



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2024

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)**

présentée et soutenue publiquement
le 6 juin 2024 à POITIERS
par **Madame ROUILLE Chloé**

Synthèse et évaluation de l'utilisation de l'antiviral Paxlovid®
dans la prise en charge de la Covid-19 de son développement
à son utilisation

Composition du jury :

Président : Madame MARIVINGT-MOUNIR Cécile, Docteur en pharmacie et
Maitre de Conférence en pharmacochimie HDR

Membres : Madame MASSON Anne, Docteur en pharmacie
Madame BOUCHE Blandine, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur ELIOT Guillaume, Docteur en pharmacie et Maitre
de Conférence associé - officine

LISTE DES ENSEIGNANTS

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAEKER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

REMERCIEMENTS

Au Jury de thèse,

À Madame Marinvingt-Mounir Cécile, merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

À Monsieur Eliot Guillaume, qui a accepté de diriger cette thèse. Je le remercie tout particulièrement pour sa lecture attentive de mon travail, pour son aide lors de la rédaction et aussi pour sa patience à répondre à mes nombreux mails.

À Anne et Blandine, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'être présentes pour ce jour important.

Aux équipes officinales,

Merci à l'URPS de Nouvelle-Aquitaine, qui m'a permis de récolter une partie des données pour mon questionnaire grâce à la diffusion aux différentes officines de la région. Merci également aux participants de l'étude d'avoir pris quelques minutes pour y répondre.

Merci aux différentes équipes officinales qui ont croisé mon chemin lors de mes études, je me suis aussi formée à vos côtés et ce fut très important pour moi. Clin d'œil spécial à la pharmacie Ré La Blanche dont je garderai de merveilleux souvenirs (vive les chouquettes).

À ma famille,

Merci à mes parents et à mes deux frères, Mattéo et Marius, pour leur soutien infailible durant toutes ces années. Rentrer à la maison était un moyen de me ressourcer et c'était un vrai bonheur à chaque fois. Merci pour votre positivité, les repas partagés, les danses pour décompresser et les fous rires. Merci d'être une famille si fusionnelle, je vous aime.

Merci à mes grands-parents, c'est une chance énorme de pouvoir profiter de vous et de vous rendre fier.

À la famille que j'ai choisie,

À mon binôme du quotidien, Pierre. Merci pour toute la force que tu m'as apportée tout au long de ces études. Merci de croire en moi chaque jour, notamment quand je doute. Je suis très heureuse que l'on se soit trouvé. À nos futurs projets.

Merci à mes beaux-parents pour leur réconfort et leur accueil, et surtout merci à beau-papa pour sa relecture très attentive.

À mes amis d'enfance pour toujours trouver un moment pour un café pour un update de vie.

À ma meilleure amie Maylis, pour toutes nos aventures vécues ensemble depuis plus de 10 ans.

Et bien sûr, merci à ma team pharma, Jean, Anne (encore), Rémi, Sarah et Lothaire. Merci d'avoir fait de ces études un souvenir mémorable, avec beaucoup de rire, de bêtises et de « toupies ». J'ai hâte que l'on se retrouve les week-ends pour se raconter nos péripéties pharmaciennes.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS	2
REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES.....	4
LISTE DES FIGURES.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
AVANT PROPOS	8
PARTIE I : LA COVID-19, NOUVELLE INFECTION VIRALE.....	9
1.1 Nom de la maladie.....	9
1.2 Histoire de la Covid-19(3)	9
1.3 Structure du SARS-CoV-2	12
1.3.1 Structure et génome	12
1.3.2 Pénétration du virus dans la cellule hôte.....	14
1.3.3 Cycle de réplication.....	15
1.4 Transmission	16
1.4.1 Contact direct	17
1.4.2 Aérosols dans l’air.....	18
1.4.3 Contact indirect par une surface contaminée.....	18
1.4.4 A quel moment se passe la transmission ?	19
1.5 Durée d’incubation, symptômes et imagerie.....	19
1.5.1 Durée d’incubation	19
1.5.2 Symptômes associés à la maladie (29).....	19
1.5.3 Manifestations en imagerie(29)	20
1.6 Degré de sévérité(31)	21
1.6.1 Infection asymptomatique	21
1.6.2 Niveaux de sévérité selon OMS(29).....	21
1.6.3 Infection symptomatique légère à modérée.....	22
1.6.4 Infection sévère et état critique	22
PARTIE II : LE PAXLOVID® ET SES RESULTATS PROMETTEURS.....	23
1.1 Molécules et mécanismes d’action	23
1.1.1 Le nirmatrelvir	23
1.1.2 Le ritonavir	25
1.2 Essais.....	27
1.2.1 Essai de phase III en novembre 2021(44).....	27
1.2.2 Essai mené en Israël(48).....	31
1.3 Histoire de la réglementation du Paxlovid®	33

1.3.1	Autorisation d'utilisation d'urgence par la FDA en décembre 2021(50)	33
1.3.2	Accès précoce de la HAS le 20 janvier 2022(52)	34
1.3.3	Mise à disposition du Paxlovid® (53)	35
1.3.4	Rapport de synthèse de la HAS(54)	36
1.3.5	Avis de la Commission de Transparence du 6 avril 2022(46)	40
1.3.6	Etude d'utilisation de l'antiviral oral Paxlovid®(57)	41
1.4	Aspects réglementaires à l'officine	42
1.5	Emploi du Paxlovid® à l'officine (61)	43
PARTIE III : LE PAXLOVID® ET SES RISQUES		45
1.1	Contre-indications	45
1.1.1	Substrat du CYP3A4	45
1.1.2	Classes médicamenteuses(65)	49
1.1.3	Identification et résolution de problématiques par les pharmaciens	56
1.2	Effets indésirables	58
1.2.1	Enquête française de pharmacovigilance(70)	58
1.2.2	Analyse Vigibase	61
1.2.3	Phénomène de récurrence	62
1.2.4	Conclusion	65
1.3	Solutions et aide à la prescription	65
PARTIE IV : ETAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DU PAXLOVID EN OFFICINE EN NOUVELLE AQUITAINE SUR 2022-2023		67
1.1	Méthode	67
1.1.1	Rédaction du questionnaire	67
1.1.2	Population étudiée	68
1.1.3	Collecte de l'information	68
1.2	Résultat	69
1.2.1	Caractéristiques générales	69
1.2.2	Partie théorique	70
1.2.3	Partie pratique	73
1.2.4	Gestion et distribution	75
1.2.5	Discussion	76
CONCLUSION		78
BIBLIOGRAPHIE		80
ANNEXES		86
RESUME		96

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : image de coronavirus avec coloration de synthèse capturée au microscope électronique d'après Méditerranée Infection (2020).....	12
Figure 2 : schéma du génome du SARS-Cov2 d'après "American Society for Microbiology" (2020)	13
Figure 3 : représentation schématique du SARS-Cov2 d'après la Société Française de Microbiologie	14
Figure 4 : cycle infectieux d'un coronavirus dans une cellule hôte d'après Zhou H. (mai 2020), « Potential Therapeutic Targets and Promising Drugs for Combating SARS CoV2.....	16
Figure 5 : illustration d'un taux de reproduction égal à 2 d'après Flahault A. (août 2020), « Que dit la science à propos de l'épidémiologie des maladies infectieuses émergentes ? ».....	17
Figure 6 : représentation de la structure chimique du nirmatrelvir d'après PubChem (2021)	23
Figure 7 : représentation schématique du mode d'action du Paxlovid® d'après Buxeraud J. (2022), «Le nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®), un traitement contre la Covid-19 ».....	24
Figure 8 : représentation de la structure chimique du ritonavir d'après PubChem (2005).....	25
Figure 9 : schéma des processus cellulaires affectés par le ritonavir d'après Seyed M. (juin 2023), « Paxlovid® : A new approach to Covid-10 therapy ? »	26
Figure 10 : paramètres pharmacocinétiques comparatifs d'après Gerhart J. (janvier 2024), « A comprehensive review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of nirmatrelvir / ritonavir ».....	26
Figure 11 : méthodologie de l'essai EPIC-HR d'après Hammond J. (2022).....	28
Figure 12 : efficacité du nirmatrelvir / ritonavir dans la prévention des hospitalisations ou des décès liés au Covid-19 jusqu'au jour 28 d'après Hammond J. (février 2022), « Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19 »	30
Figure 13 : résultats de l'essai par sous-groupes de variables sociodémographiques et cliniques d'après Ronza N. (juillet 2022), « Effectiveness of Paxlovid® in reducing severe coronavirus disease 2019 and mortality in High-risk patients »	32
Figure 14 : facturation de la boîte de Paxlovid® d'après l'USPSO (mai 2022)	43
Figure 15 : importance du CYP3A4 dans l'organisme d'après le Médecin du Québec, volume 37, numéro 8 (août 2022)	45
Figure 16 : disparition de l'inhibition du CYP3A4 après arrêt du ritonavir d'après Marzolini C. (mai 2022), « Recommendations for the Management of drug-drug interactions between the Covid-19 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) and comedications	47
Figure 17 : résumé des interactions médicamenteuses par classes médicamenteuses d'après Marzolini C. (mai 2022), « Recommendations for the Management of drug-drug interactions between the Covid-19 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) and comedications.....	55
Figure 18 : résultats de l'étude évaluant le phénomène de rebond après traitement par antiviral d'après Wang L. (juin 2022), « Covid-19 rebound after Paxlovid and Molnupiravir during january-june 2022 ».....	63
Figure 19 : Typologie de la pharmacie.....	69
Figure 20 : Années d'expérience	69
Figure 21 : Taille des officines.....	70
Figure 22 : Critères d'éligibilité.....	71
Figure 23 : Plan de prise	71
Figure 24 : Contre-indications	72
Figure 25 : Modalités de prise	72
Figure 26 : Nombre de dispensations sur l'année 2022-2023.....	73
Figure 27 : Âge des patients	74
Figure 28 : Conseils associés lors de la dispensation du Paxlovid®	75

LISTE DES ABREVIATIONS

AOD : anticoagulant oral direct

ASC : Aire sous la courbe

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVK : antivitamine K

BCRP : Breast Cancer Resistance Protein

BNPV : Base de données Nationale de Pharmacovigilance

CDC : Centers for Disease Control and prevention

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CT : Commission de Transparence

CYP : cytochromes P450

DCI : Dénomination Commune Internationale

DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé

DGS : Direction Générale de la Santé

FDA : Food and Drug Administration

GISAID : Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data

HAS : Haute Autorité de Santé

ICTV : International Committee on Taxonomy of Viruses

INR : International Normalized Ratio

MTE : Marge Thérapeutique Etroite

NIH : National Institutes of Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P-GP : glycoprotéine P

PGR : Plan de Gestion de Risque

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SARS : Severe Acute Respiratory Syndrom

SMR : Service Médical Rendu

SNDS : Système National des Données de Santé

SPF : Santé Publique France

SFPT : Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

VHC : Virus de l'Hépatite C

AVANT PROPOS

Depuis l'émergence du virus que l'on nommera SARS-CoV2 fin 2019, le monde a été bouleversé à plusieurs niveaux, soumis à des impacts considérables sur la santé publique et sur l'économie mondiale. Dans ce contexte de pandémie, durant laquelle chaque pays a dû faire face à la prise en charge d'une maladie jusqu'ici inconnue, nous avons décidé de travailler sur la spécialité du Paxlovid® du laboratoire américain Pfizer, une des solutions apportées par la recherche dans la lutte contre le virus.

Malgré la mise en place de mesures de prévention comme le port de masques, la distanciation sociale ou les campagnes de vaccination, le système de santé a été mis à rude épreuve, que ce soit au niveau des hôpitaux, du personnel médical ou des ressources sanitaires.

Cependant, le domaine de la recherche scientifique a connu des avancées considérables et rapides permettant le développement de vaccins et de traitements. Le nouveau traitement antiviral développé par Pfizer est rapidement devenu un point central dans la lutte contre le SARS-CoV2.

La tension dans les hôpitaux, les traitements par oxygénothérapie ou par anticorps monoclonaux ne permettent pas une prise en charge simple en ambulatoire. C'est dans ce contexte tendu que les laboratoires ont cherché à développer un traitement par voie orale pour simplifier le parcours de soins du patient et éviter la surcharge du système de santé. L'émergence de traitements innovants comme le Paxlovid® a suscité un vif intérêt tout en ouvrant de nouvelles perspectives dans la lutte contre le virus du SARS-CoV2.

Le Paxlovid® a eu de nombreuses autorisations rapidement et les professionnels de santé ont dû se former sans tarder pour avoir les informations nécessaires au bon usage de ce médicament.

En analysant les données cliniques disponibles, les recommandations des différentes autorités de santé, ainsi que les aspects réglementaires liés à ce traitement, cette thèse veut contribuer à la compréhension des études qui ont été menées en amont de l'autorisation du Paxlovid® sur le marché, de ses risques et de son rôle dans la crise de la Covid-19.

PARTIE I : LA COVID-19, NOUVELLE INFECTION VIRALE

La Covid-19 est une maladie respiratoire due au coronavirus SARS-CoV-2. Elle a été identifiée pour la première fois dans la ville de Wuhan en Chine à la fin de l'année 2019. Par la suite, elle s'est rapidement propagée à l'échelle mondiale engendrant une crise sanitaire inédite, durant laquelle les gouvernements, les professionnels de santé mais aussi les populations du monde entier ont dû faire face à de nombreux défis. Cette pandémie a fait plus de 800 000 morts dans le monde en moins d'un an, entre décembre 2019 et août 2020.(1)

1.1 Nom de la maladie

Les virus sont nommés selon leur structure génétique pour faciliter la mise au point de test diagnostic, de vaccins mais aussi de médicaments. Le 11 février 2020 (2), l'ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) a annoncé que le nom officiel du nouveau virus serait : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère, en anglais « Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 » (SARS-Cov-2). En effet, ce nouveau virus est génétiquement apparenté à la famille des coronavirus, comme celui à l'origine de l'épidémie mondiale de SARS en 2003. Le même jour, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a indiqué que le nom de cette nouvelle maladie serait « Covid-19 » selon leurs lignes directrices pour faciliter la communication avec le public. Cette appellation leur donnant un format standard pour toute future flambée de coronavirus suivant leur année d'apparition.

1.2 Histoire de la Covid-19 (3)

En décembre 2019, une épidémie de pneumonie décrite comme d'allure virale émergeait dans la ville de Wuhan en Chine. La découverte d'un nouveau coronavirus a été annoncée le 9 janvier 2020 par les autorités sanitaires chinoises et l'OMS.

Le premier cas a été détecté le 1^{er} décembre 2019. Malgré tout, certaines études ont estimé que l'épidémie aurait débuté quelques mois plus tôt à la suite d'analyses génétiques de différents génomes du SARS-CoV-2 et à des analyses de prévalence de mots clés recherchés sur internet : « essoufflement », « dyspnée », « diarrhées » à partir du mois de novembre 2019. Ces études suggérant alors que la circulation du coronavirus avait débuté avant que les premiers cas ne soient officiellement déclarés.

Le nombre de cas diagnostiqués augmenta alors en flèche à partir du mois de décembre 2019. Il faut rappeler qu'à cette période, personne ne savait si les humains se contaminaient entre eux ou s'il y avait une contamination par une source animale commune.

Au début du mois de janvier 2020, l'OMS fut enfin alertée sur le virus et sa propagation. Elle lança alors une alerte internationale le 9 janvier 2020 : « Chinese authorities have made a preliminary determination of a novel (or new) coronavirus, identified in a hospitalized person with pneumonia in Wuhan. [...] The preliminary determination of a novel virus will assist authorities in other countries to conduct disease detection and response » (4)

Le premier décès d'un patient atteint du SARS-CoV-2 fut annoncé le 11 janvier 2020 et quelques jours plus tard, le premier cas hors Chine était diagnostiqué.

Le 23 janvier 2020, l'OMS annonça que la maladie était à transmission interhumaine : « There is now more evidence that 2019-nCoV spreads from human- to- human and also across generations of cases » (5). À la suite de cette annonce, des décisions sanitaires ont été prises pour identifier des mesures de prévention dans l'objectif de réduire le nombre de cas.

En France, les trois premiers malades ont été annoncés le 24 janvier 2020 (3). Ces trois patients avaient séjourné à Wuhan quelques jours auparavant. L'OMS indiqua dans un même temps que les modes de transmissions étaient les mêmes que pour d'autres coronavirus.

Les mois suivants, l'épidémie atteignait progressivement les différents pays du monde, chacun déclarant leur premier cas les uns après les autres. En France, entre le 21 janvier et le 24 mars 2020, Santé Publique France (SPF) enregistra 22 302 cas de Covid-19 (6). L'OMS annonça le 11 mars 2020, suite à la déclaration mondiale de plus de 121 000 cas (7), que le monde faisait face à une pandémie et à une crise touchant l'ensemble des secteurs.

Chaque pays prit alors des mesures de prévention. On retrouvera globalement la fermeture des frontières, la mise en place d'une quarantaine pour les étrangers arrivant sur le territoire, la fermeture des collectivités et des lieux publics considérés comme non essentiels tels que le cinéma, les musées, les restaurants, l'interdiction des rassemblements, le confinement de la population, traduisant un état d'urgence sanitaire.

A la mi-juin, on considéra que plus de 400 000 personnes étaient décédées du coronavirus dans le monde et la barre des 8 millions de cas dans le monde fut atteinte.

Le 21 décembre 2020, l'Union Européenne approuva un premier vaccin contre la Covid-19, celui de Pfizer-BioNTech (8), quelques heures après le feu vert de l'EMA.

La France a vacciné pour la première fois le 27 décembre 2020, lançant alors une vaste campagne de vaccination auprès de la population, conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). Cette stratégie vaccinale reposait sur un principe de priorisation des populations fragiles : personnes âgées, personnes à risque de développer une forme grave, vie en collectivité, professions à risque d'exposition ou de transmission.

Ces dernières années ont donc été marquées par différentes vagues de cas de SARS-CoV-2 mais aussi par l'apparition de différents variants (9). En effet, les virus se caractérisent par leur évolution constante à la suite de mutations ou de délétions dans leur code génétique. C'était donc un phénomène attendu lors de la pandémie. Les premiers variants préoccupants sont apparus à partir de fin 2020. On les désigne selon une dénomination internationale basée sur l'alphabet grec et définie par l'OMS. On retrouvait le variant Alpha, apparu fin 2020, majoritaire au mois de mars 2021. Il s'était très rapidement propagé en France. Au premier trimestre 2021, on a également retrouvé les variants Beta et Gamma qui ont circulé de manière moins importante. Puis, le variant Delta, apparu en mai 2021 et devenu majoritaire l'été 2021, représentant plus de 99% des variants circulants. Enfin, on rencontrait le variant Omicron apparu fin novembre 2021. Les différents variants connus et les prochains que nous serons amenés à connaître font l'objet d'une surveillance mondiale. En effet, il existe des bases de données internationales qui rassemblent des informations sur les variations génétiques du SARS-CoV-2, par exemple GISAID (10) (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data).

La description des premiers cas de SARS-CoV-2 aux abords du marché de Wuhan plaidait en faveur d'un franchissement naturel de la barrière d'espèces à partir d'un hôte intermédiaire, commercialisé à cet endroit. C'est l'hypothèse la plus probable mais les recherches doivent se poursuivre pour l'établir formellement. Ce phénomène a déjà été mis en évidence pour de nombreux virus. En effet, les chauves-souris sont les animaux réservoirs des coronavirus car ces derniers se reproduisent dans leurs cellules de façon continue mais sans les rendre malades.

On peut introduire la notion d'hôte intermédiaire en prenant pour exemple le SARS-CoV1, responsable du SARS, qui avait pour hôte intermédiaire la civette palmée. Dans le cas du SARS-CoV-2, il y a encore des incertitudes mais son génome est à 96% identique avec celui de la chauve-souris, donc soit transmis directement soit via un hôte intermédiaire. L'hypothèse du pangolin a été émise en raison de l'homologie de séquence dans la partie codante pour la protéine S entre le SARS-CoV du pangolin et le SARS-CoV2. Il se pourrait qu'on ait une recombinaison entre le SARS-CoV du pangolin et le virus de la chauve-souris (Bat RATG13).

Finalement, plus de 660 millions de cas ont été rapportés à travers le monde depuis le début de la crise sanitaire (dernier chiffre datant du 9 mars 2023) et presque 7 millions de personnes en sont décédés. La France fait partie des pays les plus touchés par l'épidémie, après les Etats-Unis et l'Inde, avec presque 40 millions de cas confirmés (7).

1.3 Structure du SARS-CoV-2

Le coronavirus est un virus responsable d'infections respiratoires et digestives chez les humains mais aussi chez de nombreuses espèces animales (mammifères et oiseaux). On retrouve les coronavirus dans l'ordre des *Nidovirales*, dans la famille des *Coronaviridae* et la sous famille des *Coronavirinae*. On peut la diviser en 4 genres : les Alphacoronavirus, les Betacoronavirus, les Gammacoronavirus et les Deltacoronavirus. Le SARS-CoV-2 est un nouveau Betacoronavirus.

1.3.1 Structure et génome

Le SARS-CoV-2, est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kilobases. Il mesure en moyenne 120 nanomètres de diamètre et est donc invisible à l'œil nu, comme tous les virus. Les coronavirus doivent leur nom à leur enveloppe en forme de couronne (corona) comme présenté sur la figure 1 (11). Cette dernière est constituée de lipides et de protéines en forme de pic (spicules ou spikes) insérées dans cette membrane.

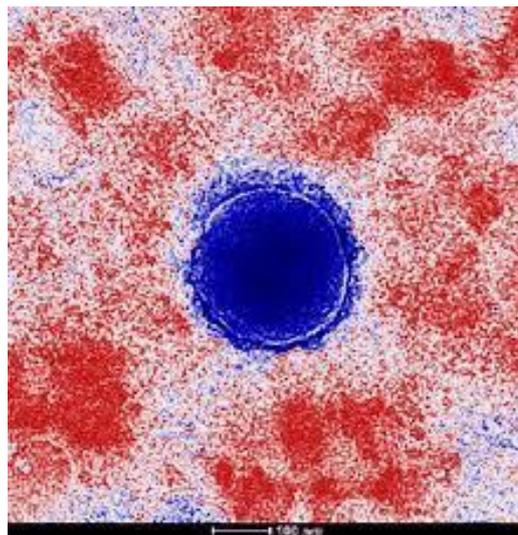


Figure 1 : image de coronavirus avec coloration de synthèse capturée au microscope électronique d'après *Méditerranée Infection* (2020)

On peut séparer le génome en deux parties (figure 2) (12). La première partie du génome, qui fait environ les deux tiers comporte une partie codante divisée en Orf1a et Orf1b, Cette partie code pour un gène réplacase qui sera ensuite traduit en deux polyprotéines (pp1a et pp1b) qui seront clivées en 16 protéines non structurales, indispensables à la réplication virale.

La deuxième partie, qui correspond au tiers restant, code pour des protéines de structure dont des glycoprotéines membranaires (1) :

- spike (S)
- l'hémagglutinine estérase (HE)
- la protéine de membrane (M)
- la protéine d'enveloppe (E)
- la protéine de capsid (N) qui est la protéine la plus abondante des coronavirus.

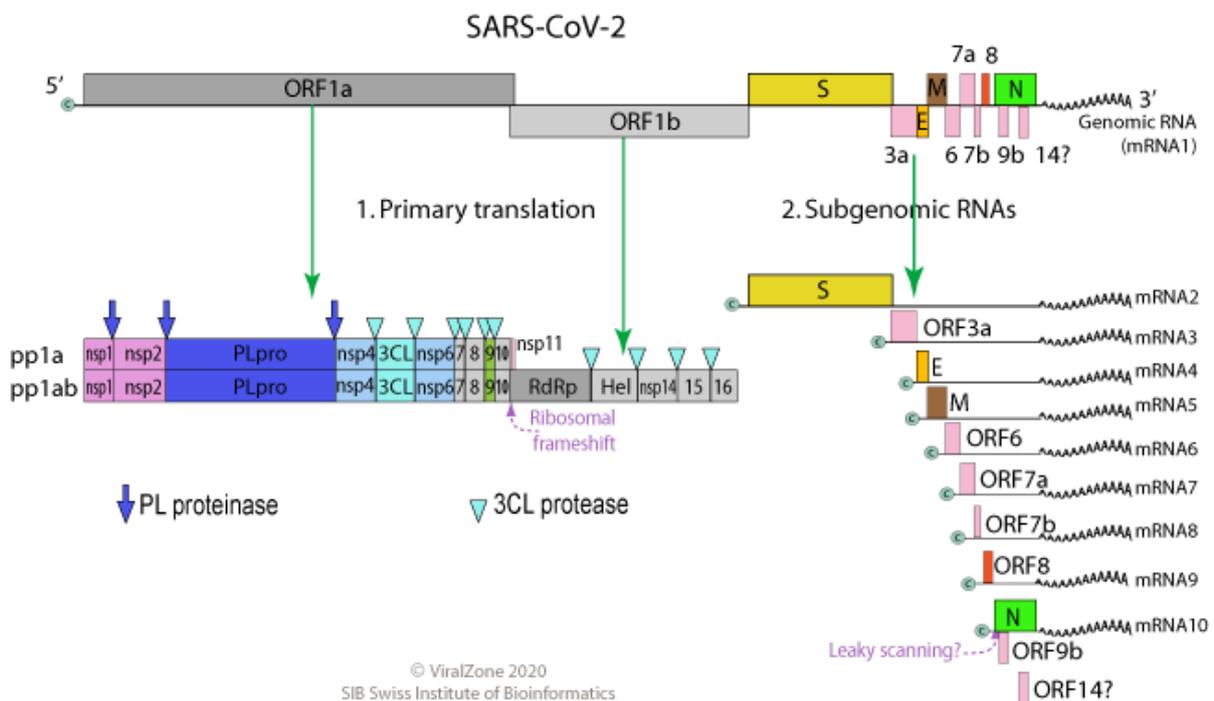


Figure 2 : schéma du génome du SARS-Cov2 d'après "American Society for Microbiology" (2020)

La protéine de capsid N est très immunogène et est impliquée dans la réplication du génome viral ainsi que dans la modulation des voies de signalisation cellulaire. Elle constitue également la cible des outils de diagnostic ou des vaccins. Chez le SARS-CoV-2 on retrouve une nucléocapside de symétrie hélicoïdale. Cette dernière est constituée de la capsid qui va s'associer au génome viral (ARN) lors de l'assemblage du virion. Ce complexe va être protégé par une enveloppe phospholipidique. On retrouve une large couronne formée par les protéines S puis une deuxième couronne, plus petite, formée par HE. Enfin, la matrice et l'enveloppe sont constituées des protéines M et E comme représenté sur la figure 3. (13)

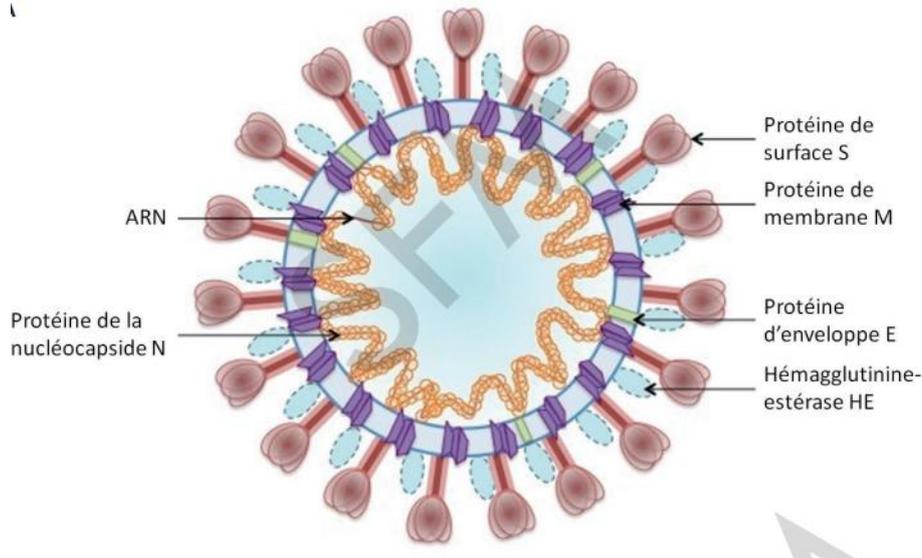


Figure 3 : représentation schématique du SARS-Cov2 d'après la Société Française de Microbiologie

Spike est une protéine qui lie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 et va donc permettre l'entrée dans la cellule hôte. En effet, on la retrouve au niveau de l'enveloppe du virus disposée en couronne. Elle est constituée de deux sous-unités : la sous-unité S1 qui est un domaine de liaison au récepteur cellulaire et la sous-unité S2 qui sert pour la fusion du virus à la membrane cellulaire de la cellule hôte (1). La protéine E joue un rôle important dans la phase d'assemblage de la particule virale et elle porterait des facteurs de virulence.

1.3.2 Pénétration du virus dans la cellule hôte

L'attachement du virus à la cellule hôte fait intervenir la protéine Spike. Elle a une bonne affinité pour les glycanes (sucres) des récepteurs à la surface des cellules humaines et les utilise donc comme porte d'entrée cellulaire (1). Ainsi, le SARS-CoV2 a un attrait pour le récepteur ACE2, présent à la surface des cellules (notamment les cellules pulmonaires ou les cellules endothéliales artérielles et veineuses). Ce récepteur fait partie du système rénine / angiotensine / aldostérone (SRAA). Il va permettre la production d'angiotensine 1-7, possédant des fonctions vasodilatatrices, opposées à l'angiotensine II (récepteur ACE). Dans des conditions physiologiques, il y a un équilibre entre ces molécules.

Lors d'une condition pathologique, comme une infection par le SARS-CoV2, cette balance entre vasoconstriction et vasodilatation est déséquilibrée (14). Cela peut engendrer différentes conséquences cliniques comme l'insuffisance cardio-respiratoire. La liaison du virus avec le récepteur ACE2 entrainerait une altération de sa fonction.

Après liaison au récepteur, une modification conformationnelle de la protéine S va permettre d'exposer la sous-unité S2. Cette dernière permet l'endocytose par fusion membranaire et il en résultera la pénétration du virus dans la cellule hôte. On comprend que la fusion membranaire nécessite l'activation de la protéine Spike par un clivage au niveau de la jonction S1/S2 générant les sous-unités S1 et S2. Ce clivage sera réalisé par des protéases cellulaires, comme la furine. Cette activation nécessite aussi un clivage en S2' en peptide de fusion par TMPRSS2 (1) (transmembrane serine protéase 2) ou encore par certaines cathepsines dans les cellules dépourvues en TMPRSS2.

Le polymorphisme génétique est important (14), il peut moduler l'activité et la sensibilité d'une protéine. Ainsi, pour l'ACE2, il pourrait y avoir une sensibilité différente à développer l'infection par le SARS-Cov2, ce qui pourrait conduire à une infection plus ou moins grave. C'est ce qu'a montré Marco Alifano, enseignant-chercheur de l'équipe Cancer Immune Control and Escape du centre de recherche des Cordeliers à Paris, grâce à ses modélisations. Il émet l'hypothèse que le gène K26R, commun chez les européens pourrait augmenter l'affinité ACE2 pour la protéine Spike du SARS-CoV2 et donc prédisposer à une maladie plus grave (15).

1.3.3 Cycle de réplication

Le cycle de réplication des coronavirus se déroule en général en 8 à 10h. Il est divisé en plusieurs phases : entrée dans la cellule, réplication et transcription, assemblage et maturation puis bourgeonnement et sortie de la cellule hôte (figure 4) (16).

Après l'étape de la fusion des membranes virales et cellulaires, il se produit un relargage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, l'ARN génomique est décapsidé. La réplication du génome viral est strictement cytoplasmique. La machinerie cellulaire va traduire le gène réplicase en deux grandes polyprotéines : ppl1a et ppl1b, clivées en différentes protéines non structurales. Ces protéines vont s'assembler en un large complexe de transcription et de réplication qui permettra de reproduire l'ARN viral. Il produira également les protéines de structure des nouveaux virions par la formation de brins d'ARN antisens qu'on appelle des ARN sous-génomiques.

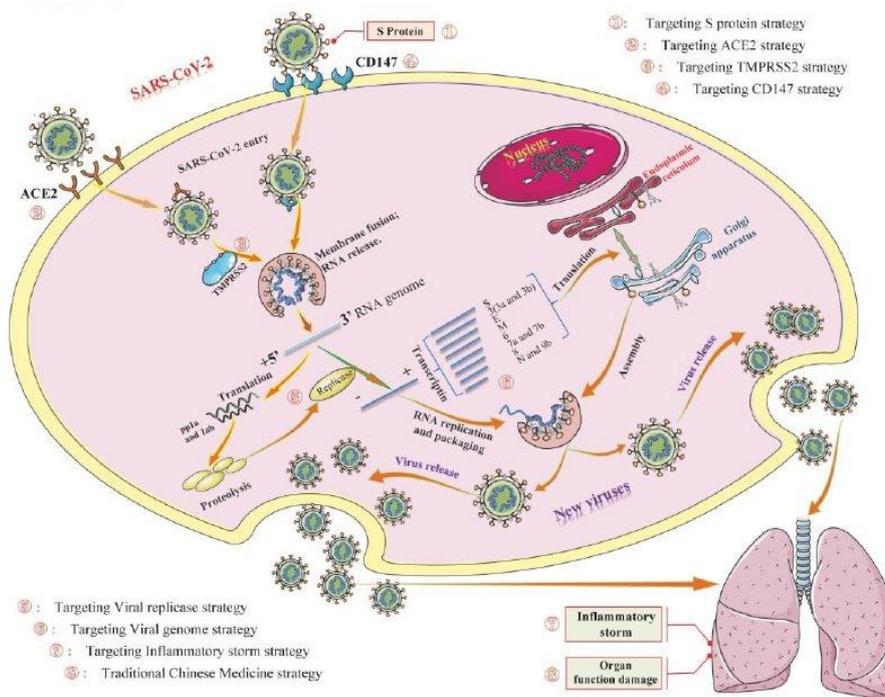


Figure 4 : cycle infectieux d'un coronavirus dans une cellule hôte d'après Zhou H. (mai 2020), « Potential Therapeutic Targets and Promising Drugs for Combating SARS CoV2

Ces nouveaux brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside. La protéine M vient se fixer pour donner sa forme au virion. Puis, des protéines S viennent se fixer. Enfin, la protéine E va contribuer à l'assemblage et à la libération du virion hors de la cellule infectée, via l'appareil de Golgi et les vésicules sécrétoires par exocytose (17).

1.4 Transmission

Au départ, l'hypothèse d'une zoonose a été privilégiée car la majorité des cas décrits concernait des personnes ayant fréquenté un marché d'animaux vivants. Finalement, la transmission interhumaine a été établie plus tard. Un patient peut infecter plusieurs personnes lors de contacts rapprochés, c'est-à-dire moins d'un mètre de distance, et prolongés donc supérieurs à quinze minutes.

Pour estimer la transmissibilité du virus, on peut parler du taux de reproduction de base appelé R_0 (18). Ce taux estime combien de personnes en moyenne seront infectées par une tierce personne qui est contaminée par le virus (figure 5) (19).

Il s'exprime selon plusieurs paramètres :

- Transmissibilité de la maladie (β), variant avec le lavage des mains ou le port du masque
- Nombre de contacts directs entre les humains (c), variant selon la distanciation sociale
- Durée de la période contagieuse (d), dépendant si des traitements sont pris lors de l'infection

Soit $R_0 = \beta.c.d$

Pour illustrer, le 15 mars 2020 en France, le taux de reproduction était estimé à 2,8. Ce chiffre se traduit par le fait qu'une personne contaminée peut en contaminer presque trois. Ainsi le virus se propage rapidement dans la population. Le confinement fut mis en place peu de temps après. Le 28 mai 2020, Olivier Véran, ministre de la santé à l'époque, a révélé lors de sa présentation pour les mesures à suivre pour la suite du déconfinement que le R_0 était descendu à 0,77. Ce taux inférieur à 1 signifie que le virus circule toujours mais qu'une personne contaminée en contamine moins d'une autre, cela montre la régression de l'épidémie en France pendant la période de confinement. Le dernier taux de reproduction connu date du 24 juin 2023 et il était de 0,72 à l'échelle nationale (20).

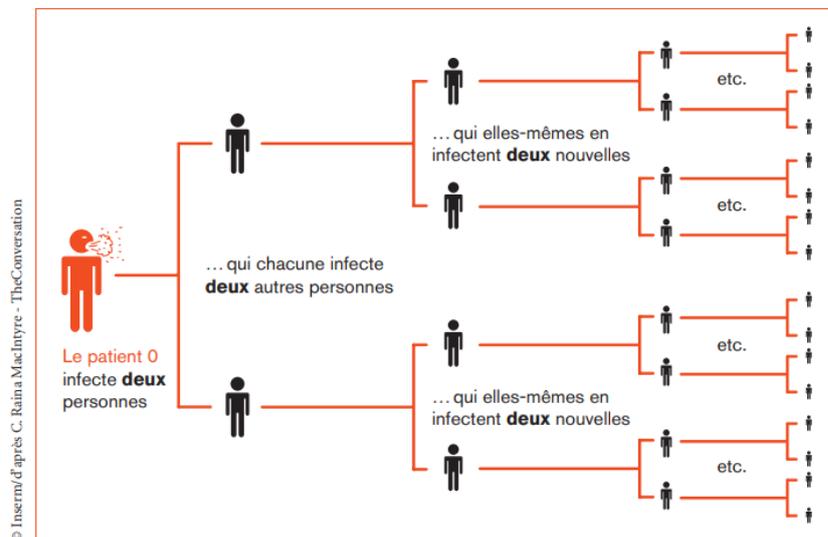


Figure 5 : illustration d'un taux de reproduction égal à 2 d'après Flahault A. (août 2020), « Que dit la science à propos de l'épidémiologie des maladies infectieuses émergentes ? »

1.4.1 Contact direct

La transmission par contact direct reste sans doute le moyen de transmission le plus connu. En effet, les personnes peuvent se contaminer par un contact direct avec le patient infecté que ce soit à travers les sécrétions du nez ou de la bouche du malade qui vont entrer en contact avec les yeux, le nez ou la bouche.

1.4.2 Aérosols dans l'air

Les aérosols sont des petites particules liquides qui restent en suspension dans l'air, notamment dans les espaces intérieurs mal ventilés et/ou bondés. Ils sont émis en quantité variable selon les actions de la personne infectée, s'il respire, parle, chante, tousse ou éternue... On peut l'associer au contact direct mais sur une plus longue distance. Ce mode est reconnu comme la forme principale de transmission interhumaine (21).

1.4.3 Contact indirect par une surface contaminée

Ce n'est pas le mode de transmission principal mais il reste non négligeable. La personne se contamine en touchant une surface qui a été contaminée par les sécrétions d'une personne infectée puis en portant ses mains aux yeux, au nez ou à la bouche avant de se les être lavées.

Le site « The Journal of Hospital Infection » a fait une étude sur la persistance des coronavirus sur les surfaces inanimées (22). Ils ont déterminé que les coronavirus humains pouvaient être viables plusieurs jours à température ambiante et s'attendent donc à un résultat similaire avec le SARS-Cov2. La nature chimique des glycoprotéines de surface dépendent du type de virus : nu ou enveloppé. En effet, pour un virus nu, la glycoprotéine se situe sur la capsid, elle est donc protéique. Chez les virus enveloppés, on la retrouve à la surface de l'enveloppe donc elle est de type phospholipidique. Les virus nus sont plus stables dans l'environnement que les virus enveloppés (23) car les protéines sont plus résistantes aux agents physico-chimiques (température, pH, solutions hydroalcooliques, acétone...) que les phospholipides.

Une étude a été faite selon le type de surface (24) (plastique, acier inoxydable, cuivre et carton). Les résultats ont montré que le SARS-CoV2 était plus stable sur le plastique et sur l'acier inoxydable (environ 6 heures). Ils ont aussi détecté un virus viable 72 heures après application sur ces surfaces. En s'appuyant sur d'autres données de la littérature, on peut conclure que la persistance du SARS-Cov2 est plus importante sur des surfaces comme les métaux, le verre ou les tissus poreux. La stabilité du virus dépend de la température, de l'humidité relative de l'environnement ou de la taille des gouttelettes sur une même surface. Il survivrait mieux à des températures basses et à une humidité relative extrême (sa demi-vie médiane estimée étant supérieure à 24h à 10° C et 40% d'humidité relative contre 1,5h à 27° et 65% d'humidité relative) (24).

Des études ont montré que les désinfectants à base d'alcool pouvaient réduire le temps de survie du SARS-Cov2 car sur les surfaces nettoyées et désinfectées, l'ARN viral était rarement détecté. L'OMS recommande donc de nettoyer les surfaces avec de l'eau, des détergents et des désinfectants pour limiter la transmission indirecte (25).

1.4.4 A quel moment se passe la transmission ?

Des personnes peuvent transmettre le virus sans le savoir, même si elles sont vaccinées car elles ne présentent aucun symptôme (forme asymptomatique de la Covid-19) ou elles ne les ont pas encore développés. D'après certaines données, une personne infectée est plus susceptible de transmettre le virus juste avant qu'elle ne développe des symptômes ou au tout début de la maladie. Ce sont les phases où les patients sont les plus contagieux, soit 2-3 jours avant (26).

La Covid-19 peut se propager facilement selon les contextes. Par exemple, dans toute situation où des personnes sont à proximité les unes des autres donc dans les espaces bondés, lors d'un contact étroit (lors d'une discussion entre deux personnes qui se tiennent proches l'une de l'autre) mais aussi dans les endroits confinés, clos ou mal ventilés.

1.5 Durée d'incubation, symptômes et imagerie

1.5.1 Durée d'incubation

La durée d'incubation est en moyenne de cinq jours (27), on retrouve des extrêmes de 2 à 12 jours. L'installation des symptômes se fait progressivement et sur plusieurs jours, on ne retrouve pas d'installation brutale comme avec le virus de la grippe par exemple. La période d'incubation peut varier largement selon le variant, elle est plus courte avec le variant Omicron par exemple. (28)

1.5.2 Symptômes associés à la maladie (29)

Voici une liste non exhaustive des symptômes que l'on peut retrouver lors d'une infection par le SARS-CoV-2 :

- Fièvre
- Perte soudaine de l'odorat sans congestion nasale avec ou sans perte de goût
- Toux / maux de gorge
- Essoufflement / difficulté à respirer

- Grande fatigue
- Douleurs musculaires généralisées (non liées à un effort physique)
- Perte d'appétit importante
- Maux de ventre
- Diarrhées

Les symptômes peuvent être légers ou plus importants, comme ceux qui sont associés à la pneumonie. L'évolution clinique est résolutive après la 1^{ère} semaine pour la majorité des patients. La durée de l'infection varie selon sa gravité mais on peut noter que les symptômes s'estompent généralement en moins de 14 jours. Pour les personnes restantes, environ 5%, cela peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aigu qui pourra nécessiter une hospitalisation en soins intensifs afin de mettre en place une ventilation mécanique.

Pour les cas sévères, les symptômes peuvent durer plus d'un mois et certains patients seront amenés à développer un Covid long, c'est-à-dire qu'ils ressentiront des symptômes persistants ou des complications liées à la maladie à long terme, parfois pendant plusieurs mois. La HAS a défini un Covid long : il comporte un épisode initial symptomatique du Covid-19 (confirmé ou probable), la présence d'au moins un des symptômes initiaux au-delà de 4 semaines suivant le début de la phase aiguë de la maladie et des symptômes initiaux et prolongés non expliqués par un autre diagnostic. Ce phénomène est décrit chez plus de 20% des patients après 5 semaines et chez plus de 10% des patients après 3 mois (30).

Certaines personnes sont dites à risque de développer une forme sévère, on aura par exemple les personnes de plus de 70 ans, celles qui ont un système immunitaire affaibli ou qui sont atteintes d'une maladie chronique sous-jacente comme une maladie cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale mais aussi les personnes atteintes de diabète ou d'asthme.

1.5.3 Manifestations en imagerie (29)

L'exploration par imagerie n'est pas indispensable au diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 car les clichés obtenus après une infection ne sont pas universels et varient selon les patients. Malgré tout, la tomodensitométrie pulmonaire reste un outil largement utilisé, elle permet de visualiser sur les clichés des caractéristiques semblables aux clichés obtenus lors d'infections respiratoires par d'autres virus.

Lors de cet examen, on peut noter des images d'opacités pulmonaires en verre dépoli mais aussi la présence d'un bronchogramme aérique correspondant à la visualisation des bronches sur un examen radiologique. Le volume des alvéoles est augmenté car elles sont remplies de liquide. On retrouve également une atteinte de la plèvre avec un épaississement pleural et la présence d'adénopathies. Ces clichés sont obtenus pour la majorité chez des personnes atteintes par la forme sévère et également chez les personnes âgées.

1.6 Degré de sévérité (31)

1.6.1 Infection asymptomatique

La forme asymptomatique d'une maladie est lorsque la personne atteinte ne présente aucun symptôme clinique typique de cette maladie. Ces formes ont été décrites dès le début de la pandémie du SARS-CoV-2.

Des études ont été faites afin d'évaluer la proportion de personnes qui ne présentaient aucun symptôme pendant leur infection parmi les personnes infectées au SARS-CoV-2. Premièrement, on retrouve une méta-analyse du mois de septembre 2020 ayant effectué des recherches à l'aide d'une base de données de littérature. Cette analyse a fait une estimation globale qui retrouvait 31% de personnes asymptomatiques sur la base de sept études qui portaient sur des populations dépistées (29). On a aussi annoncé, dans une analyse de 79 études, qu'on retrouve en moyenne 20% des personnes infectées qui sont restées asymptomatiques pendant toute la durée de leur infection. Des tests de cohorte ont été réalisés, par exemple sur le bateau de croisière de Diamond Princess (32) qui a fait l'objet d'une mise en quarantaine après l'infection d'un de ses passagers, où toutes les personnes devaient rester à bord. On a retrouvé 17,9% de cas asymptomatiques parmi tous les cas infectés.

Ces affections asymptomatiques constituent un vrai problème de santé publique car une personne asymptomatique peut transmettre le virus à d'autres sans le savoir. En effet, elle ne ressent aucun symptôme. De ce fait, il n'y aura pas l'étape systématique du dépistage et sans doute moins de moyens de précautions mis en place.

1.6.2 Niveaux de sévérité selon OMS(29)

L'OMS décrit trois niveaux de sévérité de la Covid-19 : la forme non sévère qui est définie comme l'absence de tout signe de formes sévères ou critiques de la Covid-19.

Puis, on décrit la forme sévère qui est définie par l'une des catégories suivantes :

- Saturation en oxygène < 90% en air ambiant
- Fréquence respiratoire > 30 respirations / min pour les adultes
- Signes de détresse respiratoire sévère (utilisation des muscles accessoires, incapacité à former une phrase complète)

Enfin, on a la Covid-19 avec un état critique qui est défini par les critères du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), mais aussi un état septique ou d'autres problèmes qui nécessitent des soins à l'hôpital comme la mise sous ventilation mécanique invasive / non invasive ou alors l'administration de vasopresseurs.

1.6.3 Infection symptomatique légère à modérée

On rencontre des patients présentant des symptômes d'une infection des voies aériennes supérieures. On aura alors, pour la majorité des personnes, de la fièvre, une toux, de la fatigue, une anorexie, un essoufflement et des myalgies. Une perte d'odorat et / ou du goût a également été décrite avant l'apparition des syndromes respiratoires. Un patient atteint d'une forme légère ou modérée pourra voir ses symptômes évoluer vers une aggravation de la maladie. On peut retrouver des manifestations neurologiques lors d'une infection au SARS-CoV-2 notamment de l'anxiété, de la dépression ou encore des troubles du sommeil. Ces signes ayant été signalés même si le patient ne présente aucun symptôme respiratoire.

1.6.4 Infection sévère et état critique

La forme la plus sévère décrite est la pneumonie. Elle se caractérise par une toux et une dyspnée. En imagerie, on aura des infiltrats lors d'une tomodensitométrie (TDM) au niveau thoracique. On retrouvera également des signes de détresse respiratoire et une hypoxémie (lorsque que la saturation en oxygène est inférieure à 90% en air ambiant). La fièvre est un symptôme à analyser avec précaution car elle n'est pas toujours présente selon les patients.

La pneumonie peut se compliquer et on aura un syndrome de détresse respiratoire aigüe. Il apparait chez 20% des patients qui sont atteints de formes graves. Il faudra alors une prise en charge rapide car il pourra être nécessaire de mettre en place une ventilation mécanique. Une supplémentation en oxygène par voie nasale peut aussi être utilisée.

PARTIE II : LE PAXLOVID® ET SES RESULTATS PROMETTEURS

Le Paxlovid®, dont la DCI est nirmatrelvir / ritonavir, est un médicament antiviral ayant suscité un vif intérêt en tant que traitement potentiel pour la Covid-19. Son développement par le laboratoire américain Pfizer a représenté une avancée significative dans la lutte contre la pandémie. En effet, cette percée pharmaceutique a ouvert la voie à de nouvelles approches dans le traitement de la maladie en accordant une réduction des formes graves et une diminution du nombre de décès.

1.1 Molécules et mécanismes d'action

1.1.1 Le nirmatrelvir

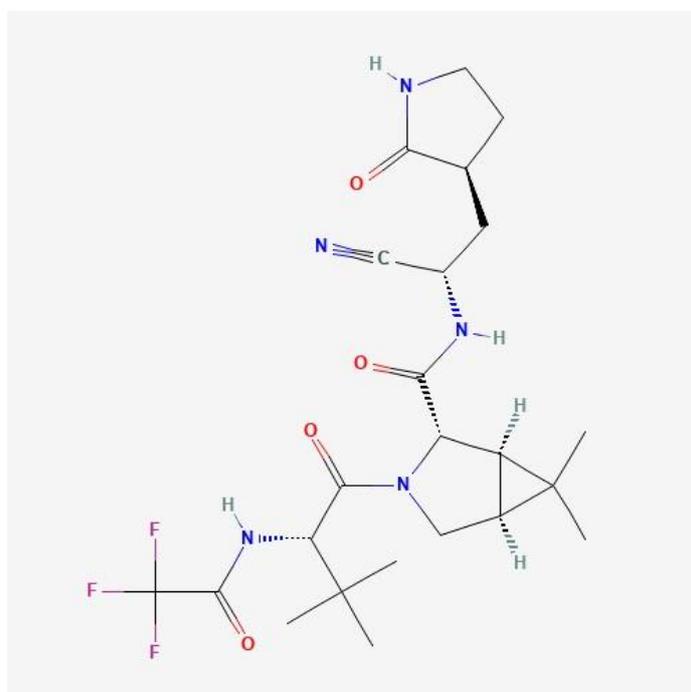


Figure 6 : représentation de la structure chimique du nirmatrelvir d'après PubChem (2021)

Chez les coronavirus, l'ARN est transcrit, donnant naissance à une polyprotéine monocaténaire. Cette dernière doit être hydrolysée par des protéases pour obtenir chacune des différentes protéines constituant le virus (33). L'intégralité et le bon fonctionnement de ces protéases est essentielle dans le processus de réplication de ces coronavirus.

Ainsi, la protéase 3CL a été choisie comme l'une des cibles thérapeutiques possibles en raison de sa séquence et de sa structure conservées parmi tous les coronavirus. On garderait une efficacité malgré les variantes génétiques car la cible moléculaire se conserve, contrairement à la protéine S de ce virus, qui est hypervariable.

Le choix d'étudier le nirmatrelvir fut logique pour les chercheurs (figure 6) (34). En effet, cette molécule avait été identifiée pendant la pandémie du SRAS-CoV-1 entre 2002 et 2003. Elle avait montré son activité intense d'inhibition de la protéase 3CL. Il a été exposé que les séquences des protéases 3CL du SARS-Cov-1 et du SARS-CoV-2 présentaient une identité de 96% à 100% dans le site actif (35). On comprend donc qu'en visant cette protéase, on va limiter l'infection par le coronavirus comme présenté sur la figure 7. (36)

Le nirmatrelvir (désigné PF-07321332) a été développé par le laboratoire américain Pfizer. Il a une bonne absorption et biodisponibilité. Selon le RCP (37), le délai médian pour atteindre le Cmax après l'administration par voie orale d'une dose unique de 300mg est de 3 heures. C'est un antiviral inhibiteur de protéase 3C-like (36) qui a fait ses preuves dans des cultures cellulaires et chez la souris (33). Il est désigné comme un promédicament, administré sous forme inactive et transformé in vivo par différentes enzymes (situées principalement au niveau du foie) en métabolite actif : le GC373(38).

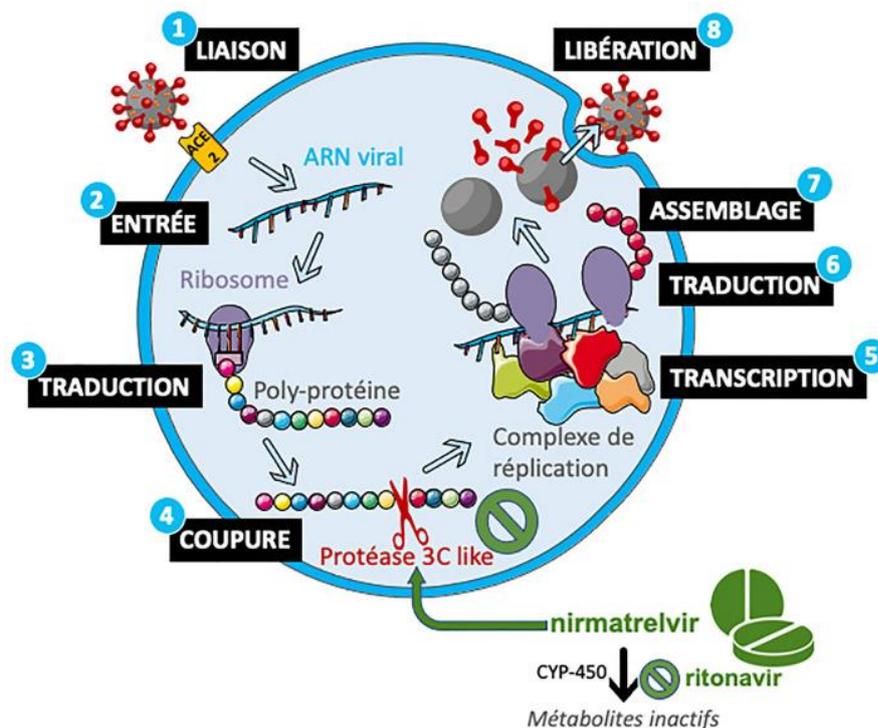


Figure 7 : représentation schématique du mode d'action du Paxlovid® d'après Buxeraud J. (2022), «Le nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®), un traitement contre la Covid-19 »

Le nirmatrelvir va agir comme un inhibiteur compétitif en se liant sur le site actif de la protéase 3C-like, à la place d'un substrat. Cela empêche la réplication virale, normalement catalysée par cette enzyme.

Par ailleurs, lors de tests *in vivo*, le nirmatrelvir a été facilement métabolisé par oxydation par le CYP3A4 d'où la recherche de cette inhibition via le ritonavir. Ce dernier est présent pour sa capacité d'inhibition permettant au nirmatrelvir d'atteindre des taux plasmatiques thérapeutiques prolongeant l'efficacité clinique (36).

Enfin, lorsque le métabolisme du CYP3A4 est inhibé par le ritonavir, la principale voie d'élimination du nirmatrelvir est l'excrétion rénale, justifiant une vigilance particulière avec les patients présentant une insuffisance rénale.

1.1.2 Le ritonavir

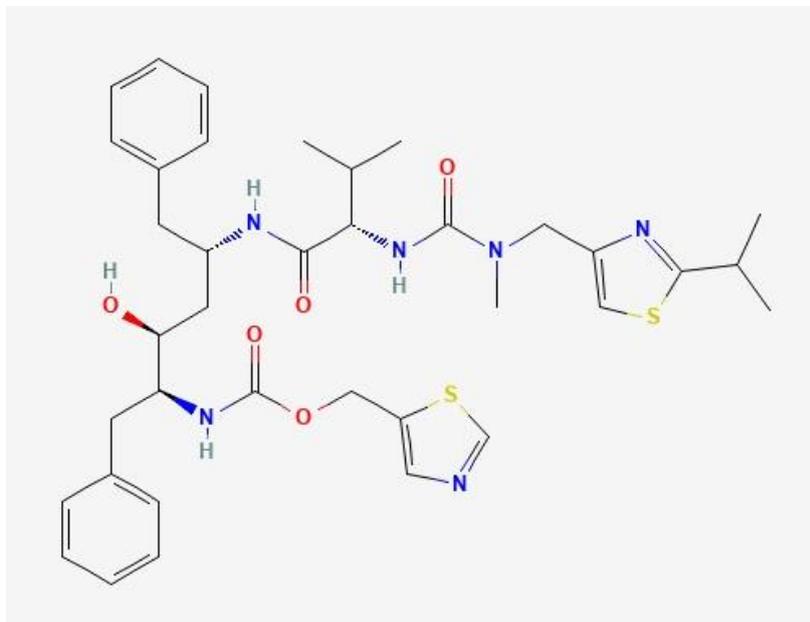


Figure 8 : représentation de la structure chimique du ritonavir d'après PubChem (2005)

Le ritonavir est également un antiviral inhibiteur de protéase (figure 8) (40), initialement indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH. Dans le traitement du SARS-CoV-2, il est utilisé pour inhiber le métabolisme de premier passage lors de l'absorption en bloquant la glycoprotéine P qui est un transporteur d'efflux. Ce transporteur permet normalement le passage des médicaments dans la lumière intestinale. Le ritonavir permet aussi l'inhibition du CYP3A4, isoenzyme permettant le métabolisme des médicaments et donc leur élimination (figure 9) (41).

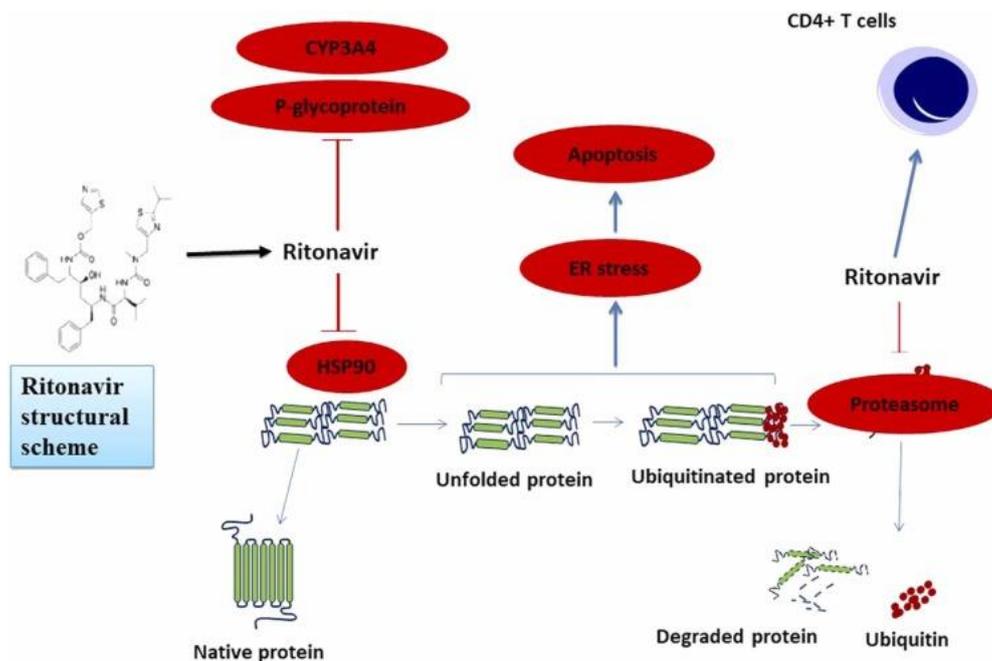


Figure 9 : schéma des processus cellulaires affectés par le ritonavir d'après Seyed M. (juin 2023), « Paxlovid® : A new approach to Covid-10 therapy ? »

En bloquant ces enzymes on obtiendra une concentration plasmatique plus élevée et une demi-vie plasmatique allongée des inhibiteurs de protéases, dans notre cas le nirmatrelvir (41). On peut donc qualifier le ritonavir de « booster » car il permet d'augmenter l'efficacité clinique. C'est ce qui a été démontré dans un essai clinique mené chez des adultes en bonne santé : de faibles doses de ritonavir (100mg) ont ralenti le métabolisme et l'inactivation du nirmatrelvir par la cytochrome oxydase hépatique (CYP). La molécule restait donc active pendant des périodes plus longues et à des concentrations plus élevées (39).

Normalement, le nirmatrelvir a une demi-vie courte d'environ 2 heures pour une dose unique de 150mg de nirmatrelvir seul. Avec cette association, on aura une augmentation de la quantité de nirmatrelvir dans le corps et une demi vie augmentée, soit une moyenne de 7 heures chez un sujet sain après une administration comme exposé sur la figure 10. (42)(43)

Paramètre PK	Nirmatrelvir 150 mg (n = 4)	Nirmatrelvir 250 mg/ritonavir 100 mg ² (n = 4)
ASC _{inf} (ng h/mL/mg) ³	14,98 (42)	112,9 (14)
ASC _{derrière} (ng h/mL/mg) ³	14,17 (34)	110,4 (13)
CL/F (L/h)	66,83 (43)	8,87 (14)
C _{max} (ng/mL/mg) ³	4,45 (28)	11,53 (25)
t _{1/2} (h)	2,02 ± 0,55	6,94 ± 1,08
T _{max} (h)	0,63 (0,55-1,50)	2,75 (1,50-4,00)
V _z / F (L)	190,6 (36)	87,98 (28)

Figure 10 : paramètres pharmacocinétiques comparatifs d'après Gerhart J. (janvier 2024), « A comprehensive review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of nirmatrelvir / ritonavir »

1.2 Essais

1.2.1 Essai de phase III en novembre 2021 (44)

1.2.1.1 Méthode

L'essai EPIC-HR « Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk Patients » a marqué la preuve de l'efficacité de ce médicament. C'est un essai randomisé de phase 2 à 3 en double aveugle. Pour rappel, la phase 2 d'un essai clinique va permettre d'évaluer la tolérance mais aussi l'efficacité d'un nouveau traitement. Quant à la phase 3, elle va chercher à prouver l'intérêt thérapeutique du traitement. Pour cela, 2 groupes de patients qui sont dits comparables mais également homogènes sont constitués par randomisation, c'est-à-dire par tirage au sort. De plus, dans l'étude EPIC-HR, selon le principe du double aveugle, ni le patient, ni le personnel soignant ne sait quel traitement est attribué (molécule active versus placebo).

L'objectif de cet essai est de comparer le pourcentage de patients hospitalisés ou décédés, liés au Covid-19 jusqu'au 28^{ème} jour dans les groupes molécule active et placebo. Autrement dit, jusqu'au 28^{ème} jour après avoir reçu la première dose, on va évaluer si il y a eu des hospitalisations ou des décès liés à la maladie, mais aussi quantifier la charge virale et estimer la sécurité du médicament. Le variant responsable de la maladie dans cette étude était principalement le variant Delta à 98% et il n'y a eu aucun cas de variant Omicron.

L'essai s'est déroulé entre le 16 juillet 2021 et le 9 décembre 2021. Au total, 2246 patients ont intégré l'étude sur 343 sites se trouvant dans 20 pays différents dans le monde. Les critères d'éligibilité suivants ont été retenus :

- Personne majeure
- Confirmation de l'infection par le SARS-CoV2 par un test de dépistage
- Apparition des symptômes au plus tard 5 jours avant la randomisation
- Présenter au moins un symptôme le jour de la randomisation
- Avoir au moins une condition caractéristique ou coexistante associée à un risque élevé de progression vers une forme sévère de la Covid-19 (IMC > 25, > 60 ans, HTA)

Il fallait également que la personne ait un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 45 mL/min/1,73m² traduisant une bonne fonction rénale. Les patients avec un DFGe inférieur étaient exclus, tout comme les patients atteints d'une maladie hépatique active, d'infection à VIH avec une charge virale importante ou de toute autre infection systémique.

Si le patient présentait une infection antérieure confirmée à la Covid-19, une hospitalisation pour cette infection, s'il avait reçu préalablement du plasma de convalescent Covid-19 ou un vaccin contre le SARS-Cov2 ou qu'il était nécessaire de l'hospitaliser dans les 48h suivant la randomisation ; cela constituait des critères d'exclusion et alors le patient ne pouvait pas participer à l'étude. Les femmes enceintes ou allaitantes ne pouvaient pas participer.

Pour un patient recevant le traitement, il y avait un patient avec placebo afin d'avoir des groupes équivalents. Ainsi, soit le patient recevait 300mg de nirmatrelvir et 100mg de ritonavir toutes les 12h pendant 5 jours soit il recevait le placebo dans les mêmes conditions (figure 11) (45).

Le nirmatrelvir et le placebo correspondant ont été fabriqués par le laboratoire américain Pfizer. En revanche, les comprimés de ritonavir ont été fabriqués puis testés par Hetero-Labs. Enfin, la mise en aveugle des comprimés a été réalisée par Pfizer avec une méthode de surencapsulation. Cela consiste à utiliser une capsule (souvent en gélatine) afin d'avoir une apparence extérieure identique entre la molécule active et le placebo. Cette méthode est couramment utilisée lors des essais en double aveugle.

Finalement sur les 2246 patients, 1120 ont reçu le traitement nirmatrelvir associé au ritonavir et 1126 personnes ont reçu le placebo (44). Les résultats s'appuient sur des critères d'efficacité primaire, à savoir l'absence de mortalité et l'absence d'hospitalisation.

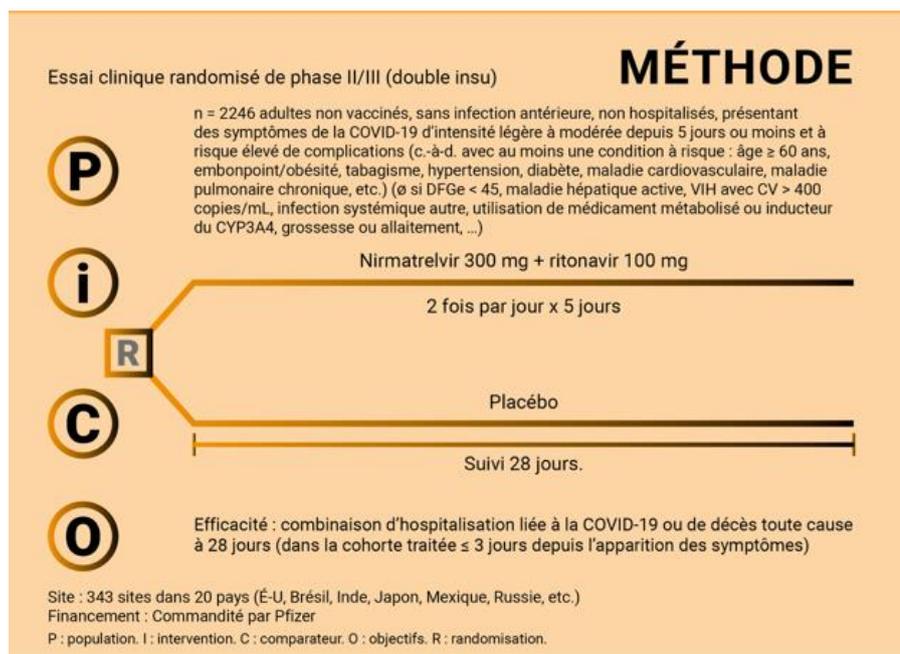


Figure 11 : méthodologie de l'essai EPIC-HR d'après Hammond J. (2022)

1.2.1.2 Résultats

Selon la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé du 6 avril 2022 (46), l'étude clinique EPIC-HR a montré « un effet bénéfique sur la réduction du risque de progression vers une forme grave de la Covid-19 de 87,8% chez les patients ayant des symptômes moins de 5 jours avant la première dose [...], une réduction significative de la charge virale à J5 par rapport au placebo [...] et des données in vitro suggèrent une activité conservée du Paxlovid® vis-à-vis des variants circulants préoccupants ». Ainsi, la Commission considère que le Paxlovid® pourrait être une option thérapeutique dans le traitement curatif de la Covid-19 pour cette population donnée.

Au niveau de la population formant l'étude (44), on pouvait retrouver 51% d'hommes et l'âge médian était de 46 ans. A noter que 22% des patients de l'étude avaient 60 ans et plus. On pouvait retrouver des comorbidités chez beaucoup de patients comme une obésité, un tabagisme actif, un diabète, une hypertension ou encore une immunosuppression.

Les scientifiques ont pu établir deux cohortes : la première pour des patients traités dans les 3 jours après l'apparition des symptômes et la deuxième pour les patients traités dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes (figure 12) (44).

Tout d'abord dans la première cohorte, on retrouve un total de 1379 patients parmi lesquels 697 ont reçu le traitement nirmatrelvir/ritonavir. Les autres ont donc reçu le placebo. L'étude montre qu'il y a eu moins d'hospitalisations dans le groupe ayant reçu le traitement que dans le groupe placebo. En effet, nous retrouvons 44 hospitalisations dans le groupe placebo contre 5 pour l'autre groupe. On peut également recenser 9 décès, tous dans le groupe placebo.

Puis dans la deuxième cohorte, pour un total de 2085 patients, 1039 ont reçu le traitement et 1046 ont eu le placebo. Encore une fois, nous pouvons voir l'efficacité du traitement en comparant seulement 8 hospitalisations, se traduisant par 0,8% d'événements dans les 28 jours suivants (dans le groupe de la molécule active), contre 66 dans l'autre groupe, soit 6,3%. À nouveau, on recense des décès uniquement dans le groupe placebo. On remarque que le traitement est d'autant plus efficace si on le commence tôt.

Concernant les effets indésirables du traitement nirmatrelvir/ritonavir, la fréquence de survenue était semblable dans les deux sous-groupes de traitements des cohortes (environ 23%). Les effets indésirables les plus fréquemment relevés sont une dysgueusie et des diarrhées retrouvés respectivement chez 5,6% et 3,1% des patients du groupe nirmatrelvir / ritonavir (44).

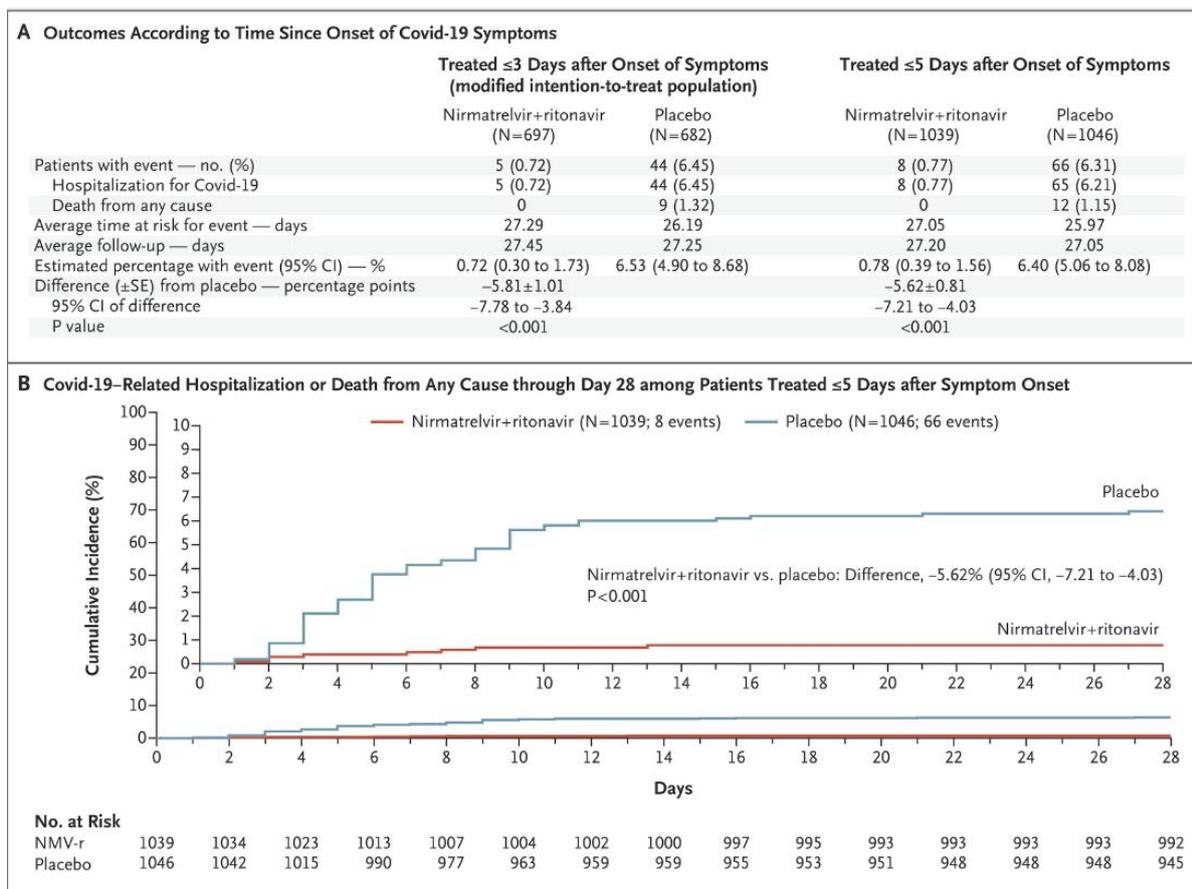


Figure 12 : efficacité du nirmatrelvir / ritonavir dans la prévention des hospitalisations ou des décès liés au Covid-19 jusqu'au jour 28 d'après Hammond J. (février 2022), « Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19 »

1.2.1.3 Conclusion

Avec un grand nombre de sujet inclus, cette étude a pu établir des statistiques intéressantes et des résultats cliniquement significatifs. L'essai a démontré qu'un traitement précoce permettait de réduire de façon importante le risque d'hospitalisations et de décès à la suite d'une infection au SARS-CoV2 chez les adultes à risque non vaccinés. Le laboratoire Pfizer a alors fait une demande d'autorisation en urgence auprès de l'agence américaine des médicaments, la Food and Drug Administration (FDA).

Par ailleurs, selon le pays où s'est déroulé l'étude, des critères d'hospitalisation différents ont été appliqués, ces derniers n'étant pas consensuels, biaisant ainsi les résultats. L'étude montre l'efficacité du Paxlovid® quand le patient n'est pas hospitalisé ou ne décède pas.

Avec ses résultats très satisfaisants, cet essai a été arrêté prématurément suite à une analyse intérimaire par le comité de surveillance et de suivi.

Pfizer annonce : « Cette décision est généralement prise lorsqu'un traitement testé semble efficace ou dangereux, car il est contraire à l'éthique de poursuivre un essai clinique dont les patients se voient attribuer un médicament actif ou un placebo de manière aléatoire lorsque des options plus sûres ou plus efficaces sont disponibles ».(47)

1.2.2 Essai mené en Israël (48)

L'étude que nous avons vue précédemment s'est faite dans un contexte où le variant Omicron commençait à faire son apparition mais n'était pas encore le principal variant en circulation. L'essai EPIC-HR dont les résultats sont basés sur les premiers variants préoccupants, à savoir Alpha, Beta, Gamma et Delta, est donc devenu moins pertinent. Une équipe israélienne a entrepris une nouvelle étude rétrospective (dont la période de suivi se situe dans le passé) sur une cohorte de patients à haut risque atteints du SARS-CoV-2 afin d'évaluer l'efficacité du Paxlovid® pour prévenir la progression vers une forme grave de la Covid-19 et la mort pendant la période où Omicron est la souche prédominante mondialement.

1.2.2.1 Méthode (49)

Les chercheurs ont utilisé la base de données du plus grand prestataire de soins de santé en Israël. L'étude s'est déroulée entre le mois de janvier et de février 2022. Les patients ne devaient présenter aucune contre-indication au Paxlovid®. Nous pouvons noter que les candidats éligibles pour le traitement par Paxlovid® sont des adultes de 60 ans et plus, avec un IMC > 30 et présentant des comorbidités (diabète, HTA, maladies cardiovasculaires).

Par rapport à l'étude EPIC-HR, il n'y avait pas d'exclusion selon le statut vaccinal de la personne. Il y avait quand même des critères d'exclusions tels que l'utilisation de médicaments contre-indiqués avec Paxlovid®, un DFGe < 30ml/min/1,73m², des patient sous dialyse, un poids < 40kg ou les femmes enceintes.

Au total, les chercheurs ont réussi à réunir 180 351 patients éligibles dont 75,1 % étaient vaccinés.

1.2.2.2 Résultats

L'effet bénéfique du traitement s'appuie sur l'absence de mortalité due à la Covid-19 ou liée à la Covid-19. La gravité de la maladie est déterminée selon les directives du ministère de la santé israélien, qui sont conformes aux définitions de l'OMS.

Les patients avec des troubles sévères avaient comme caractéristiques : une saturation en oxygène < 94%, un rapport entre la pression artérielle partielle d'oxygène et la fraction d'oxygène inspirée < 300mmHg ou une fréquence respiratoire > 30 respirations / minute.

Le premier groupe se composait seulement de 4737 personnes testées positives et ayant reçu le traitement Paxlovid® soit 2,6 % de la population totale de l'étude comme présenté dans la figure 13 (49). L'âge moyen des patients traités était de 68,5 ans et on retrouvait 42,1 % d'hommes. Concernant la vaccination, 77,8% présentaient un schéma vaccinal complet soit 3 doses de vaccin. Dans ce groupe, on a notifié 39 décès.

Le deuxième groupe se composait de 175 614 personnes testées positives mais n'ayant reçu aucun traitement par Paxlovid®, 75% des patients de ce groupe avait un statut vaccinal à jour. Pour eux, nous avons notifié 903 décès soit 23 fois plus que dans le groupe Paxlovid®.

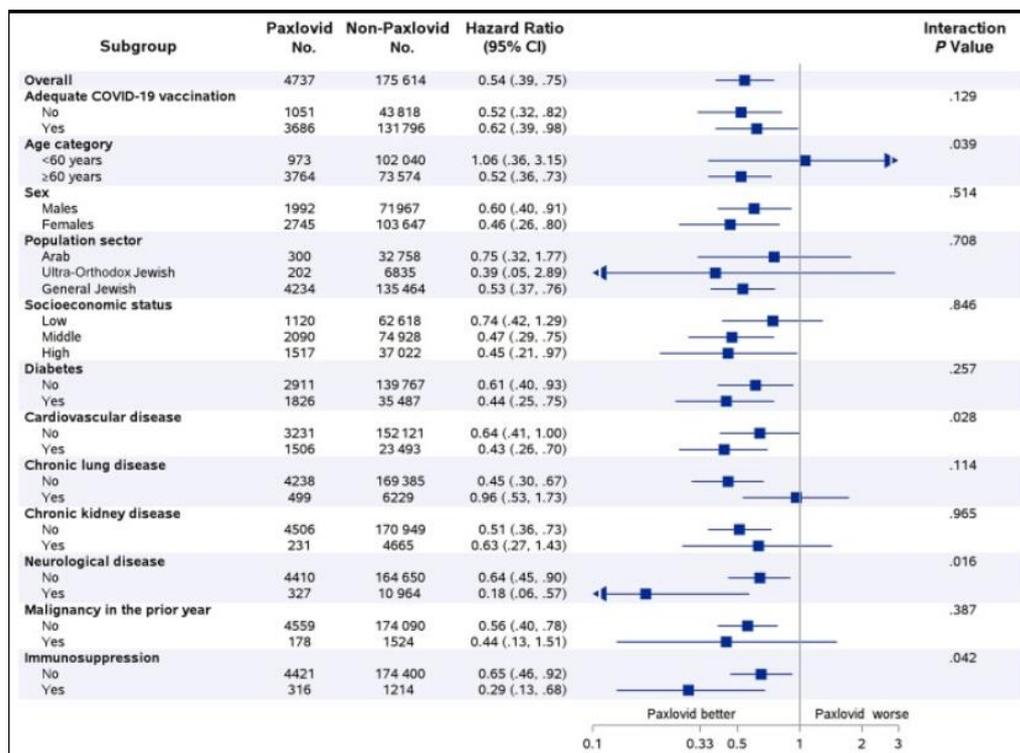


Figure 13 : résultats de l'essai par sous-groupes de variables sociodémographiques et cliniques d'après Ronza N. (juillet 2022), « Effectiveness of Paxlovid® in reducing severe coronavirus disease 2019 and mortality in High-risk patients »

En analysant le tableau de résultats ci-dessus, nous pouvons dire que le Paxlovid® semble plus efficace chez les patients âgés de 60 ans et plus. Le rapport de risque (= hazard ratio dans le tableau) est de 0,52 pour les personnes de plus de 60 ans, plus ce chiffre est inférieur à 1 plus le Paxlovid® est bénéfique dans cette situation.

On peut faire la même observation chez les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires (HR = 0,43 versus 0,64) ou neurologiques (HR = 0,18 versus 0,64) et chez les patients immunodéprimés qui ont un rapport de risque de 0,29 par rapport aux personnes non immunodéprimés (HR = 0,65). Par contre, pour les personnes atteintes aux poumons ou aux reins de façon chronique, le Paxlovid® ne serait pas plus bénéfique que chez les personnes non atteintes, le hazard ratio étant inférieur.

1.2.2.3 Conclusion

Les auteurs démontrent, dans un contexte où Omicron est le principal variant en circulation et où ne l'on tient pas compte du statut vaccinal du patient pour le traitement, que le Paxlovid® est associé à un risque significativement plus faible de forme grave de Covid-19 ou de mortalité liée à la Covid-19. L'efficacité du Paxlovid® est similaire chez les patients vaccinés et non vaccinés, sachant qu'un statut vaccinal à jour reste le moyen le plus efficace pour éviter l'évolution de la Covid-19 vers une forme grave ou le décès. Le traitement permet donc de diminuer la mortalité du SARS-CoV-2 mais aussi d'en limiter sa transmission en diminuant la charge virale.

Il faut noter que le nombre de patients éligibles identifiés dans l'étude est bien supérieur au nombre de patients réellement traités par Paxlovid®, en raison de critères stricts, à la réticence de certains sur ce nouveau traitement, mais aussi compte tenu des nombreuses interactions médicamenteuses selon l'historique du patient. Des patients éligibles ont pu refuser le médicament pour ces raisons (données non disponibles). Aussi, compte tenu du fait que l'on s'appuie sur la date du test SARS-CoV-2 pour identifier les patients éligibles, et non sur l'apparition des symptômes, on exclue des patients potentiellement éligibles.

1.3 Histoire de la réglementation du Paxlovid®

1.3.1 Autorisation d'utilisation d'urgence par la FDA en décembre 2021(50)

Le 22 décembre 2021, la Food and Drug Administration située aux Etats-Unis a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence pour le Paxlovid® du laboratoire Pfizer. La directrice du Center for Drug de la FDA, Patricia Cavazzoni, annonce : « *Today's authorization introduces the first treatment for Covid-19 in the form of an oral pill – a major step forward in the fight against this global pandemic* ».

La FDA s'est basée sur l'ensemble des données scientifiques disponibles sur le Paxlovid® mettant en parallèle les avantages connus ou potentiels du médicament avec les risques connus ou potentiels, ce qui établit la balance bénéfice / risque.

En s'appuyant majoritairement sur les résultats de l'essai EPIC-HR, la FDA a déterminé que le bénéfice l'emportait si le Paxlovid® était utilisé conformément aux termes et conditions de l'autorisation. De plus, il n'existe à cette époque aucune alternative adéquate, approuvée et autorisée pour le traitement de la Covid-19.

Cette accessibilité concerne les patients fragiles, de 12 ans et plus, pesant minimum 40 kilos et présentant un résultat positif au test du SARS-CoV2. Il est utilisé dans le traitement de la maladie légère à modérée et ne doit pas être utilisé en préexposition ou post-exposition. Le Paxlovid® est disponible uniquement sur ordonnance et il doit être instauré le plus précocement possible après le diagnostic et dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes.

Des fiches d'informations ont été mises à disposition des hôpitaux (51), des soignants et des patients. Elles contiennent des informations importantes sur l'utilisation du Paxlovid® dans le traitement de la Covid-19 : instructions de dosage, mise en garde sur des effets secondaires potentiels ou des interactions médicamenteuses connues pour le moment. La FDA a également lancé une foire aux questions afin de répondre aux différentes interrogations et a mis à disposition une aide à la prescription (*voir Annexe 1*)

1.3.2 Accès précoce de la HAS le 20 janvier 2022 (52)

La Haute Autorité de Santé a publié un rapport indiquant son autorisation d'accès précoce pour la spécialité Paxlovid® le 20 janvier 2022 concernant l'indication suivante : « traitement de la Covid-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19 ».

Le laboratoire Pfizer a fait une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication ci-dessus. L'ANSM a alors conclu que l'efficacité et la sécurité du Paxlovid® étaient fortement supposées dans cette indication. De plus, cette spécialité s'inscrit dans les recommandations nationales de début 2022 en termes de stratégie d'utilisation d'un traitement curatif de la Covid-19.

En parallèle, la Commission de Transparence (CT) considère plusieurs points permettant l'avis favorable de la HAS. La Covid-19 se définit comme une maladie non rare pouvant être grave et invalidante selon les patients. Elle peut engager le pronostic vital d'après les complications qu'elles engendrent. De plus, de nombreux cas ont été rapportés avec des symptômes prolongés pouvant survenir chez des personnes sans qu'ils aient développé de formes graves. Ces symptômes sont qualifiés de polymorphes et ils sont d'évolution fluctuante allant de plusieurs semaines à plusieurs mois (appelé Covid long). Il n'existe pas de traitement approprié pour l'indication retenue par l'ANSM compte tenu des limites qu'imposent le SARS-CoV-2 concernant la variabilité des données cliniques et l'évolution de l'épidémie. De plus, la sensibilité des anticorps monoclonaux est limitée selon les différents variants circulants à cause de la variabilité de la protéine Spike. Ces derniers auraient pu être un terrain de recherche pour le traitement de la Covid-19. Enfin, la spécialité du Paxlovid® est présumée innovante, apportant une amélioration du parcours de soins du patient avec une praticité d'emploi. Son profil ayant démontré son efficacité durant l'essai EPIC-HR.

Considérant toutes ces données, la HAS autorise l'accès précoce à la spécialité Paxlovid® 150mg / 100 mg, comprimés pelliculés B/30 (CIP : 3400930245514). Elle demande que des essais cliniques soient mis en place pour évaluer le profil de sécurité de la spécialité en association avec d'autres molécules et l'accès à un outil pratique d'aide à la prescription. La spécialité a d'ailleurs obtenu son AMM le 28 janvier 2022.

1.3.3 Mise à disposition du Paxlovid® (53)

Conformément à la décision d'accès précoce de la HAS vu précédemment, le Paxlovid® est indiqué dans le traitement de la Covid-19. Pour ceci, le patient éligible doit remplir l'ensemble des critères suivants :

- Âge > 18 ans
- Test SARS-CoV2 positif (RT-PCR ou antigénique)
- Apparition des premiers symptômes attribuables à la maladie Covid-19 \leq 5 jours
- Patient ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la Covid-19
- Patient à risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19
- Absence de contre-indication au traitement
- Risque d'interactions médicamenteuses évalué et instauration du traitement jugé possible par le prescripteur
- Patient clairement informé des modalités de mise en place de ce traitement

On retrouve également différentes modalités de prescription. La spécialité peut être prescrite par tout médecin si la prescription est conforme aux obligations relevant de l'accès précoce. Le médecin prescripteur doit assurer plusieurs missions : il doit vérifier l'éligibilité du patient et faire la demande d'accès précoce sur la plateforme www.ap-paxlovid.com, à noter que cette plateforme n'existe plus depuis le 6 mai 2022. L'authentification se faisait via Pro Santé Connect afin d'accéder à un espace sécurisé. Finalement, il en ressortait une prescription avec un code barre spécifique attestant de l'éligibilité du patient au traitement curatif.

Le produit est ensuite disponible dans les pharmacies de ville ou dans les pharmacies à usage intérieur (PUI) lorsque la prise en charge du patient se fait au sein de l'établissement. Il est essentiel que les professionnels de santé orientent le patient vers un circuit de dispensation optimal afin que le patient prenne son traitement en temps voulu.

Concernant l'approvisionnement, la spécialité est distribuée à titre gratuit. Les boîtes distribuées à partir d'un stock d'état sont décommissionnées avant la livraison aux pharmacies conformément aux règles de sérialisation. Ainsi, le jeudi 3 février 2022 a eu lieu la première livraison de 10 000 boîtes de Paxlovid® auprès des dépositaires de SPF en métropole. Les prescriptions étaient donc disponibles à partir de ce jour dans l'hexagone. Les réceptions de traitements à l'officine étaient possibles dès le lendemain, livrés par les dépositaires de SPF, moyennant un délai de 12h à 24h suivant la commande sur la plateforme web Paxlovid®.

La surveillance post-traitement était essentielle en raison du statut récent de cette spécialité. Lors de son accès précoce, il était recommandé au médecin prescripteur de renseigner des données pour un suivi prospectif des patients traités qui étaient précisées par le PUT-RD (protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données). Il s'agit d'un recueil de données spécifiques aux médicaments concernant leur utilisation, leur efficacité et leur tolérance, dépendant de la Banque Nationale de Données Maladies Rares. De plus, tout effet indésirable suspecté ou toute situation particulière (comme la grossesse) devait faire l'objet d'une déclaration auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur le site du gouvernement santé.gouv.fr.

1.3.4 Rapport de synthèse de la HAS (54)

À la suite de ce début de commercialisation de la spécialité Paxlovid®, dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce, la HAS a publié trois rapports de synthèse afin de faire le point sur ses débuts. Nous allons nous intéresser au dernier car il est établi sur une plus longue période et reprend les deux précédents : du 21 janvier 2022 au 6 mai 2022.

Tout d'abord, concernant les données recueillies par la HAS, il y a eu 12 120 fiches de demandes d'accès précoce au traitement curatif par Paxlovid®. Parmi elles, 86,8% ont été autorisées soit un nombre de 10 520 et 13,2% ont été refusées en raison de critères d'inclusion non respectés. Parmi les autorisations d'accès au traitement, seulement 39,5% des dispensations ont été documentées et rapportées sur la plateforme.

Pour les autres, ils ont pu recevoir le traitement sans que cela soit renseigné sur la plateforme par les pharmaciens, ou le patient n'a pas récupéré son traitement ou encore, les critères d'inclusion du patient n'ont pas été validés par le pharmacien et il n'y a alors pas eu de dispensation malgré la prescription. A titre d'exemple, la région Nouvelle-Aquitaine a eu 691 patients inclus (dont la dispensation a eu lieu) sur un total de 6360 en France métropolitaine et dans les DROM (hors Mayotte)

Certaines caractéristiques démographiques ont été collectées. La médiane d'âge des patients inclus était de 70 ans et on retrouvait 47% de population masculine. Les patients présentaient des comorbidités, qui étaient à peu près représentatives de la population générale. Par exemple, concernant l'indice de masse corporelle (IMC), 30% étaient considérés en surpoids et 24,8% comme obèses (respectivement contre 47% et 17% de la population française d'après des chiffres de 2020 (55)). Une large majorité des patients (91,5%) présentait des facteurs de risque de développer une forme grave de la maladie. Dans l'ordre, on retrouvait une immunodépression, une maladie cardiaque ou encore un cancer actif. Attention, certaines personnes ont eu une réduction de leur dose journalière de nirmatrelvir passant de 300mg à 150mg par prise car ils avaient une insuffisance rénale modérée ; cela concernait 14,6% des patients. Pour le statut vaccinal, considérant les personnes ayant eu le traitement, plus de 80% avaient un schéma vaccinal complet, pour d'autres il était incomplet. Les personnes n'ayant reçu aucune dose de vaccin représentaient 12,8% des patients.

Pour les caractéristiques virologiques, les patients se sont fait tester afin de déterminer si ils étaient atteints ou non de l'infection par le SARS-CoV-2. Pour 54,7% des personnes, ce test a été fait par RT-PCR et pour 44,3% par test antigénique. Seulement 10% des personnes atteintes ont été informées du variant contaminant, s'agissant à 96,8% du variant Omicron, majoritairement représenté à ce moment. Le délai médian entre les premiers symptômes et la dispensation du Paxlovid® en pharmacie fut de 3 jours, respectant alors le délai de cinq jours suivant l'apparition des symptômes.

Concernant les prescriptions, les médecins de ville ont autant prescrit que les médecins hospitaliers. Sur les 10 520 prescriptions, le traitement a été récupéré en officine pour 64% des patients et en pharmacie à usage intérieur (PUI) en milieu hospitalier pour 23,5%. Pour les autres, l'information n'a pas pu être récupérée. Les médecins étaient chargés d'organiser une visite de suivi par téléphone à J28 et malgré de nombreuses relances, ils n'ont pu collecter des informations que pour 665 patients au niveau national. Ainsi, sur ces 665 personnes, ils ont pu établir que 89,5% avaient pris leur traitement correctement et jusqu'au bout.

Le traitement a été pris partiellement pour 5,9% des personnes effectuant le suivi et 4,6% des personnes n'ont pas pris le traitement du tout après l'avoir récupéré en pharmacie. Les visites de suivi n'ont pas été un succès, les données ont pu être récupérées chez seulement 6% des personnes participant à l'étude. Ce manque de données peut réduire la représentativité des résultats.

Lors de la visite de suivi 28 jours après la prise de Paxlovid®, 5,9% des personnes ont été hospitalisées ou sont décédées. On retrouvait 29 hospitalisations et 15 décès. De plus, 7,6% des patients avaient toujours des symptômes de la Covid-19 au moment du suivi téléphonique.

A propos des effets indésirables, ils ont été rapportés chez quasiment 10% des patients suivis. Parmi ceux présentant un critère de jugement principal (hospitalisation ou décès toutes causes), ils présentaient les mêmes caractéristiques sociales (âge, sexe, IMC) que la population ayant reçu le traitement et effectué la visite de suivi, excepté le statut vaccinal de la personne et la prise conforme du Paxlovid®. En effet, seulement 55,3% avaient un schéma vaccinal complet contre 80,2% chez les patients sans critère de jugement. La prise de Paxlovid® a été complète et effectuée jusqu'au bout chez 73,7% des patients versus 91% du groupe de patients sans critère de jugement principal.

Concernant la pharmacovigilance les CRPV ont enregistré 170 déclarations de pharmacovigilance dont 61 cas graves et 14 fatals dont 11 pouvant être reliés au traitement par Paxlovid® depuis le début de l'accès précoce. Un total de 404 événements indésirables a été signalé dans ces déclarations soit 187 effets indésirables attendus dont 44 graves et 215 inattendus dont 102 graves. Parmi les cas graves, 9 personnes ont dû stopper leur traitement pour diverses raisons :

- Dyspnée
- Diarrhées et asthénie
- Bradycardie

- Microangiopathie thrombotique, hypertension maligne et fraction d'éjection diminuée
- Etat confusionnel
- Troubles gastro-intestinaux
- Nausées et diarrhées
- Hyponatrémie et vomissement
- Œdème laryngé

Enfin, il y a eu 11 décès signalés liés au Paxlovid® par le médecin notificateur. Ces décès avaient pour origine une aggravation de l'infection, une cause multifactorielle, une situation complexe comme un syndrome de Guillain-Barré, un arrêt cardiorespiratoire ou encore un œdème aigu du poumon.

Au niveau des interactions médicamenteuses, la majorité était attendue et décrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Il n'y a eu aucun nouveau signal pour une interaction inconnue entre le Paxlovid® et un autre traitement. Il est important de signaler que des cas d'hypertension à la suite de la prise de Paxlovid® ont été rapportés chez 4 patients ayant pris le traitement. La HAS indique que c'est « *un signal potentiel à investiguer* ».

Pour conclure sur ce rapport de synthèse de la HAS, nous pouvons dire que le taux d'inclusion reste faible par rapport à la population de patients éligibles, ce taux pouvant être dû à un manque d'informations des médecins prescripteurs quant à la disponibilité du Paxlovid® en ville. Fin mars 2022, seulement 3500 traitements ont été dispensés sur les 500 000 commandés en France. Certains mettent en cause la complexité de la procédure de prescription, qui n'est pas « *compliquée mais différente* » selon Pierre-Olivier Variot (président du syndicat des pharmaciens USPO) (56). Les signalements sur la plateforme, devant être effectués par les pharmaciens dispensateurs, ont été peu nombreux et malgré leur relance, les médecins ont obtenu peu de suivi par rapport au nombre de patients inclus. Par ailleurs, la pharmacovigilance se veut rassurante concernant le profil de sécurité du médicament. En effet, les effets indésirables les plus rapportés sont une dysgueusie et des troubles gastro-intestinaux. Les personnes n'ayant pas eu de critères de jugement principal étaient davantage vaccinées, avec un schéma complet et le traitement avait été pris dans les conditions décrites par le RCP. Ainsi, ce rapport ne modifie en rien le rapport bénéfice / risque précédemment établi et le Paxlovid® est désormais disponible dans le cadre de son AMM.

1.3.5 Avis de la Commission de Transparence du 6 avril 2022 (46)

La Commission de Transparence, qui est une instance scientifique de la HAS composée de médecins, de pharmaciens ou encore de spécialistes en épidémiologie et méthodologie, a publié un avis le 6 avril 2022 concernant la demande d'inscription de la spécialité Paxlovid® sur la liste des spécialités remboursables. Elle annonce un « *progrès thérapeutique dans la prise en charge* ».

Il faut rappeler qu'environ 50% des personnes immunodéprimées avec un schéma vaccinal complet sont séronégatifs après la 3^{ème} dose de vaccin. De plus, l'immunisation passive grâce à des anticorps monoclonaux n'est plus une option thérapeutique de première ligne. Ces anticorps agissent en neutralisant la protéine de spicule S du virus. Malheureusement, depuis l'apparition du variant Omicron, une perte d'activité neutralisante des anticorps monoclonaux a été observée. Le variant Omicron étant majoritairement présent à cette période, les anticorps comme le sotrovimab (Xevudy®) ne sont plus des comparateurs cliniquement pertinents.

La Commission de Transparence s'est appuyée sur l'essai EPIC-HR comme beaucoup, afin de prendre sa décision. Malgré les données limitées, et compte tenu du bénéfice du Paxlovid® lors de cette étude, de la réduction de la charge virale, du profil de tolérance favorable ainsi que de sa simplicité d'utilisation, la CT estime que le Paxlovid® apporte « *une réponse partielle au besoin médical du moment qui est insuffisamment couvert* ».

Le Paxlovid® obtient un avis favorable au remboursement dans le traitement de la maladie avec un taux de remboursement proposé à 100%. Son Service Médical Rendu (SMR) est considéré comme important. Son ASMR, qui correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament est classé comme modéré donc de grade III. Ce dernier intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques exceptés les anticorps monoclonaux, sous réserve de leur sensibilité selon la souche du SARS-CoV-2 mise en jeu. Ainsi, la spécialité Paxlovid® obtient un avis favorable pour son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et la posologie de son AMM et constitue le traitement curatif de 1^{ère} intention dans sa recommandation.

1.3.6 Etude d'utilisation de l'antiviral oral Paxlovid® (57)

La société EPI-PHARE qui réalise de nombreuses études de pharmaco-épidémiologie sur les produits de santé s'est évidemment intéressée au Paxlovid® et a publié une étude le 13 septembre 2022. L'objectif étant de décrire au mieux le profil des utilisateurs de Paxlovid® et d'évaluer le risque d'une interaction médicamenteuse lors des 6 premiers mois d'utilisation.

L'étude s'est déroulée en France entre le 4 février et le 29 juin 2022 à partir des données du SNDS disponibles jusqu'au 4 juillet 2022 concernant les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, hébergement en EHPAD, indice de défavorisation), les comorbidités et les médicaments à risque d'interactions.

12 179 personnes ont bénéficié d'au moins une délivrance de Paxlovid® provenant de pharmacies de ville parmi lesquelles on retrouve 54% de femmes. L'âge moyen est de 66,3 ans, avec 34% de personnes âgées de plus de 75 ans et seulement 17% de personnes de moins de 50 ans. Les patients de 75 ans et plus présentaient davantage de comorbidités que ceux de 50 ans et moins, comme une hypertension (73% vs 19%), un diabète (21% vs 7%), une dyslipidémie (39% vs 5%), une maladie cardiovasculaire, un cancer actif, une démence...

Le taux brut d'utilisation du Paxlovid® était de 18 pour 100 000 personnes. Ce taux est uniquement à but descriptif car il ne tient pas compte des variations de l'âge, du taux de circulation du virus ni du taux de vaccination selon les départements. Les départements avec les taux d'utilisation les plus élevés étaient, dans l'ordre décroissant : Martinique, Guadeloupe, Côte d'Or, Paris et les Pyrénées-Atlantiques.

Cette étude a permis de mettre en évidence le risque d'interaction médicamenteuse. Parmi les patients traités avec Paxlovid® (N= 12179), 7% pourraient présenter un risque d'interaction avec le bisoprolol et 2% avec la simvastatine. Ces molécules faisant partie du traitement chronique du patient. Les personnes ayant utilisé le Paxlovid® sont plus âgées que la population générale et présentent plus de comorbidités, ce sont les personnes le plus à risque de développer une forme grave de l'infection donc ces résultats étaient attendus.

Le 29 avril 2022, le laboratoire Pfizer a partagé les résultats de l'essai EPIC-PEP (58). Cette étude développe l'utilisation du Paxlovid® en prophylaxie post-exposition. Les résultats ont été recueillis chez 2957 adultes. Ces derniers avaient un test antigénique négatif et ont été exposés dans les 96h à une personne de leur environnement familial symptomatique et testée positivement.

Une réduction du risque de 32% à 37% pendant 5 et 10 jours a été montrée parallèlement au placebo. Le président-directeur général de Pfizer, Albert Bourla déclare vouloir combattre la Covid-19 chez une large population de patients, d'où les études pour la prophylaxie. Malgré tout, il annonce : « Bien que nous soyons déçus des résultats de cette étude particulière, ces résultats n'ont pas d'impact sur les solides données d'efficacité et de sécurité que nous avons observées dans notre essai précédent pour le traitement des patients atteints du COVID-19 présentant un risque élevé de développer une maladie grave, et nous sommes heureux de constater l'utilisation mondiale croissante de Paxlovid® » (58).

1.4 Aspects réglementaires à l'officine

Dans le DGS-Urgent du 5 mai 2022 (59), la DGS confirme que « *le Paxlovid® est désormais mis à disposition dans le cadre du droit commun de son autorisation de mise sur le marché* ». Depuis le 6 mai 2022, il peut être prescrit dans le cadre de son AMM en France, il n'y a plus d'accès précoce. Ainsi, les modalités de mise à disposition ont été simplifiées.

Premièrement, la prescription peut désormais être réalisée sur une ordonnance classique (60) alors qu'auparavant il fallait utiliser la plateforme dédiée. Le médecin peut prescrire pour tout patient éligible en présence d'un résultat positif à un test de diagnostic ou alors faire une ordonnance conditionnelle, dans l'attente de la réalisation d'un test avec la mention « si test antigénique ou PCR positif sous cinq jours calendaires ».

Concernant la commande, la logistique n'est plus assurée par les dépositaires de SPF mais directement par les grossistes-répartiteurs comme un circuit normal. Par ailleurs, la DGS demande que les pharmaciens ne constituent pas de stock de Paxlovid® à l'officine mais au contraire réalisent une commande pour chaque ordonnance pour permettre une disponibilité optimale du traitement.

Au niveau de la dispensation, les pharmaciens peuvent dispenser le médicament selon les modalités habituelles donc avec une traçabilité via le logiciel de la pharmacie. La dispensation d'une boîte de Paxlovid® est facturée 3,57 euros TTC, auxquels il faut ajouter les honoraires de dispensation liés à l'ordonnance (figure 14) (61).

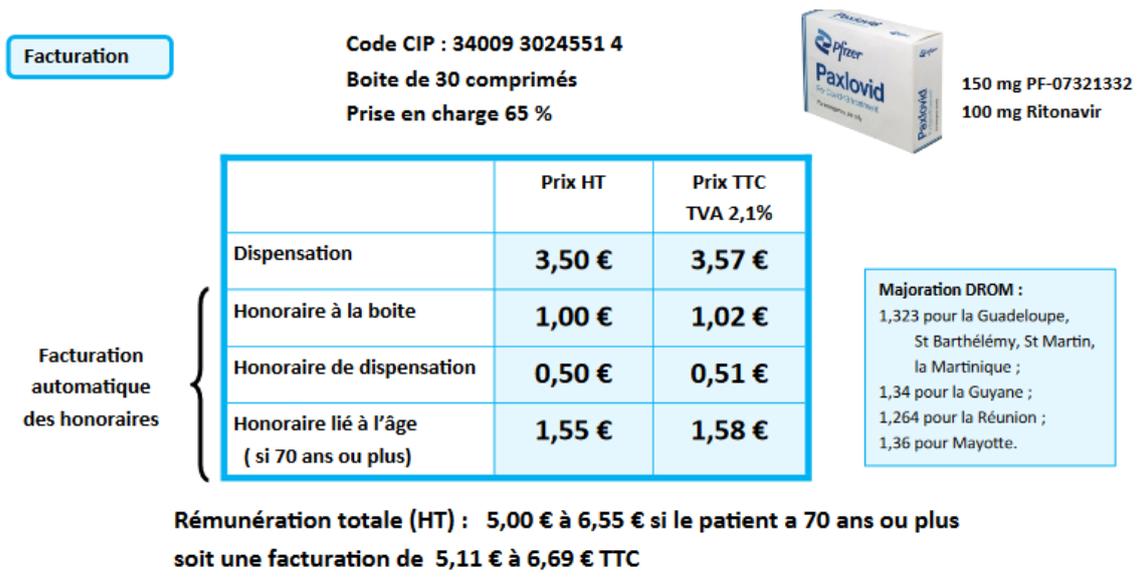


Figure 14 : facturation de la boîte de Paxlovid® d'après l'UPSO (mai 2022)

Tout est mis en place pour que le patient ait une facilité d'accès au traitement, il lui suffit de se présenter dans son officine avec son ordonnance, effectuer un test si il possède une ordonnance conditionnelle. Le pharmacien passe sa commande auprès de son grossiste-répartiteur pour être livré le plus rapidement possible, en général dans les 24 heures. Cela permet de respecter le délai de début de traitement pour le patient.

Depuis le 24 février 2024, seuls les traitements commercialisés par Pfizer pourront être délivrés aux patients. C'est la fin du stock d'état, dont les dernières boîtes ont périmé fin février 2024 (62). Son prix est fixé à 999,20€ TTC, hors honoraires de dispensation et est pris en charge à 100%

1.5 Emploi du Paxlovid® à l'officine (61)

Dans un contexte où la DGS demande de privilégier une dispensation par les officines de ville pour les patients en ambulatoire, les pharmaciens se doivent d'être formés sur les propriétés et l'utilisation de ce médicament. Les patients cibles doivent réunir les conditions d'éligibilité. La posologie recommandée du Paxlovid® est de 300mg de nirmatrelvir (soit deux comprimés de 150mg) avec 100mg de ritonavir (correspondant à un comprimé), pris ensemble par voie orale toutes les 12h et ce, pendant 5 jours. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture et ils doivent être avalés entièrement sans être ni croqués ni machés. L'administration doit être la plus précoce possible après avoir établi le diagnostic de Covid-19. La laboratoire Pfizer a donc déterminé un délai de 5 jours suivant l'apparition des symptômes pour débiter le traitement afin de garantir une efficacité optimale.

Au moment de la dispensation, le pharmacien doit vérifier le respect du délai de 5 jours ainsi que l'absence de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses. Il se doit d'informer le patient en lui rappelant les modalités de prise du traitement et lui délivrer la notice rédigée en français. Si jamais il devait y avoir une adaptation posologique, le pharmacien ne peut pas déconditionner le traitement, il faut rappeler la posologie adaptée au patient et à sa pathologie.

Les comprimés non utilisés devront être ramenés à la pharmacie pour une destruction via Cyclamed. Enfin, il faut rappeler que chaque effet indésirable ou chaque situation particulière doit être déclaré au CRPV.

Trois catégories de patients appellent à une vigilance renforcée :

- Chez le sujet insuffisant rénal :

En effet, chez l'insuffisant rénal modéré avec un DFG_e \geq 30 ml/min et $<$ 60 ml/min ; la dose de Paxlovid® doit être réduite en administrant seulement 150mg de nirmatrelvir, correspondant à un comprimé. Pour le ritonavir, cela reste inchangé tout comme pour les prises toutes les 12 heures et la durée de traitement.

Attention, le Paxlovid® ne doit pas être utilisé chez les patients en insuffisance rénale sévère, présentant un DFG_e $<$ 30 ml/min ou chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse.

- Chez les patients polymédiqués :

Le ritonavir est l'une des molécules utilisées dans la spécialité du Paxlovid® et ce dernier expose à un risque majeur d'interactions médicamenteuses. Il faut donc rester alerte pour les patients prenant plusieurs traitements différents par jour, notamment chez ceux présentant des facteurs de risque associés à un risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie.

- Chez la femme en âge de procréer, enceinte ou allaitante :

Pour des principes de précaution car aucune donnée humaine n'est disponible, le traitement ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou en âge de procréer sans contraception. L'allaitement devra être interrompu toute la durée du traitement et durant une semaine après l'arrêt de ce dernier.

PARTIE III : LE PAXLOVID® ET SES RISQUES

Comme tout médicament, le Paxlovid® n'est pas dépourvu de risques et d'effets secondaires. On retrouve dans sa composition le ritonavir qui est utilisé afin d'augmenter la concentration de la molécule associée : le nirmatrelvir. Cet inhibiteur de protéase est d'ores et déjà connu pour ses nombreuses interactions médicamenteuses. Ce risque doit être évalué correctement car il peut être à l'origine d'effets indésirables sévères ou alors conduire à une diminution de l'efficacité thérapeutique.

1.1 Contre-indications

1.1.1 Substrat du CYP3A4

Le nirmatrelvir et le ritonavir sont des substrats du cytochrome P450 3A4. Les cytochromes P450 sont des enzymes ayant un rôle important dans le métabolisme de l'organisme, notamment au niveau hépatique pour que le médicament puissent être éliminé.

Les cytochromes P450 sont classés en sous-famille dont la 3A4, qui est la plus exprimée et la plus impliquée dans la biotransformation des médicaments (figure 15) (63). On retrouve ces cytochromes majoritairement au niveau du foie et du tractus gastro-intestinal. Plus de 150 médicaments sont des substrats du CYP3A4 dont des immunosuppresseurs, des inhibiteurs de la protéase du VIH ou encore des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Par ailleurs, certaines molécules qualifiées d'inhibiteurs enzymatiques vont inhiber l'activité du CYP3A4 comme le métronidazole ou l'érythromycine ou au contraire stimuler l'activité de l'enzyme comme la rifampicine ou la carbamazépine. On parlera alors d'inducteurs enzymatiques.

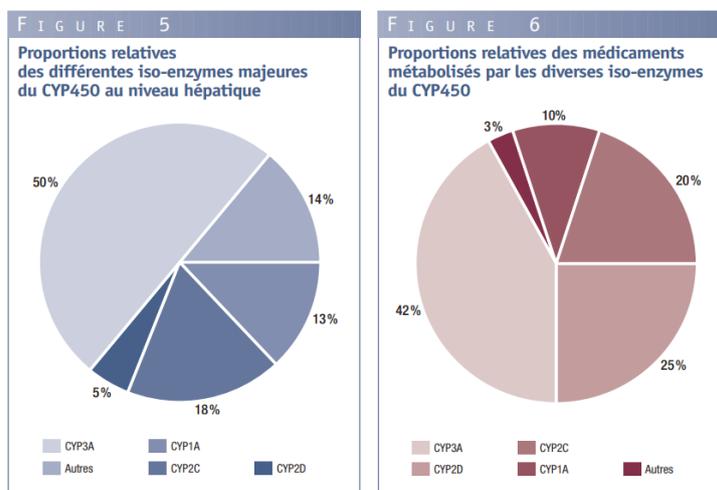


Figure 15 : importance du CYP3A4 dans l'organisme d'après le Médecin du Québec, volume 37, numéro 8 (août 2022)

Le ritonavir a été initialement découvert en 1996 pour le traitement du VIH à la dose de 600mg deux fois par jour mais au vu de sa mauvaise tolérance, il a dû être abandonné en tant qu'agent thérapeutique. Il est donc utilisé depuis plus de 20 ans pour « booster » les inhibiteurs de protéases (notamment dans le traitement contre le VIH).

Cette molécule est un substrat avec une affinité puissante pour le CYP3A4 (64), le mécanisme n'est pas encore entièrement compris mais on sait qu'il y a une variation de l'activité du CYP3A4 selon les individus, on parle de variabilité interindividuelle. Il existe aussi une variabilité chez un seul et même individu. Cela peut s'expliquer par une inhibition ou une induction importante du CYP3A4 selon les médicaments utilisés ou selon les composés alimentaires qui diffèrent selon les habitudes de chacun. On peut aussi notifier le polymorphisme génétique. Par conséquent, chez certains individus il sera nécessaire de faire un ajustement de dose ou même procéder à l'arrêt du médicament. Sans cette prise de mesure, l'individu pourra faire face à une sous exposition donc un sous-dosage et on notera l'absence d'effet thérapeutique ; à l'inverse, il pourra être en surexposition mortelle induisant une toxicité pour l'organisme.

Dans la spécialité qui nous intéresse, cette inhibition existe même si le traitement est de courte durée (5 jours). Ceci engendre des conséquences potentiellement importantes en raison de l'apparition d'effets nocifs dû aux interactions médicamenteuses avec les médicaments métabolisés par cette voie, constituant une restriction de l'utilisation du Paxlovid®. Selon les pathologies sous-jacentes du patient, la courte fenêtre d'intervention et la difficulté de mise en œuvre d'une surveillance clinique ou d'un ajustement posologique, les associations des traitements chroniques avec le Paxlovid® peuvent être limitées. Les options réalistes qu'on peut retenir sont l'arrêt préventif ou motivé par les symptômes du traitement ou la gestion de risques supplémentaires par le biais de conseils d'utilisation. Il va de soi qu'il est essentiel que les prescripteurs connaissent les médicaments qui constituent une contre-indication absolue à l'utilisation du nirmatrevir / ritonavir et ceux qui peuvent être utilisés en co-administration en toute sécurité.

Concernant la pharmacologie du ritonavir (65), on peut noter qu'il a un effet d'inhibition maximal à la dose de 100mg sur le CYP3A4, dose présente dans la spécialité Paxlovid®. Il est également inhibiteur du CYP2D6 mais faiblement donc les conséquences cliniques restent anecdotiques. C'est un inducteur d'autres cytochromes comme le CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ou encore des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) qui catalysent des réactions de glucuroconjugaison.

En induisant le métabolisme par ces enzymes, le ritonavir diminue l'exposition des médicaments qui sont métabolisés par ces dernières. De plus, il y aura une inhibition des transporteurs de la glycoprotéine P (P-gp) ayant pour résultat une absorption intestinale augmentée de certains médicaments comme les anticoagulants oraux à action directe. Pour finir, il inhibe les transporteurs hépatiques des polypeptides de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3, ce sont des transporteurs membranaires impliqués dans l'absorption cellulaire des médicaments. En inhibant ces transporteurs, cela crée une augmentation des concentrations plasmatiques de certains médicaments comme les statines par exemple.

Le début de l'effet inhibiteur est très rapide donc sur des traitements de courte durée, cela peut engendrer des interactions cliniquement pertinentes. Des études ont révélé que l'inhibition maximale du CYP3A4 est atteinte 48h après le début d'un traitement par midazolam (qui est un substrat du CYP3A4). Donc on peut se dire que lors du traitement par nirmatrelvir / ritonavir, qui dure 5 jours, on aura une inhibition maximale de cette voie métabolique. Au contraire, le phénomène d'induction se développe beaucoup plus lentement et atteint son maximum en général au bout de 5 à 7 jours de traitement. Donc, dans le traitement de la Covid-19, les propriétés d'induction sont susceptibles d'être cliniquement moins impactantes que les propriétés d'inhibition.

Au niveau de la durée de ces effets, le phénomène d'inhibition est irréversible. L'inhibition entraîne la destruction de l'enzyme et il faudra alors attendre plusieurs jours pour avoir une inversion de l'inhibition. Il faut du temps à l'organisme pour créer un système enzymatique de novo afin de restaurer une activité métabolique fonctionnelle.

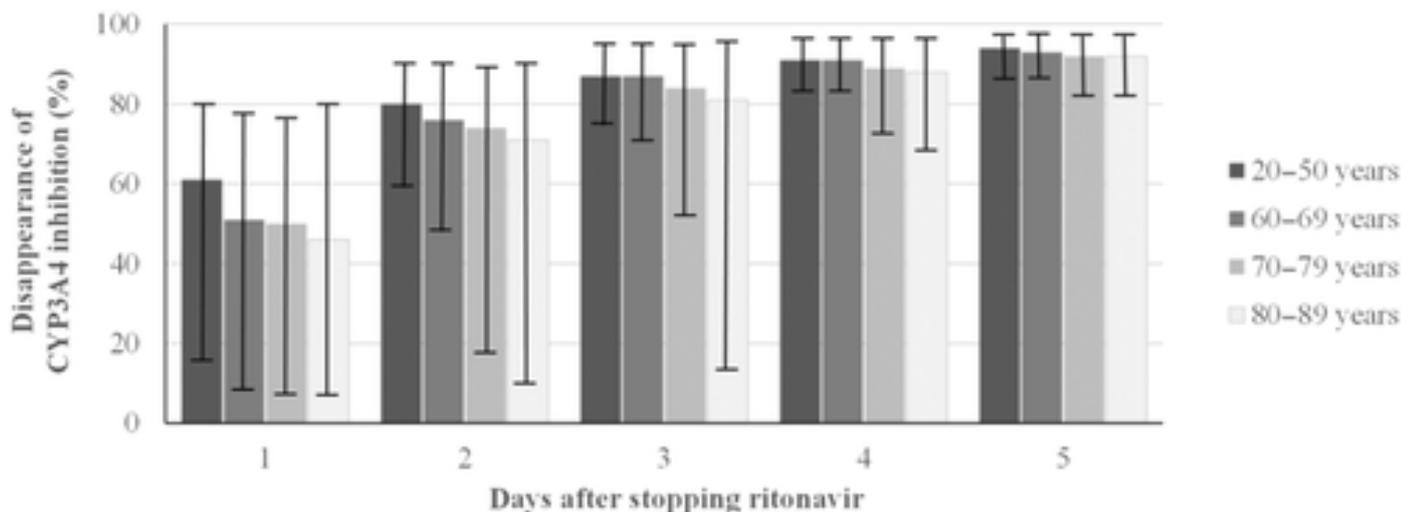


Figure 16 : disparition de l'inhibition du CYP3A4 après arrêt du ritonavir d'après Marzolini C. (mai 2022), « Recommendations for the Management of drug-drug interactions between the Covid-19 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) and comedications

En prenant appui sur la figure 16 (65), on peut dire que plus de 80% de l'inhibition du CYP3A4 a disparu au bout de 3 jours après arrêt du traitement par ritonavir que ce soit chez les sujets jeunes ou âgés. Dans l'ensemble, sur la base de ces données, la plupart des médicaments interrompus pendant le traitement nirmatrelvir / ritonavir peuvent être repris 3 jours après la dernière dose. Il faut tout de même rester vigilant, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE), et au vu de la variabilité interindividuelle, il vaut mieux reprendre les médicaments interrompus 5 jours après la dernière dose de ritonavir. C'est la même chose pour les ajustements posologiques, la dose de départ peut être reprise 3 jours après l'arrêt du traitement ou 5 jours pour les MTE.

Les médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4 n'augmenteront pas la concentration plasmatique de ces molécules dans un contexte clinique significatif compte tenu que le ritonavir inhibe au maximum cet enzyme. Par contre, la concentration peut être significativement réduite par des inducteurs puissants, ce qui peut compromettre l'efficacité du traitement. Pour exemple, l'administration du nirmatrelvir / ritonavir en association avec de la carbamazépine à la dose de 300mg deux fois par jour montre une diminution de l'aire sous la courbe (ASC) du nirmatrelvir de 55% (42). Pour rappel, l'ASC reflète la mesure d'exposition à un médicament. Pour cette raison, la co-administration du Paxlovid® avec des inducteurs puissants sera contre-indiquée. Pour les inducteurs modérés, cela ne représente pas une contre-indication absolue car cela ne devrait pas modifier les concentrations plasmatiques de façon significatives, donc ne pas avoir de résultats sur l'efficacité thérapeutique du Paxlovid®.

Quelques facteurs déterminants sont à avoir en tête afin d'éviter une surestimation du risque d'interactions médicamenteuses, ce qui pourrait conduire à un refus inutile de traitement par Paxlovid®. Les médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 devraient être grandement affectés par le ritonavir car c'est la voie métabolique principale qui est inhibée. En revanche, si un médicament est éliminé par plusieurs voies métaboliques, l'interaction médicamenteuse qui résulte de cette association sera cliniquement moins importante puisque le médicament va être éliminé par les voies qui ne sont pas affectées. Pour illustrer ces propos, la simvastatine est une molécule métabolisée à 100% par le CYP3A4, on expose donc l'individu à un effet indésirable délétère et compte tenu du risque élevé de rhabdomyolyse, la simvastatine est formellement contre indiquée en association avec le Paxlovid® et elle doit être interrompue le temps du traitement (65). L'escitalopram est métabolisé à part égale par différents cytochromes (CYP3A4, CYP2C19 et CYP2D6), ainsi son association ne constitue par une contre-indication absolue puisqu'il y aura activation des autres voies pour l'élimination.

Il faut être prudent avec les médicaments à marge thérapeutique étroite comme le tacrolimus. Lors d'une étude, la demi-vie d'élimination et la concentration plasmatique de cet immunosuppresseur a considérablement augmenté jusqu'à atteindre un niveau toxique. Cette augmentation a été notifiée seulement 3 jours après le début d'un traitement par ritonavir chez un patient traité à long terme par Tacrolimus. Dans ce cas spécifique, selon la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) il faudrait donc arrêter l'immunosuppresseur temporairement pour les patients à faible risque immunologique ou diminuer la dose de Tacrolimus le temps du traitement et mettre en place une surveillance étroite pendant et après le traitement par ritonavir (66).

1.1.2 Classes médicamenteuses (65)

Afin d'étudier les interactions médicamenteuses potentielles entre le Paxlovid® et d'autres molécules, nous nous sommes appuyés sur une étude publiée fin 2022 et dirigée par Catia Marzolini, pharmacologue. Ce travail prend en compte 371 molécules. Ces dernières ont été sélectionnées selon leur fréquence de prescription ou selon leurs conséquences si elles sont utilisées en co-administration. Les données ont été extraites des résumés caractéristiques des produits et pour certains, d'études publiées sur l'élimination des médicaments. La survenue d'interaction médicamenteuse a été basée sur le potentiel du ritonavir à moduler le métabolisme. Ces interactions ont été classées en différentes catégories (figure 17) (65):

- Rouge : pour les molécules à ne pas utiliser en co-administration en raison du risque d'effet indésirable délétère
- Orange : pour les molécules pouvant engendrer une interaction médicamenteuse mais qui reste maîtrisable par la surveillance ou par l'ajustement de posologie
- Jaune : pour les molécules avec une interaction médicamenteuse de faible pertinence clinique ne nécessitant ni de surveillance ni d'ajustement posologique
- Vert : pour les molécules n'engendrant pas d'interactions médicamenteuses

Ils ont analysé des voies connues des mécanismes des phase ADME de chaque molécule impliquée en prenant en compte les potentiels effets d'inductions et d'inhibitions sur les enzymes ou les transporteurs. Les potentielles interactions affectant la biodisponibilité du médicament selon sa liaison aux protéines ou son excrétion par voie hépatique ou rénale ont également été étudiées.

Il a fallu prendre en compte le potentiel du Paxlovid® à prévenir la maladie grave, le fait que ce soit un traitement de courte durée, la possibilité de surveillance de l'effet du médicament ou la mise en place d'une réduction posologique et enfin la possibilité de suspendre le traitement en toute sécurité pour le patient. Nous allons nous intéresser à quelques classes médicamenteuses étudiées.

- **Analgésiques** : certains analgésiques opioïdes sont métabolisés par le CYP3A4 comme l'oxycodone. Son ASC est multipliée par trois en cas de co-administration avec le ritonavir. Ceci pouvant entraîner des effets indésirables comme une dépression respiratoire. Il faudra donc envisager une réduction posologique de l'oxycodone associée à une surveillance étroite des signes de toxicité des opioïdes. D'autres opioïdes présentent un métabolisme UGT comme la morphine. Cet effet inducteur du ritonavir sur l'UGT n'atteint pas un niveau maximal lors du traitement par Paxlovid®.
- **Antiarythmiques** : ils sont considérés comme des MTE donc leur co-administration avec le nirmatrelvir / ritonavir est vivement déconseillée. En effet, il pourrait en résulter une augmentation de leur exposition se traduisant par des risques d'arythmies ou d'autres effets cardiaques graves. Attention, l'amiodarone ayant une demi-vie d'élimination très longue (55 jours), il faudrait prescrire un traitement alternatif contre la Covid-19.
- **Anticoagulants** : les héparines ne sont pas éliminées par les cytochromes donc elles peuvent être utilisées lors d'un traitement par nirmatrelvir / ritonavir et sont donc une alternative de traitement. Par contre, les antivitamines K sont métabolisées par plusieurs CYP, ces derniers pouvant être induits ou inhibés par le ritonavir. Pour exemple, avec la warfarine on s'attend à une augmentation de son exposition compte tenu de sa métabolisation par le CYP3A4 et le CYP2C9. L'effet d'inhibition du ritonavir apparaît plus rapidement sur le CYP3A4 que son effet d'induction sur le CYP2C9 lors d'un traitement de courte durée. Dans ce cas-là, on conseillera une surveillance via l'INR selon les indications cliniques du patient. Les anticoagulants oraux directs sont des substrats du CYP3A4 et / ou de la P-gp. Il a été démontré que le ritonavir augmentait de 153% l'ASC du rivaroxaban, pouvant conduire à des saignements. Ainsi, la co-administration n'est pas recommandée et il faudrait utiliser des alternatives pour l'anticoagulation le temps du traitement contre la Covid-19. Cette décision doit être prise au cas par cas et ne constitue pas une généralité.

Pour l'apixaban, les études ont montré qu'il pouvait être utilisé à dose réduite soit 2,5mg deux fois par jour sans provoquer d'effet indésirable. Enfin, pour le dabigatran utilisé en association avec le nirmatrelvir / ritonavir, on retrouve une augmentation de son exposition se traduisant par une ASC multiplié par 2, il est donc recommandé de réduire la posologie du dabigatran

- Antiplaquettaires : le clopidogrel est un promédicament qui est converti en métabolite actif via la voie du CYP3A4 mais aussi d'autres cytochromes. Son administration concomitante avec le ritonavir peut diminuer sa conversion en métabolite actif et on aura une perte de l'efficacité thérapeutique. Cet effet n'est pas retrouvé avec le prasugrel, qui reste alors une alternative. L'arrêt du clopidogrel dépendra de la situation clinique du patient, à savoir si une perte d'efficacité momentanée est acceptable ou non.
- Anticonvulsivants : certains anticonvulsivants ont des propriétés inductrices sur les enzymes permettant le métabolisme des médicaments. L'induction persiste après l'arrêt d'un inducteur donc pour éviter une interaction médicamenteuse, il faudrait envisager un traitement alternatif contre la Covid-19. Cette alternative doit être considérée pour les anticonvulsivants avec de fortes propriétés inductrices (carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne) car le ritonavir est capable de contrebalancer une induction modérée ou faible.
- Antidépresseurs : ils sont généralement métabolisés par plusieurs CYP comme le CYP2D6. Le ritonavir inhibe faiblement ce dernier donc cela se traduit par des interactions limitées. Les antidépresseurs peuvent donc être utilisés sans ajustement de dose. Le millepertuis est contre indiqué en raison de ses propriétés inductrices importantes du CYP et de la P-gp, en particulier si la dose quotidienne d'hyperforine dépasse 1mg.
- Antidiabétiques : la majorité des antidiabétiques peuvent être utilisés avec le nirmatrelvir / ritonavir car ils sont éliminés par voie rénale (metformine) ou par le CYP2C9 (gliclazide), ce dernier ne sera pas induit entièrement lors du traitement de 5 jours. Par contre, avec la saxagliptine il faut être prudent car elle est métabolisée en majorité par le CYP3A4, son ASC est largement augmenté (de l'ordre de 150%) lorsqu'elle est administrée avec un inhibiteur puissant du CYP3A4. En conséquence, on réduit la dose de moitié pour éviter le risque d'hypoglycémie.

- Antipsychotiques : ce n'est pas facile avec cette classe médicamenteuse car les études montrent qu'il faudrait diminuer la posologie le temps du traitement de la Covid-19 pour la réaugmenter par la suite, tout ceci dans un laps de temps court, ce qui pourrait avoir pour conséquence de déstabiliser le patient. En effet, certains antipsychotiques sont métabolisés par le CYP3A4 comme la quétiapine, et lorsqu'ils sont associés avec le ritonavir, cela augmente leur exposition pouvant entraîner notamment un allongement de l'intervalle QT. La décision de modifier la posologie doit être prise selon une évaluation méticuleuse du rapport bénéfice / risque pour chaque patient.
- Anxiolytiques : certains anxiolytiques sont fortement dépendants du métabolisme du CYP3A4, comme le midazolam ; ils peuvent avoir une demi vie longue, comme le diazépam. Ainsi, ils sont contre-indiqués en raison du risque important de dépression respiratoire ou de sédation. Il est préférable d'arrêter le traitement anxiolytique le temps du traitement par nirmatrelvir / ritonavir et le reprendre 3 à 5 jours après la dernière prise.
- Antihypertenseurs : on notera les interactions avec les molécules de la famille des inhibiteurs calciques car elles sont majoritairement métabolisées par le CYP3A4. Pour illustrer, l'ASC de l'amlodipine est multiplié par deux en présence de ritonavir, il faudrait alors réduire la dose d'amlodipine de 50%. Comme nous sommes dans le cas d'un traitement court, cette réduction est facultative. En cas de malaise hypotensif, on peut suspendre temporairement le traitement par inhibiteurs calciques.
- Bronchodilatateurs : il n'existe pas de problème avec les bronchodilatateurs, à l'exception du salmétérol. C'est un substrat du CYP3A4, il n'est pas recommandé en association à des doses élevées car cela expose le patient à des effets cardiovasculaires graves.
- Anticancéreux : les inhibiteurs de kinases sont de plus en plus utilisés dans le traitement contre le cancer. Ils suivent la voie du métabolisme par le CYP3A4, ce sont aussi des substrats de transporteurs de médicaments. Il faut être méfiant car ce sont des MTE, on s'attend donc à avoir des interactions médicamenteuses significatives. Il est alors courant de suspendre temporairement le traitement lors d'infections aiguës.

Cette décision est à prendre en accord avec l'oncologue et dépendra du type de cancer pour ne pas mettre en danger le patient. Par exemple, chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ou ceux qui ont un traitement avec de fortes propriétés inductrices (enzalutamide), on choisira plutôt un traitement alternatif contre la Covid-19.

- Contraceptifs : on ne retrouve pas de problèmes majeurs avec cette classe médicamenteuse. L'éthinylestradiol utilise l'UGT et le ritonavir induit ce dernier, mais vu la durée de traitement, on ne retrouvera rien de significatif. Concernant les progestatifs, on aura une exposition généralement augmentée par le ritonavir car il inhibe le CYP3A4, ce n'est pas un problème car la composante progestative est responsable de l'efficacité contraceptive.
- Agents gastro-intestinaux : on peut retrouver des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le dompéridone, il utilise la voie du CYP3A4 donc l'inhibition de ce dernier par le nirmatrelvir / ritonavir aura pour conséquence d'augmenter son exposition (risques d'arythmies cardiaques entre autre). Il vaudrait mieux arrêter la dompéridone le temps du traitement.
- Anti-VHC : des anti-VHC de 1^{ère} intention sont métabolisés par le CYP3A4 et sont également des substrats des transporteurs de médicaments (P-gp, OATP1B1). Le ritonavir influence ces systèmes et augmente l'ASC de ces molécules, cela peut se traduire par une élévation de l'alanine aminotransférase (ALT), qui est très souvent associé à une atteinte hépatique. L'administration concomitante de ces molécules n'est pas recommandée mais la décision doit être prise au cas par cas, pour éviter un échec du traitement anti-VHC.
- Anti-VIH : le traitement de la Covid-19 peut être administré avec tous les médicaments anti-VIH. Ceux qui contiennent déjà du ritonavir ne feront pas l'objet d'intolérance compte tenu de la durée de traitement.
- Immunosuppresseurs : les études se sont appuyées sur le kétoconazole, qui est un inhibiteur puissant comme le ritonavir. Cela poserait un problème avec les molécules suivantes : évérolimus, sirolimus, ciclosporine et tacrolimus.

Il faudrait que la dose d'immunosuppresseurs administrés soit considérablement diminuée et que l'on puisse effectuer un suivi thérapeutique des médicaments par dosage sanguin. Vu la complexité de mise en place il est plus réalisable d'envisager un traitement alternatif de la Covid-19 chez la plupart des patients. Si le dosage est disponible, on peut faire une association et surveiller de près les niveaux de médicaments pour réintroduire la dose d'origine.

- Agents hypolipémiants : des interactions cliniquement pertinentes peuvent être à prévoir avec la famille des statines, le retentissement dépendant de l'implication du CYP3A4 dans le métabolisme. La simvastatine est contre-indiquée en raison du risque de rhabdomyolyse. Même si les autres statines sont moins affectées, il est acceptable de les suspendre pendant le traitement nirmatrelvir / ritonavir, leur effet thérapeutique n'en sera pas pour autant négatif et cela permettra de minimiser le risque d'interactions.

1.1.3 Identification et résolution de problématiques par les pharmaciens

Une pharmacie d'officine située en Pennsylvanie aux Etats-Unis (67) a mis en place un protocole d'évaluation des antiviraux anti Covid-19. Il s'agit d'un examen systématique des ordonnances délivrées de nirmatrelvir / ritonavir. En effet, afin de sécuriser la délivrance, il est nécessaire d'effectuer une évaluation complète du patient pour identifier et résoudre des problèmes qui pourraient survenir à cause des médicaments. En considérant l'accessibilité de ce traitement en officine, on peut souligner l'importance du rôle du pharmacien pour cette action. Pour garantir la sécurité de la prise en charge, ces pharmaciens d'officine ont prévu d'effectuer une évaluation approfondie des informations du patient en effectuant un recueil de l'historique détaillé de leur santé ainsi que la liste des médicaments pris.

Cette étude s'est déroulée dans une pharmacie familiale, multigénérationnelle et indépendante, avec une moyenne de 500 ordonnances par jour. Il s'agit d'une étude rétrospective se passant du 9 février 2022 au 29 avril 2022. Tous les patients ayant reçu le traitement antiviral ont été inclus. Ils étaient exclus uniquement si le traitement n'était pas délivré par la pharmacie. Les pharmaciens se sont concentrés sur les interactions médicamenteuses importantes ainsi que sur les posologies inadaptées. Les interactions médicamenteuses significatives sont définies comme des interactions suscitant la suspension, la réduction de la dose ou la mise en place d'une surveillance étroite concomitante. Pour identifier ces dernières, ils ont utilisé les sites « Lexicomp », « Micromedex », National Institutes of Health (NIH) et également le site « Covid-19 Drug Interaction » de l'université de Liverpool sur lequel on peut sélectionner l'antiviral utilisé ainsi qu'une liste de médicaments possiblement associés, ce qui donne un aperçu de la faisabilité et de la sécurité du traitement.

Le protocole de l'étude inclut une liste de contrôle d'éligibilité établie par les pharmaciens de cette officine. En suivant la liste, cela permet de faire un examen complet de l'utilisation des médicaments pour tous les patients ayant une ordonnance d'antiviraux oraux. Son utilisation est un point positif notamment pour les patients qui ne sont pas connus de la pharmacie, cela permet de ne rien oublier et constitue donc un filet de sécurité.

Voici la liste établie :

- Date d'apparition des symptômes (doit être dans les 5 jours précédents pour la délivrance du traitement)
- Comorbidités pouvant être à haut risque, notamment les affections longues durées
- Fonction rénale (DFGe) et fonction hépatique du patient

- Liste des médicaments pris par le patient (dont automédication)
- Interventions pharmaceutiques (problématiques soulevées par le pharmacien d'officine)

Pour récolter ces informations, il y a deux possibilités : l'interrogation du patient concerné ou la confirmation verbale de son médecin, ce dernier peut également envoyer des photocopies des ordonnances récentes.

Pour les résultats (67), les pharmaciens de cette officine ont récolté 54 ordonnances de nirmatrelvir / ritonavir. Seulement 6 ordonnances ont été exclues de l'étude pour les causes suivantes : oubli de récupérer le traitement ou le patient ne répondait pas aux critères d'utilisation d'urgence (patient asymptomatique). Les patients avaient un âge moyen autour de la soixantaine et la majorité était des femmes. Chacun d'eux présentait une comorbidité qui les exposait à un risque de progression vers une forme grave de la Covid-19.

Sur les 54 ordonnances, 4 prescriptions étaient établies avec un dosage incorrect dans le cadre d'une insuffisance rénale avec un DFG_e < 60 ml/min/1,73m² soit 7% des ordonnances. Après contact et accord avec le médecin, la dose fut diminuée à 150mg de nirmatrelvir associé à 100mg de ritonavir, deux fois par jour pendant 5 jours.

Pour 78% d'entre elles, la possibilité d'une interaction médicamenteuse significative était présente. Premièrement, la plus fréquente, avec les inhibiteurs de la HMG CoA réductase, pouvant exposer le patient à un risque accru de myopathie ou de rhabdomyolyse. On recommandera l'arrêt des statines le temps de la durée du traitement et jusqu'à 3 jours après le traitement. Puis, une dizaine d'interactions avec les inhibiteurs calciques ont été identifiées. La recommandation est de diminuer la dose de 50% pour certaines molécules comme l'amlodipine, on peut aussi conseiller au patient d'avoir une surveillance plus étroite de sa tension artérielle et sa fréquence cardiaque en augmentant le nombre de contrôles. Il y a aussi eu une dizaine d'identifications avec le spray nasal à base de fluticasone, ce dernier pouvant être arrêté le temps du traitement antiviral. Les benzodiazépines ont aussi fait l'objet de possibles interactions. Pour cette classe médicamenteuse, on pouvait recommander de réduire de 50% la dose d'alprazolam selon les besoins du patient tout en surveillant la possible somnolence ou l'effet de sédation. Concernant les glucocorticoïdes et les antiplaquettaires, le pharmacien a contacté le médecin qui avait établi la prescription pour discuter des bénéfices du traitement antiviral et des possibles risques associés.

Cette étude a mis en lumière l'importance du rôle du pharmacien afin de garantir la sécurité de la dispensation de l'antiviral nirmatrelvir / ritonavir. En effet, de nombreuses interactions ont été évitées grâce à l'intervention du pharmacien d'officine et les ajustements de doses chez le patient insuffisant rénal ont pu être effectués. Sur la base de cette étude, il paraît important d'utiliser un protocole de ce type, en collaboration avec les professionnels de santé pour assurer la prise en charge de la Covid-19 en ambulatoire. Depuis cette étude, la Food and Drugs Administration (FDA) a établi une liste de contrôle (*voir Annexe 1*). Il est toutefois important de souligner que cette étude doit être considérée avec prudence en raison de la faible taille de l'échantillon.

1.2 Effets indésirables

Les effets indésirables (68), ou effets secondaires, sont des réactions, nocives ou non, qui sont associées à l'utilisation d'un médicament. Ils peuvent survenir à n'importe quel moment et varier en termes de gravité, de durée ou de manifestations cliniques. On peut les classer en plusieurs groupes, selon la gravité par exemple : légers, modérés ou graves.

La déclaration de ces effets indésirables est cruciale en termes de sécurité. C'est pour cela que les professionnels de santé sont encouragés à les déclarer auprès des autorités compétentes. C'est aussi le rôle de la pharmacovigilance (69) qui est, selon sa définition : la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. C'est donc un domaine essentiel de la santé publique puisqu'elle permet d'assurer la sécurité du médicament tout au long de leur cycle de vie, de la recherche et du développement jusqu'à période post-commercialisation, ce qui garantit aussi la sécurité du patient.

1.2.1 Enquête française de pharmacovigilance (70)

L'objectif de cette enquête est de décrire les effets indésirables du nirmatrelvir / ritonavir qui ont été signalés via la base de données nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le Paxlovid étant l'une des rares options thérapeutiques pour le traitement curatif de l'infection au SARS-CoV2, il a fait l'objet de nombreuses surveillances et d'enquêtes.

Cette enquête s'appuie sur différents rapports qui ont été validés dans la BNPV depuis la première autorisation de la spécialité Paxlovid le 20 janvier 2022 jusqu'à la date du 3 décembre 2022. Premièrement, un recueil de déclarations spontanées d'effets indésirables a été effectué.

Ces notifications spontanées ont été réalisées soit par des professionnels de santé soit par les patients eux-mêmes.

Puis, les déclarations ont été évaluées par des pharmacologues cliniciens des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) concernés. On a évalué la causalité des effets indésirables en prenant en compte les paramètres suivants :

- L'imputabilité intrinsèque qui donne un score allant de 0 à 6, à laquelle on combine un score chronologique (lien temporel) et un score sémiologique (lien étiologique)
- Un score extrinsèque qui se base sur des données similaires de la littérature récente, on effectue donc une documentation bibliographique

Le critère d'inclusion pour cette enquête concernait un principe actif commun : le nirmatrelvir / ritonavir, qui devait être le médicament suspect. Les rapports où la documentation était insuffisante ont été exclus.

Le rapport de la HAS concernait la période de l'accès précoce. Cette enquête reprend ce dernier mais s'étend jusqu'à la fin de l'année 2022. Au total, depuis le début de la commercialisation de la spécialité Paxlovid en France, il y a eu 228 déclarations, dont 91 graves et 10 décès. Le sex ratio était de 1,9 femmes pour 1 homme. L'âge global moyen de ces déclarations était de 66 ans au moment de l'apparition des effets.

Au total, 434 effets indésirables ont été rapportés dont 200 étaient attendus selon le RCP soit 46,1%. Parmi les 228 déclarations, 30 interactions médicamenteuses, dont 20 considérées importantes, ont été identifiées. La plupart des interactions médicamenteuses concernait un surdosage avec un immunosuppresseur comme le tacrolimus ou la ciclosporine, le nombre s'élevait à 16 cas. Un ajustement posologique a été réalisé pour la plupart des cas, dans 62,5%. Cependant, dans la majorité des rapports avec le tacrolimus, les recommandations d'arrêt ou d'ajustement posologique et / ou les modalités de reprise du traitement immunosuppresseur n'ont pas été respectées. Malgré tout, on a retrouvé une évolution favorable soit après l'arrêt du traitement antiviral soit après la suspension ou l'ajustement de la posologie de l'immunosuppresseur selon le bénéfice / risque pour le patient concerné.

A propos des anticoagulants oraux, on a retrouvé 6 cas (sur 30) dont 2 étaient dans le cadre d'un relais entre un AOD (rivaroxaban) et une héparine. On a aussi noté que chez 3 patients sous AVK, il y a eu une modification de leur INR. Cette élévation de l'INR expose le patient à un risque hémorragique plus élevé et il faut donc être vigilant. Enfin, 2 cas anecdotiques concernent des bradycardies après une association avec des médicaments antihypertenseurs.

Concernant les rapports ayant eu des issues fatales, ils étaient au nombre de 10 soit 7 femmes et 3 hommes, pour un âge moyen de 86 ans. La majorité des patients (80%) ont été traités pendant la période d'accès précoce. Il faut préciser qu'aucune interaction médicamenteuse n'a été identifiée comme une cause directe ou indirecte de ces décès. Parmi ces décès, 2 sont survenus dans un contexte d'AVC. L'un chez une femme d'environ 80 ans qui présentait beaucoup de risques cardiovasculaires et avait déjà des antécédents d'AVC. Elle a eu un AVC ischémique 6 jours après l'initiation du traitement par le Paxlovid®. L'autre chez un homme de 90 ans avec de multiples comorbidités telles qu'une hypertension artérielle, une démence, un syndrome d'apnée du sommeil. On a aussi retrouvé un décès chez une femme à la suite d'un choc hémorragique, lors d'un relais pour une anticoagulation par héparine. Il faut retenir que tous ces décès sont survenus chez des patients d'un âge avancé et chez lesquels on retrouvait de nombreuses comorbidités, présentant donc un risque plus élevé.

Au sujet des rapports qui relevaient d'erreurs médicamenteuses, on signale 7 cas sur la période. Ces erreurs médicamenteuses pouvaient être dues à un sous dosage de la spécialité et donc une absence d'effet. On retrouve aussi un manque d'ajustement de la posologie selon la fonction rénale du patient ou encore la prise de nirmatrelvir sans ritonavir due à une mauvaise compréhension de la part du patient.

Il a pu être constaté certains événements inattendus dont le relevé a été basé sur la fréquence et / ou la gravité de l'événement. Tout d'abord, des cas d'hypertension ont été notifiés. Ils sont apparues majoritairement chez des femmes avec un âge moyen de 68 ans (n = 5). Chez 80% d'entre elles, il n'y avait pas d'antécédents d'hypertension artérielle. Le délai d'apparition de cette HTA était variable selon la patiente mais il était généralement de J0 à J4 après l'instauration du traitement par nirmatrelvir / ritonavir. Aucune interaction médicamenteuse attendue n'a été identifiée comme pouvant expliquer cette élévation transitoire de la pression artérielle. En effet, l'évolution était favorable à chaque fois après l'arrêt du traitement.

Des cas d'insuffisance rénale aigüe ont été signalés, elles sont au nombre de 7 cas graves si l'on ne prend pas en compte les interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs. L'âge moyen des patients est de 82 ans. Ces insuffisances rénales sont apparues dans des circonstances cliniques variables comme une rhabdomyolyse, une déshydratation sur diarrhées et / ou vomissement ou encore une néphropathie sous-jacente. Il faut rester vigilant avec cet événement car il peut être identifié comme une complication de la maladie initiale.

La majorité des événements inattendus sont des réactions cutanées, que l'on retrouve dans 22 rapports. La plus grave concerne un cas de Stevens-Johnson chez un homme de la cinquantaine, apparu 3 jours après l'instauration du traitement antiviral. Il manque beaucoup de documentation sur ce cas, donc la spécialité Paxlovid® n'est éventuellement pas responsable. Le patient était dans un contexte d'endocardite infectieuse traité par une antibiothérapie multiple, avec des molécules qui peuvent aussi engendrer ce genre de réaction comme la vancomycine ou l'amoxicilline / acide clavulanique. En général, pour les autres réactions cutanées, on note un délai d'apparition de 4 jours depuis le début du traitement. Il n'y a aucune identification précise d'un type de réaction, mais on retrouve parmi les événements 5 cas d'urticaire / angioœdème. Les données ne sont pas en faveur d'un mécanisme immunoallergique immédiat (à médiation IgE). Une fois encore, comme pour les insuffisances rénales, le virus du SARS-CoV2 peut avoir sa part de responsabilité dans l'éruption cutanée.

Il y a aussi eu quelques cas de confusion, mineurs. Par exemple, chez un homme d'environ 50 ans avec de nombreuses comorbidités comme une HTA ou un lymphome en rémission. Une cause infectieuse a été recherché par hémocultures, analyse d'urine et ponction lombaire mais tout est revenu négatif. Dans les 5 cas identifiés, l'évolution était favorable après arrêt du traitement.

1.2.2 Analyse Vigibase

Selon une analyse Vigibase (71), qui est la base de données mondiale de l'OMS, il y a eu 68 309 effets signalés (70). Les médicaments suspectés étaient les mêmes que vu précédemment dans l'analyse de pharmacovigilance. Dans une liste non exhaustive, nous pouvons citer le tacrolimus (n = 111), la simvastatine (n = 97), l'atorvastatine (n = 51), l'apixaban (n = 48), la rosuvastatine (n = 30) ou encore l'amlodipine (n = 29).

Les effets indésirables recueillis par cette base sont ceux attendus par le RCP du produit pour la majorité soit des dysgueusies, des diarrhées, des maux de tête ou encore des nausées et vomissements.

Ces derniers pouvaient être liés au syndrome infectieux, à l'inefficacité thérapeutique du traitement, à une erreur médicamenteuse ou à une interaction médicamenteuse. Parmi les autres effets indésirables qui ont été rapportés et qui sont notables, on peut notifier une élévation transitoire de la tension artérielle, diverses réactions cutanées ou encore un phénomène de récurrence de la Covid-19. C'est aussi ce que l'on peut conclure des nombreuses publications du site PubMed, liées au nirmatrelvir. Ces effets nocifs restent rares.

1.2.3 Phénomène de récurrence

Postérieurement au traitement, certaines personnes, après avoir eu un test négatif, redeviennent positives et contagieuses deux à huit jours après arrêt du traitement de cinq jours par Paxlovid®. Certains auteurs décrivent un « effet rebond de l'infection » suite à la prise de nirmatrelvir / ritonavir mais le terme de récurrence est plus approprié à la maladie du Covid-19. Il a été remarqué une augmentation des manifestations cliniques après une première amélioration de la maladie.

Par exemple, dans l'étude EPIC-HR, la fraction d'individu présentant un rebond viral (dépisté par RT-PCR positif) avec des symptômes récurrents était de 1 à 2% (72). Ces cas ont été signalés dans la littérature. Ainsi le réseau d'alerte sanitaire des Etats-Unis, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont émis un avis de santé (73). Ce rapport du CDC indique de poursuivre le traitement chez la population éligible au médicament selon son autorisation accordée par la FDA. Elle note aussi qu'un « bref retour des symptômes peut faire partie de l'histoire naturelle de l'infection par le SARS-Cov2 chez certaines personnes, indépendamment du traitement par Paxlovid® et quel que soit le statut vaccinal ».

C'est également ce que pense Jerica Pitts, la porte-parole de Pfizer, le retour élevé d'ARN viral nasal détecté est rare et n'est pas uniquement associé au traitement (74), ce qui fait écho aux avis du CDC et de la FDA.

Une étude a eu pour objet le rebond de la Covid-19 après un traitement par Paxlovid® ou Lagevrio® (molnupiravir) (75). Son objectif était le suivant : examiner les taux de risques relatifs de rebond de la Covid-19 chez les patients traités par Paxlovid® (dans le cas de notre étude) et de comparer les caractéristiques des patients qui ont connu un rebond à ceux qui n'en ont pas eu. Pour cela, ils ont utilisé la plateforme réseau TriNetX Analytics qui regroupent des dossiers de santé électronique anonymisés en temps réel.

La population étudiée se composait de 13 644 patients au total, ayant tous minimum 18 ans et ayant contracté la maladie entre le 1^{er} janvier 2022 et le 6 août 2022 (période dominante du variant Omicron). On s'intéresse plus particulièrement aux personnes traitées par Paxlovid® soit un nombre total de 11 270. L'étude a aussi regroupé les co-variables de la population dans un tableau afin d'identifier des données démographiques, des déterminants socio-économiques négatifs sur la santé, comme l'exposition professionnelle ou la présence de comorbidités, ainsi que le statut vaccinal.

Concernant les résultats, les chercheurs ont évalué le risque de rebond sur 7 jours et sur 30 jours (figure 18) (75). L'étude portait aussi sur la molécule du molnupiravir. Cette dernière induisant également un phénomène de récurrence, on peut affirmer que ce phénomène n'est pas spécifique au Paxlovid®. Un petit pourcentage de la population a présenté un rebond de la maladie entre le 2^{ème} et le 7^{ème} jour après le traitement, soit 3,53% (testé positivement). Le taux de rebond a augmenté avec le temps après le traitement passant de 3,53% à 5,40% soit une augmentation de 53%. Il a été remarqué que la récurrence se produisait davantage chez les patients avec des problèmes médicaux sous-jacents (comorbidités, traitement par immunosuppresseur, fumeurs du tabac) mais aucune différence sociodémographique marquée n'a pu être établie (âge, origine ethnique).

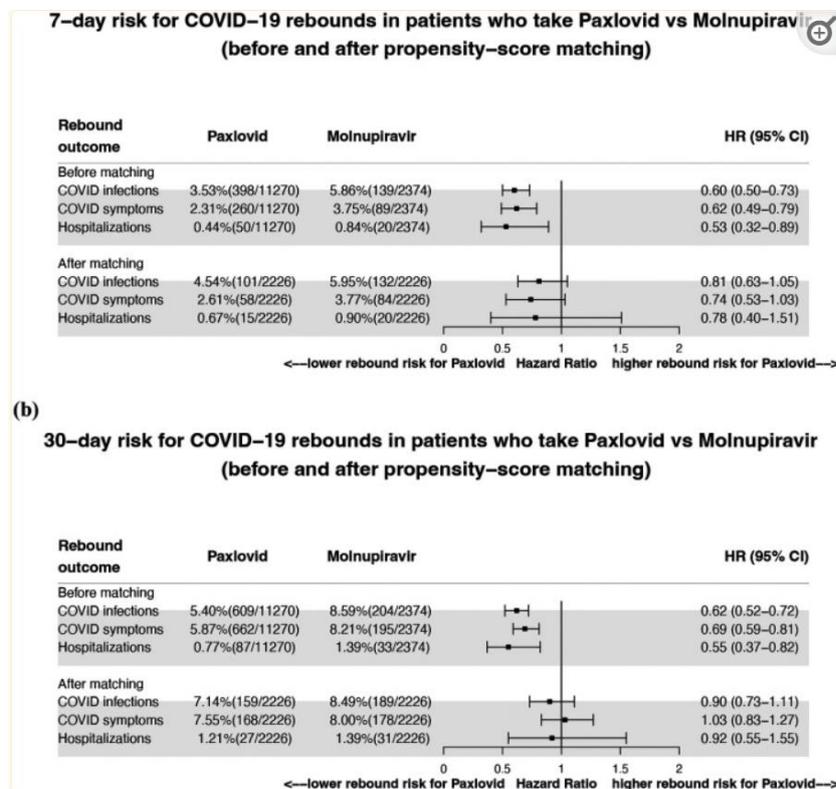


Figure 18 : résultats de l'étude évaluant le phénomène de rebond après traitement par antiviral d'après Wang L. (juin 2022), « Covid-19 rebound after Paxlovid and Molnupiravir during january-june 2022 »

Dans une autre analyse sur le rebond virologique du Paxlovid® (76), il est indiqué que le taux de rebond de l'ARN viral est plus élevé au jour 10 ou au jour 14 après traitement chez les receveurs de Paxlovid® que dans le groupe placebo. Le jour 5 étant considéré comme le jour de la fin du traitement. Ces données sont extraites de l'étude EPIC-HR. En réalité, ces taux diffèrent peu. On retrouve 6,6% de rebond au jour 10 dans le groupe Paxlovid® contre 4,7% dans le groupe placebo. Au jour 14,, il y a 2,6% de rebond dans le groupe traitement versus 1,9% dans le groupe placebo.

C'est aussi le cas dans l'étude EPIC-SR, le taux de rebond de l'ARN viral n'est pas significativement différent entre les deux groupes (5,9% contre 5,4% au jour 14 pour la période pré-Omicron en 2021). (76)

Certains chercheurs ont aussi voulu trouver une explication à cette récurrence grâce à des modèles dynamiques viraux (72). Ils ont réussi à démontrer plusieurs points. Premièrement, le Paxlovid® s'attaque aux cellules cibles mais n'élimine pas complètement le virus. Alors, lors de son arrêt, s'il reste un virus viable, la réplication virale se poursuit et on a le phénomène de rebond. Ils ont également modélisé ce qui pouvait se passer si l'on prolongeait la durée de traitement ou si l'on ajoutait un deuxième traitement le jour suivant la réapparition des symptômes. Pour ne plus avoir de rebond, il faut rendre la charge virale indétectable avant la fin du traitement antiviral.

Paxlovid® permet de réduire la production virale, ce qui stoppe le déclin des cellules cibles pour les laisser à un niveau constant au cours du traitement (72). Une fois le traitement terminé, si le niveau de cellules cibles préservée est suffisant, il peut permettre au virus de rebondir.

Ce niveau peut être déterminé par 3 facteurs : le moment du traitement, le retard de la réponse immunitaire adaptative des lymphocytes B et T et une clairance virale incomplète. Cette dernière fait référence à l'inactivation ou à l'élimination virale.

Le phénomène de rebond ne change pas l'efficacité du Paxlovid®, mais il peut s'avérer dommageable pour la reprise de l'école ou du travail car la contagiosité est encore présente. Il est important de souligner qu'il n'entraîne pas d'aggravation de l'état de santé et se résout après un délai médian de 3 jours sans intervention supplémentaire (72).

1.2.4 Conclusion

Ces études permettent de confirmer le profil de sécurité du médicament comme mentionné dans le RCP. Les bases de données de la pharmacovigilance mais aussi celle de l’OMS ont permis de mettre en lumière les effets indésirables inattendus, qui n’étaient pas forcément indiqués dans le RCP. Il faut noter que ces effets restent sans gravité et sont transitoires pour la plupart. Malgré tout, l’hypertension artérielle transitoire qui peut se produire reste un signe pouvant avoir une gravité potentielle, ces études ont contribué à en faire un signal de sécurité, devant être surveillé.

Lors de la période post-commercialisation de la molécule, la pharmacovigilance repose sur le principe des notifications spontanées. Malheureusement, il y a souvent un manque d’information, voir une sous-notification des effets. Ce problème engendre une diminution du volume de signalements et les échantillons sont moins représentatifs par rapport à la population générale.

1.3 Solutions et aide à la prescription

Afin d’aider au mieux les prescripteurs mais aussi les pharmaciens lors de la dispensation du Paxlovid®, plusieurs outils ont été mis en place. Dans le DGS-Urgent n°2022-80 (77) du 12 octobre 2022, on retrouve quelques conseils. Il y a un service d’appui à la prescription en partenariat avec la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) et les CRPVs, où l’on retrouve des propositions thérapeutiques élaborées par la SFPT concernant la gestion des interactions médicamenteuses en lien avec le ritonavir. L’Omedit Nouvelle-Aquitaine a également fait une fiche à destination des pharmaciens d’officine (*voir Annexe 2*). Il existe également un numéro vert (0800 130 000) qui est une plateforme téléphonique en relation avec un médecin, un pharmacien ou un laboratoire de pharmacologie.

Lors de l’appel, il convient de disposer des informations suivantes :

- Traitement pris par le patient (liste exhaustive)
- Dernière clairance de la créatinine ou créatinémie
- Données de suivi pharmacologiques si il y a (comme la tacrolémie)

La SFPT souligne (78) que « le risque d'interaction ne doit pas constituer un frein à l'utilisation de Paxlovid® chez les patients pouvant bénéficier de ce traitement antiviral », à l'exception de certaines situations particulières où la co-prescription est impossible.

Sinon, dans la plupart des situations, différentes solutions s'offrent au prescripteur selon le profil du patient. On peut maintenir le traitement chronique du patient, l'interrompre temporairement pendant la durée de l'antiviral (si cela n'engendre pas de risques pour le patient) ou faire une adaptation posologique des médicaments co-prescrits. La SFPT a un document concernant les propositions thérapeutiques à suivre selon les molécules (66) (*voir Annexe 3*)

On peut aussi citer le site de l'Université de Liverpool : Covid-19 Drug Interaction (79) qui nous permet de sélectionner l'antiviral contre la Covid-19 (Paxlovid® dans notre cas) et d'autres molécules correspondantes au traitement associé du patient. Ce site a aussi une application pour téléphone, ce qui facilite son accès.

PARTIE IV : ETAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DU PAXLOVID EN OFFICINE EN NOUVELLE AQUITAINE SUR 2022-2023

L'objectif principal de cette enquête est d'étudier l'utilisation du Paxlovid® en officine et plus particulièrement les officines de la région Nouvelle Aquitaine depuis l'autorisation de mise sur le marché de ce traitement :

Cet objectif s'est décliné en plusieurs points :

- Evaluer les compétences des professionnels de santé sur ce nouveau traitement
- Evaluer l'influence de l'âge du patient avec la prescription de Paxlovid®
- Connaître l'origine de la prescription
- Recenser les inquiétudes des patients
- Dresser un état des lieux des conseils associés lors de la dispensation du Paxlovid®
- Evaluer les informations données par les autorités de santé

1.1 Méthode

1.1.1 Rédaction du questionnaire

Nous avons choisi d'établir un questionnaire pour permettre de faire un état des lieux de l'utilisation du Paxlovid® et des connaissances des pharmaciens d'officine en Nouvelle Aquitaine. Ce questionnaire intègre les différents aspects cités ci-dessus afin d'y répondre. Il a été conçu avec différentes parties pour organiser notre étude : caractéristiques générales de l'officine et de la personne répondant, une partie théorique sur la connaissance du Paxlovid, une partie pratique axée sur la dispensation et une partie concernant la gestion et la distribution du médicament. Les questions sont principalement à choix multiples pour limiter le temps nécessaire pour répondre au questionnaire afin que cela soit rapide et facile, pour inciter autant que possible les professionnels à participer. Pour comprendre le ressenti des professionnels de santé, certaines questions sont des zones de texte libre, notamment sur les conseils, les effets indésirables ou des suggestions à apporter.

Le questionnaire comporte 26 questions portant sur différents aspects :

- Typologie de la pharmacie
- Poste occupé
- Durée de la pratique professionnelle
- Taille de l'officine au sein de laquelle le professionnel de santé exerce
- Critères d'éligibilité du traitement
- Plan de prise et modalités d'administration
- Contre-indications
- Nombre de dispensation sur l'année 2022-2023
- Tranche d'âge des patients concernés
- Origine de la prescription
- Raisons de l'inquiétude du patient
- Conseils associés lors de la dispensation
- Recueil d'effets indésirables
- Informations de la part des autorités de santé
- Logistique et approvisionnement

1.1.2 Population étudiée

Le questionnaire a été diffusé à l'ensemble des pharmacies d'officine de Nouvelle Aquitaine, hommes ou femmes, pharmaciens (titulaire ou non) ou préparateurs en pharmacie, quel que ce soit le milieu d'exercice.

1.1.3 Collecte de l'information

L'objectif était d'obtenir un échantillon le plus important possible en diffusant le lien vers le questionnaire, à l'attention de tous les professionnels de santé exerçant en officine en Nouvelle Aquitaine par le biais de la Chambre syndicale de Gironde et de l'URPS Nouvelle-Aquitaine. La diffusion a été réalisée début novembre 2023 pour une durée de 3 mois. Nous avons obtenu 48 réponses.

Le lien vers le questionnaire a été envoyé à la Chambre et à l'URPS Nouvelle-Aquitaine qui l'ont ensuite transmis par mail à leur liste de diffusion. A chaque fois que quelqu'un répondait au questionnaire en ligne, ses réponses étaient enregistrées en temps réel dans l'onglet « réponses » du questionnaire sur Google Forms. Le choix d'anonymiser les réponses a été fait pour ne pas établir de lien entre une réponse et une officine ou un professionnel de santé.

1.2 Résultat

1.2.1 Caractéristiques générales

Concernant le type de la pharmacie (figure 19), les professionnels de santé ayant répondu étaient majoritairement des personnes travaillant dans des officines rurales (64,6%) et également des pharmacies de quartiers pour 20,8% des répondants. Les pharmacies de centre-ville (en orange) ou les pharmacies saisonnières (en violet) ne sont pas beaucoup représentées avec 6,3% chacune. Enfin, les pharmacies de centres commerciaux (en vert) représentent 2,1%.

Typologie de la pharmacie ?
48 réponses

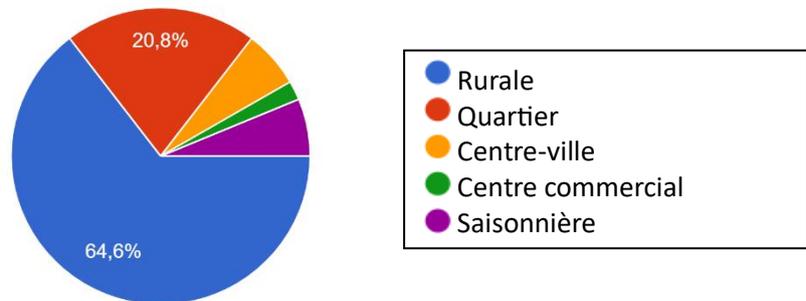


Figure 19 : Typologie de la pharmacie

Les pharmaciens sont les professionnels de santé qui ont le plus répondu au questionnaire, compte tenu de sa diffusion via l'URPS Nouvelle-Aquitaine ou la Chambre syndicale des pharmaciens. Ils représentent en effet quasiment 98% des personnes interrogées. Ces dernières avaient pour la plupart plus de 10 ans d'expérience en tant que professionnel de santé, soit 77,1%. L'autre part très représentée étaient les professionnels avec moins d'1 an d'expérience avec presque 17% comme exposé sur la figure 20.

Quelle est votre expérