,58]).

Une étude observationnelle (Lewnard *et al.*) à partir d'une base de données du système de soins aux États-Unis, d'avril à octobre 2022, chez des patients ambulatoires ayant eu une Covid-19 confirmée (5 472 traités et 84 657 non traités) suggère une diminution des hospitalisations ou du décès dans les 30 jours après un test diagnostique de SARS-CoV-2 positif, de 53,6 % (IC95 % 6-6 - 77.0) et de 79,6 % (33,9–93,8) si nirmatrelvir-ritonavir était instauré dans les 5 jours après le début des symptômes.

Une étude rétrospective, de mars à octobre 2022 (Kaboré *et al.*), à partir des bases de données clinico-administratives du Québec, chez 8 402 patients ambulatoires traités par nirmatrelvir/ritonavir appariés à 8 402 témoins ayant eu une Covid-19 confirmée non traités, suggère que nirmatrelvir-ritonavir était associé à une réduction du risque d'hospitalisation de 69 % (RR : 0,31 [IC95 % : 0,28 – 0,36]). L'effet était davantage prononcé chez des patients ayant eu une seule dose de vaccin avec une diminution du risque de 96 % (RR : 0,04 [IC95 % : 0,03 - 0,06]). Chez des patients immunodéprimés ayant eu au moins deux doses de vaccin, la réduction du risque d'hospitalisation était de 34 % (RR : 0,66 [IC95 % : 0,50 – 0,89]).

L'étude rétrospective d'Aggarwal *et al.* (État du Colorado, de mars à août 2022, variants BA.2, BA2.12.1, BA.4, and BA.5 ; chez des patients ambulatoires) suggère une réduction des hospitalisations toute cause à 28 jours chez des patients traités par nirmatrelvir-ritonavir par rapport aux patients non traités ([0,9 % de 7 168 traités contre 1,4 % de 9 361 non traités, OR ajusté 0,45 [IC95 % 0.33–0.62]). Les études en sous-groupes ne suggèrent pas de différence d'efficacité de nirmatrelvir-ritonavir en fonction de l'âge (< 65 ans ou ≥ 65 ans, p interaction = 0,25), alors que le risque d'hospitalisations toute cause à 28 jours augmente avec l'âge (ceci peut être lié aux comorbidités associées à l'âge). Elles ne suggèrent pas de différence d'efficacité en fonction du nombre de doses de vaccin anti-Covid-19 antérieures (p interaction 1 ou 2 doses = 0,74 ; p interaction ≥3 doses = 0,99), alors que le risque d'hospitalisations toute cause à 28 jours diminue avec l'augmentation du nombre de doses de vaccin.

Les données d'efficacité en vie réelle accumulées depuis l'émergence du variant Omicron montrent le bénéfice du traitement par nirmatrelvir-ritonavir chez les sujets âgés ou immunodéprimés ou porteurs de facteurs de risque de complications et ce bénéfice persiste quel que soit le statut vaccinal.

Néanmoins l'évaluation du bénéfice chez les sujets âgés sans comorbidités et avec vaccination anti-SARS-CoV-2 à jour mériterait d'être précisée.

Profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la dysgueusie (5,6 %) et la diarrhée (3,1 %). À noter que la dysgueusie est un effet très fréquent et connu du ritonavir et qui est de courte durée.

Ces données limitées suggèrent un profil de sécurité favorable sous réserve du respect des mises en garde et des précautions d'emploi concernant les risques identifiés :

- risque d'effets indésirables graves dus à des interactions avec d'autres médicaments ([cf. tableau 2](#)). L'administration concomitante de certains médicaments peut nécessiter une adaptation de la posologie, ou une surveillance des effets thérapeutiques ou des effets indésirables. Pour certains médicaments, l'administration concomitante n'est pas recommandée et doit être évitée (cf. Résumé des caractéristiques du produit) ;
- hépatotoxicité.

Populations particulières

Nirmatrelvir/ritonavir n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (à moins que la situation clinique ne nécessite un traitement par nirmatrelvir/ritonavir – cf RCP).

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par nirmatrelvir/ritonavir.

Aucune donnée de nirmatrelvir/ritonavir n'est disponible chez l'enfant de moins de 18 ans.

Les patients ayant une insuffisance rénale modérée doivent être alertés sur le fait qu'un seul comprimé de nirmatrelvir doit être pris avec le comprimé de ritonavir toutes les 12 heures.

Annexe 2 - Interaction de nirmatrelvir/ritonavir avec d'autres médicaments

Le tableau ci-dessous est reproduit avec l'autorisation de la **Société française de pharmacologie et de thérapeutique** (<https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>)⁴.

Ce tableau d'information ne revêt pas un caractère exhaustif, et les informations fournies ne dispensent pas le prescripteur de respecter la mention du RCP.

Un dispositif d'appui a été mis en place pour aider les prescripteurs dans la détermination des indications et la gestion des interactions lors de la prescription de nirmatrelvir/ritonavir (numéro vert ci-dessous). Il permet d'appeler (5 jours sur 7 de 9h à 18h) un médecin ou pharmacien du centre régional de pharmacovigilance ou du laboratoire de pharmacologie de votre région. Le numéro vert est le suivant :



⁴ Afin de rechercher un médicament dans le tableau 2 : raccourci clavier : CTRL F puis taper le nom du médicament

| Substrat | Nature et amplitude de l'effet | Proposition thérapeutique pour le substrat | Commentaires |
|--------------------------|--|--|---|
| <i>Antiagrégants</i> | | | |
| Aspirine | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Prasugrel | Diminution AUC 45% mais vraisemblable conservation de l'effet clinique | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines : un avis cardiologique spécialisé doit être pris |
| Clopidogrel | Diminution de l'activité antiagrégante mais vraisemblable conservation de l'effet clinique | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines : un avis cardiologique spécialisé doit être pris |
| Ticagrélor | Augmentation de l'exposition avec risque de saignement | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament | |
| <i>Anticoagulants</i> | | | |
| Acenocoumarol, Warfarine | Amplitude de l'effet faible | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | Surveillance de l'INR et adaptation éventuelle du traitement |
| Apixaban | Augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban avec majoration du risque de saignement | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) : en cas de nécessité de maintien d'une anticoagulation une réévaluation de l'association avec le Paxlovid doit être menée entre clinicien et pharmacologue. | |
| Dabigatran | Augmentation de 94% de l'exposition au dabigatran lors de l'association au nirmatrelvir/ritonavir | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) : en cas de nécessité de maintien d'une anticoagulation une réévaluation de l'association avec le Paxlovid doit être menée entre clinicien et pharmacologue. | |

| | | |
|-------------|---|--|
| Rivaroxaban | Augmentation des concentrations plasmatiques du rivaroxaban par l'inhibiteur (augmentation AUC et Cmax de 153% et 53%) avec majoration du risque de saignement. | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) : en cas de nécessité de maintien d'une anticoagulation une réévaluation de l'association avec le Paxlovid doit être menée entre clinicien et pharmacologue. |
|-------------|---|--|

Médicaments de l'angor et de l'insuffisance cardiaque

| | | |
|------------------------|--|--|
| Ivabradine, Epléronone | Risque de troubles du rythme cardiaque | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) |
|------------------------|--|--|

Antiarythmiques

| | | |
|---|--|--|
| Amiodarone, Flécainide, Dronédarone, Propafénone, Quinidine | Risque de troubles du rythme cardiaque | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) |
| Digoxine | Amplitude d'interaction de 30 à 80% | Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé |

Antihypertenseurs

| | | |
|---|---|--|
| IEC/ARA2/Diurétiques | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |
| Inhibiteurs calciques - sauf Lercanidipine, Verapamil, Diltiazem | Selon le substrat | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |
| Lercanidipine, Verapamil, Diltiazem | | Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé |
| Béta-bloquants -(Atenolol, Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol - sauf Bisoprolol) | L'amplitude attendue est faible pour : Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol ainsi que pour Atenolol (élimination rénale) | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |
| Bisoprolol | | Paxlovid possible mais uniquement avec avis spécialisé concerté entre clinicien et pharmacologue |

Hypolipémiants

| | | | |
|---|---|--|---|
| Inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase (Atorvastatine, Fluvastatine, Pravastatine, Rosuvastatine, Simvastatine) | Très important pour la simvastatine | Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé | Contre-indication de l'utilisation de la lovastatine et de la simvastatine avec le nirmatrelvir/ritonavir (RCP) |
| Lomitapide | Augmentation de l'exposition d'un facteur 27 avec les inhibiteurs puissants | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) | |

Antidiabétiques

| | | | |
|----------------|--|---|---|
| Glibenclamide | Possible augmentation de l'exposition | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | Une surveillance rapprochée de la glycémie par automesure est indispensable |
| Glipizide | Faible diminution de l'exposition possible. | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | Une surveillance rapprochée de la glycémie par automesure est indispensable |
| Gliclazide | Diminution importante de l'exposition attendue. Effet sur la glycémie documentée chez l'animal | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | Une surveillance rapprochée de la glycémie par automesure est indispensable |
| Glimépiride | Faible diminution de l'exposition possible. | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | Une surveillance rapprochée de la glycémie par automesure est indispensable |
| Sitagliptine | Faible augmentation de l'exposition possible. | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Vildagliptine | | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Saxagliptine | Possible augmentation de l'exposition | Utiliser la posologie la plus faible possible. Si dose > 2,5mg, surveiller la glycémie et adapter le traitement. | |
| Repaglinide | Possible augmentation de l'exposition | Risque d'hypoglycémie. Le traitement peut néanmoins être maintenu mais sous stricte surveillance glycémique avec adaptation de posologie. | |
| Dapagliflozine | | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Empagliflozine | | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Metformine | | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Acarbose | | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Exenatide | | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |

| | | |
|------------------------|--|---|
| Liraglutide | | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |
| Dulaglutide | | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |
| Semaglutide | | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |
| Insulines et analogues | | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |

Antipsychotiques

| | | |
|------------|---|--|
| Clozapine | Risque d'allongement du QTc | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) |
| Quétiapine | Augmentation de l'exposition d'un facteur 6,5 | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) |

Antidépresseurs

| | | |
|-----------------------------------|---|---|
| ISRS/IRSNa/Mirtazapine/Mianserine | Variation de l'exposition de 10 à 50% selon les molécules non cliniquement pertinente | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |
| Tricycliques/IMAO | | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) |

Anxiolytiques et apparentés

| | | |
|--|--|---|
| Midazolam oral, Diazepam, Clorazepate, Estazolam | Augmentation de l'exposition d'un facteur 10 à 25, risque de dépression respiratoire | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) |
| Alprazolam | Augmentation de l'exposition d'un facteur 2 à 3, risque de dépression respiratoire | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) |
| Zolpidem, Zopiclone | Faible amplitude attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |

Médicaments anticonvulsivants

| | | |
|---------------|--|---|
| Carbamazépine | Risque d'échec du traitement antiviral | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP). Utilisation impossible du Paxlovid même à distance de l'arrêt de l'antiépileptique (<3 semaines). |
|---------------|--|---|

| | | |
|---------------|--|---|
| Phénobarbital | Risque d'échec du traitement antiviral | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP). Utilisation impossible du Paxlovid même à distance de l'arrêt de l'antiépileptique (<3 semaines). |
| Phénytoïne | Risque d'échec du traitement antiviral | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP). Utilisation impossible du Paxlovid même à distance de l'arrêt de l'antiépileptique (<3 semaines). |
| Valproate | Faible amplitude attendue sur la durée du traitement antiviral | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |
| Lamotrigine | Risque de diminution des concentrations de lamotrigine mais faible amplitude attendue sur la durée du traitement antiviral | Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue |
| Levetiracétam | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |

Immunosuppresseurs

| | | | |
|------------|---|---|---|
| Tacrolimus | Augmentation de l'exposition au tacrolimus en moyenne d'un facteur 40 | Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue | <p><i>Pour les patients à faible risque immunologique:</i> Initiation du Paxlovid 12h après la dernière prise de tacrolimus et suspension du tacrolimus. La reprise se fera à J8 (le 3ème jour après la fin du traitement antiviral) à 50% de la dose journalière usuelle puis 100% dès J9.</p> <p><i>Alternative pour les patients à fort risque immunologique :</i> Administrer 1/8ème de la dose journalière (DJ) en tacrolimus le 1er jour du traitement par Paxlovid puis suspension du tacrolimus et la reprise se fera à J8 (le 3ème jour après la fin du traitement antiviral) à 50% de la dose journalière usuelle puis 100% dès J9. Dans tous les cas un suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus est indispensable tous les deux à trois jours pendant et à l'issue du traitement par Paxlovid.</p> |
|------------|---|---|---|

| | | | |
|---|--|---|--|
| Ciclosporine | Augmentation de l'exposition à la ciclosporine en moyenne d'un facteur 8 | Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue | J1-J8 administrer 1/5ème de la dose totale journalière de ciclosporine, le matin. <i>Ex : pour un patient traité par 100 mg matin et soir, administrer 40 mg le matin chaque jour.</i> J9 : reprendre la ciclosporine à sa posologie initiale. Dans tous les cas un suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine est indispensable tous les deux à trois jours pendant et à l'issue du traitement par Paxlovid. |
| Everolimus | Augmentation de l'exposition à l'everolimus en moyenne d'un facteur 15 | Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue | Administrer 1/8ème de la dose totale journalière d'évérolimus et de sirolimus toutes les 48h (J1-J3-J5-J7) durant et après le traitement par nirmatrelvir/ritonavir. <i>Ex : pour un patient traité par 1 mg matin et soir, administrer 0,25 mg toutes les 48h..</i> J9 : reprendre l'évérolimus à sa posologie initiale. Dans tous les cas un suivi thérapeutique pharmacologique de l'évérolimus est indispensable tous les deux à trois jours pendant et à l'issue du traitement par Paxlovid. |
| Sirolimus | Augmentation de l'exposition au sirolimus en moyenne d'un facteur 11 | Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue | Administrer 1/8ème de la dose totale journalière d'évérolimus et de sirolimus toutes les 48h (J1-J3-J5-J7) durant et après le traitement par nirmatrelvir/ritonavir. <i>Ex : pour un patient traité par 4 mg par jour, administrer 0,5 mg toutes les 48h.</i> J9 : reprendre le sirolimus à sa posologie initiale. Dans tous les cas un suivi thérapeutique pharmacologique de sirolimus est indispensable tous les deux à trois jours pendant et à l'issue du traitement par Paxlovid. |
| Acide Mycophénolique (sel sodique ou mycophénolate) | Diminution de l'exposition en acide mycophénolique: Amplitude d'effet faible | Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue | Si le traitement par acide mycophénolique est nécessaire, le maintien de la posologie de l'immunosuppresseur est possible. |

| | | | |
|------------|--|---|--|
| Prednisone | Augmentation de l'exposition à la prednisone : faible amplitude d'effet attendue | Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue | Le maintien de la posologie de l'immunosuppresseur est possible. Au besoin, une adaptation de la posologie avec réduction d'un tiers de la DJ de la prednisone peut être proposée. |
|------------|--|---|--|

Médicaments anticancéreux

| | | | |
|--|--|--|--|
| Médicaments cytotoxiques | Selon la voie métabolique : potentiellement important pour certains substrats forts : Vincristine, Vinblastine : risque de neutropénie et de neurotoxicité | Paxlovid autorisé si arrêt du médicament, Les cures de chimiothérapies devraient être décalées à l'issue du traitement antiviral a fortiori dans le cadre d'un épisode infectieux en cours | |
| Médicaments de thérapies ciblées orales suivants : Abemaciclib, Axitinib, Bosutinib, Cobimetinib, Crizotinib, Encorafenib, Erlotinib, Gefitinib, Ibrutinib, Nilotinib, Olaparib, Palbociclib, Pazopanib, Sunitinib...) sauf situations particulières ci-dessous. | Augmentation de l'exposition qui peut être importante selon le caractère substrat des médicaments | Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé | Des attitudes thérapeutiques sont proposées pour plusieurs thérapies ciblées dans les RCP. À nouveau, la prise d'un avis spécialisé auprès de l'oncologue et du pharmacologue peut permettre une adaptation du traitement de manière sûre durant la période de traitement antiviral. |
| Venetoclax | Risque de syndrome de lyse tumorale | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) | |
| Afatinib, Alectinib, Binimétinib, Cabozantinib, Imatinib, Osimertinib, Sorafenib, Trametinib | Augmentation de l'exposition de 26 à 40% | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Tamoxifène | Faible amplitude attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Apalutamide, Enzalutamide | Risque de perte de réponse antivirale | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) | |

Médicaments de pneumologie

| | | | |
|--------------------------|--|---|--|
| Béta-2 mimétique inhalés | Augmentation d'exposition attendue mais effet clinique modeste | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
|--------------------------|--|---|--|

| | | |
|---|--|--|
| Corticoïdes inhalés | Augmentation d'exposition attendue mais effet clinique modeste | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |
| Sildénafil, Tadalafil, Vardenafil, Avanafil | Augmentation de l'exposition | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) |
| Bosentan | Augmentation de l'exposition d'un facteur 5 à l'équilibre | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts). |

Antalgiques et anti-inflammatoires non opiacés

| | | |
|---|--------------------------------------|---|
| Aspirine, Paracétamol, Ibuprofène, Diclofenac, Naproxène, Ketoprofène | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |
| Colchicine | Risque toxique en cas d'accumulation | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) |

Antalgiques opiacés

| | | |
|----------------------------------|---|---|
| Codéine, Tramadol, Buprénorphine | Interactions de faible amplitude attendues | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |
| Fentanyl | Possible augmentation de l'exposition en quelques jours avec signes de surexposition chez les patients et risque de dépression respiratoire | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) |
| Méthadone | Possible diminution de l'exposition en méthadone | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |
| Morphine | Augmentation possible de l'exposition au M6G et M3G (induction de leur formation) | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé |
| Oxycodone | Augmentation de l'exposition de l'ordre de 90% | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (Avis d'experts) |

Antibactériens

| | | | |
|---------------------------------|---|--|--|
| Aminosides | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Bêta-lactamines | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Fluoroquinolones | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Fosfomycine | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Glycopeptides | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Oxazolidinones | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Polymyxines | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Sulfamides | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Tetracyclines | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Macrolides - sauf Erythromycine | Augmentation attendue des concentrations de certains macrolides (clarithromycine) | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | Chez les patients à risque d'allongement du QTc, un monitoring de l'ECG est recommandé |
| Erythromycine | Augmentation possible de l'exposition à l'erythromycine et troubles du rythme | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) | |
| Acide Fusidique | | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) (sauf forme cutané d'acide fusidique) | |

Antituberculeux

| | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|---|--|
| Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
|--------------------------------------|-----------------------------|---|--|

| | | | |
|-------------|--|---|--|
| Rifampicine | Forte diminution des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir attendue | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP). Utilisation impossible du Paxlovid même à distance de l'arrêt de la rifampicine (<3 semaines) | |
| Rifabutine | Possible baisse des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir. Augmentation de l'exposition en rifabutine en moyenne d'un facteur 4 | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) | |

Antifongiques

| | | | |
|--|---|---|--|
| Echinocandines | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Fluconazole, Isavuconazole, Itraconazole, Posaconazole | Augmentation modérée de l'exposition au Nirmatrelvir/Ritonavir (39% avec l'itraconazole) | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Voriconazole | Diminution de l'exposition au voriconazole de 39%. Légère augmentation des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir attendue. | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) | |

Antirétroviraux

| | | | |
|--|---|---|--|
| Inhibiteurs de protéases boostées (Darunavir/r, Atazanavir/r, Lopinavir/r) | Augmentation de l'exposition des inhibiteurs de protéase | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | Monitoring des événements indésirables (gastrointestinaux pour le ritonavir) |
| Inhibiteurs d'intégrase (Raltégravir, Dolutégravir, Bictégravir, Cabotégravir) | Faible amplitude d'interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Névirapine, Efavirenz, Etravirine | Baisse des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir possible. Une modification de la pharmacocinétique du substrat n'est pas attendue | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) | |

| | | | |
|--|---|---|--|
| Doravirine | Augmentation de l'exposition à la doravirine en moyenne d'un facteur 3,5 | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Rilpivirine | Impact vraisemblablement modéré mais risque possible d'allongement du QTc | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | Chez les patients à risque d'allongement du QTc, un monitoring de l'ECG est recommandé |
| Maraviroc | Augmentation de l'exposition du maraviroc | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) | |
| Tenofovir | Augmentation de l'exposition au tenofovir attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (Abacavir, Emtricitabine, Lamivudine) | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |

Anti-VHC

| | | | |
|--------------------------|--|---|--|
| Sofosbuvir/ Velpatasvir | | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Glécaprévir/Pibrentasvir | Forte augmentation de l'exposition à au glécaprévir/pibrentasvir attendue. Elévation des enzymes hépatiques associée au surdosage de glécaprévir | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) | |
| Voxaliprevir | Augmentation de l'exposition du voxaliprevir attendue, possible élévation des enzymes hépatiques | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) | |

Anti-herpès ; anti-CMV

| | | | |
|----------------------------|-----------------------------|---|--|
| Aciclovir/valaciclovir | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |
| Ganciclovir/valganciclovir | Aucune interaction attendue | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | |

Médicaments de l'hypertrophie de la prostate

| | | | |
|-------------|------------------------------------|---|--|
| Alfuzosine | Risque d'hypotension orthostatique | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) | |
| Silodosine | Risque d'hypotension orthostatique | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) | |
| Tamsulosine | Risque d'hypotension orthostatique | Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) | |

Autres médicaments

| | | | |
|---|--|---|--|
| Hormones thyroïdiennes | Diminution de l'exposition aux hormones thyroïdiennes si traitement de l'antiviral supérieur à 5 jours | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | Surveillance clinique et biologique de l'équilibre thyroïdien |
| Contraceptifs hormonaux, quelle que soit la voie d'administration | Diminution des concentrations en contraceptif hormonal | Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé | Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association, et un cycle suivant l'arrêt de l'antiviral |
| Dérivés de l'ergot de seigle | Risque d'ergotisme | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) | |
| Domperidone | Augmentation importante de l'exposition de la domperidone. Risque de trouble du rythme. | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) | |
| Naloxegol | Augmentation importante de l'exposition du Naloxegol. | Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP) | |

Annexe 3 - Fiche. Utilisation de remdesivir (Veklury®)

Indication

Remdesivir est indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 et lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du nirmatrevir/ritonavir notamment en raison de contre-indications.

Informations sur le remdesivir

Caractéristique

Remdesivir est un antiviral qui inhibe la réplication virale.

Posologie, mode d'administration

La posologie est de 200 mg à J1, puis 100 mg à J2 et à J3.

Remdesivir est administré par voie intraveineuse en 1 heure, sous surveillance clinique étroite compte tenu des réactions indésirables possibles lors de l'injection (notamment hypotension artérielle) et d'un suivi de la fonction rénale et de la fonction hépatique.

Remdesivir doit être administré dès que possible après le diagnostic de la COVID-19 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes.

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a émis un avis favorable en juin 2023 pour l'extension de l'utilisation du remdesivir pour la COVID-19 chez les patients IRC stade 4-5 dialysés ou non [décembre 2023].

Efficacité

Dans l'étude PINETREE (Gottlieb *et al.*), contrôlée, randomisée, en double aveugle contre placebo multicentrique chez des patients ayant une infection à SARS-CoV-2 confirmée, à risque accru de progression de la maladie, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie ou d'hospitalisation de plus de 24h, la proportion d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28 a été plus faible dans le groupe remdesivir que dans le groupe placebo : 0,7 % (2/279) versus 5,4 % (15/283) ; HR = 0,134 ; IC95 % : [0,031 ; 0,586] ; $p = 0,0076$. Aucun décès n'est survenu dans les deux groupes de traitement au cours des 28 jours de suivi.

Une étude de cohorte rétrospective (de Piccicacco *et al.*) incluant des patients ambulatoires ayant une Covid-19 confirmée avec des symptômes légers à modérés n'ayant pas d'augmentation de leur besoin en oxygène par rapport à leur état de base, et à haut risque de forme sévère de la Covid-19, a comparé l'effet du remdesivir au sotrovimab et à un groupe de patients appariés ambulatoires à haut risque de Covid-19 ne recevant pas le traitement, pour prévenir l'hospitalisation et l'accueil aux urgences, pendant la vague d'Omicron B.A.1. La majorité des patients étaient en situation d'immunodépression (groupe remdesivir 64,6 %, sotrovimab 92 %, contrôle 73,3 %). Les patients traités par remdesivir étaient moins susceptibles d'être hospitalisés ou d'être accueillis aux urgences dans les 29 jours après le début des symptômes comparés aux patients sans traitement (11 % (9/53) versus 23,3 % (21/66), OR = 0,41 (IC95 % 0,17–0,95), de même que les patients traités par sotrovimab (8 % (7/88) versus 23,3 % (21/66), OR = 0,28 (IC95 % = 0,11–0,71). La différence d'hospitalisation ou accueil aux urgences entre remdesivir et sotrovimab n'était pas significative.

Profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une augmentation des transaminases (14 %) et des nausées (4 %).

Populations particulières [décembre 2023]

L'essai randomisé de phase 3 REDPINE en double aveugle contre placebo a inclus 263 personnes avec COVID-19 et débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/mn/1,73m², avec une SaO₂ inférieure à 94 % (Santos J.R. et al, 2023). Parmi elles, 37 % étaient dialysées. Les participants étaient randomisés 2 :1 pour recevoir du remdésivir (200 mg J1 puis 100 mg J2-J5) ou le placebo. Si les taux plasmatiques du principal métabolite (GS-441524) ou de l'excipient (SBECD) étaient augmentés dans le groupe traité par remdésivir, le taux d'évènements indésirables ne différait pas selon les groupes, y compris pour ceux sérieux.

Une sous-étude de l'essai CATCO (Cheng et al. 2022) a évalué la tolérance du remdésivir administré précocement chez 34 personnes ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn. La variation du débit de filtration glomérulaire dans cette étude ne différait pas significativement de celle observée chez les 25 personnes ayant une clairance de base inférieure à 30 mais non traitées par remdésivir.

Dans une autre étude rétrospective monocentrique étatsunienne incluant 31 personnes ayant une clairance de base inférieure à 30 et traitées par remdésivir, les débits de filtration glomérulaires mesurés en fin de traitement par remdésivir tendaient à être plus élevés qu'avant (18 vs 15, p<0,001) (Stancampiano et al. 2022). De plus, il n'était pas observé de mouvement significatif de la bilirubine.

Ces éléments ont conduit le Comité des Médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des Médicaments (EMA) à émettre un avis favorable pour l'extension de l'utilisation du remdésivir pour la COVID-19 chez les patients IRC stade 4-5 dialysés ou non, avis endossé par l'EMA le 26 juin 2023. Cette extension a également été validée par la FDA le 14 juillet 2023.

Annexe 4

(D'après l'avis du Covars du 5 avril 2023)

1. Personnes à risque de forme grave

- les personnes en situation d'obésité (IMC > 30 kg/m²) ;
- les personnes atteintes de diabète (de type 1 et de type 2) ;
- les personnes atteintes de BPCO et/ou d'insuffisance respiratoire ;
- les personnes atteintes d'hypertension artérielle compliquée et/ou d'insuffisance cardiaque ;
- les personnes atteintes de maladies hépatiques chroniques et en particulier la cirrhose ;
- les personnes atteintes de troubles psychiatriques, ou de démence ;
- les personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral ;
- les personnes sévèrement immunodéprimées.

2. Personnes à très haut risque de forme grave

- les personnes atteintes de cancers ou de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie ;
- les personnes atteintes de maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés ;
- les personnes transplantées d'organes solides ;
- les personnes transplantées par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- les personnes atteintes de polyopathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes ;
- les personnes atteintes de certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_maladies_rares_cosv_fmr-2.pdf);
- les personnes atteintes de trisomie 21.

Références bibliographiques

1. Aggarwal NR, Molina KC, Beaty LE, Bennett TD, Carlson NE, Mayer DA et al. Real-world use of nirmatrelvir–ritonavir in outpatients with COVID-19 during the era of omicron variants including BA.4 and BA.5 in Colorado, USA: a retrospective cohort study. doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00011-7
2. Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires. Avis du 16 décembre 2022. Point d'actualité sur la COVID-19. <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/autosaisine-covid-19-covars-decembre-2022.pdf>
3. Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires. Note d'actualité relative à la situation COVID-19, France du 31 mars 2023 – Révisée le 5 avril 2023. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/20230331_note_actualite_sur_la_covid_19_covars_revisee_5_avril_2023-3.pdf
4. Direction générale de la santé. DGS-Urgent. N°2021-90. Lancement de la campagne de rappel vaccinal contre la Covid-19 pour les populations prioritaires. 27/08/2021. <https://sante.gouv.fr/professionnels/article/archives-dgs-urgent>
5. Direction générale de la santé. DGS-Urgent. N°2022-80. Dispositif d'appui à la prescription du Paxlovid. 12/10/2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent>
6. Direction générale de la santé. DGS-Urgent. N°2023-05. Actualisation des recommandations de prise en charge prophylactique contre la Covid-19. 31/01/2023. <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent>
7. Direction générale de la santé. DGS-Urgent. N°2023-05. Annexe 1. ANRS-Maladies Infectieuses Émergentes. Avis du groupe AvATher du 16 Janvier 2023. Réponse à la demande d'avis complémentaire de la DGS du 6 décembre 2022 concernant la population cible de Paxlovid® et l'utilisation d'Evusheld® en prophylaxie préexposition. <https://sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent>
8. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes I, Patel R et al. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 and hospitalization in a large US health. medRxiv . 2022 Jun 17;2022.06.14.22276393. doi: 10.1101/2022.06.14.22276393. Preprint
9. Gottlieb RL et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):305-315. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116846>
10. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence – Synthèse d'avis- 6 avril 2022 PF-07321332 / ritonavir PAXLOVID 150 mg/100 mg, comprimé pelliculé - Première évaluation. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334227/fr/paxlovid-pf-07321332/-ritonavir-covid-19
11. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Remdesivir VEKLURY 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Nouvelle(s) indication(s). 4 janvier 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201987/fr/veklury-remdesivir
12. Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 – Stratégie de rappel vaccinal début 2023. Validé par le collège de la Haute Autorité de Santé le 19 janvier 2023. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227126/fr/reponses-rapides-dans-le-cadre-de-la-covid-19-strategie-de-rappel-vaccinal-debut-2023
13. Haute Autorité de Santé. Décision n°2023.0036/DC/SEM du 2 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité XEVUDY. Saint-Denis La Plaine : HAS 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3411520/fr/xevudy-sotrovimab-covid-19
14. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 Anticipation des campagnes de vaccination en 2023. Validée par le Collège de la HAS le 23 février 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3417245/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-anticipation-des-campagnes-de-vaccination-en-2023
15. Kaboré JL, Laffont B, Diop M, Tardif MR, Turgeon AF, Dumaresq J, Luong ML, Cauchon M et al. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir on Covid-19-Associated Hospitalization Prevention: A Population-Based Cohort Study in the Province of Québec, Canada. doi: 10.1093/cid/ciad287.
16. Lewnard JA, McLaughlin JM, Malden D, Hong V, Puzniak L, Ackerson BK et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir in preventing hospital admissions and deaths in people with COVID-19: a cohort study in a large US health-care system. Lancet Infect Dis 2023. doi.org/10.1016/ S1473-3099(23)00118-4
17. Piccicacco N, Zeitler K, Ing A, Montero J, Faughn J, Silbert S et al. Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge. J Antimicrob Chemother 2022; 77: 2693–2700

18. de PROST, N et al. « Clinical phenotypes and outcomes associated with SARS-CoV-2 variant Omicron in critically ill French patients with COVID-19». Nat Commun. 2022 Dec 7;13(1):7547. doi: 10.1038/s41467-022-34575-0
19. Shah MM, Joyce B; Plumb ID, Sahakian S, Feldstein LR; Barkley E et al. Paxlovid Associated with Decreased Hospitalization Rate Among Adults with COVID-19 — United States, April–September 2022. Weekly / December 2, 2022 / 71(48);1531–1537
20. World Health Organization. Therapeutics and Covid-19 LIVING GUIDELINE 10 November 2023

Ces réponses rapides sont élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de leur publication, elles sont susceptibles d'évoluer en fonction de nouvelles données. Elles sont fondées sur ce qui apparaît souhaitable ou nécessaire au moment où elles sont formulées.

Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19 Traitement de la Covid-19, méthode de réponse rapide – Décembre 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr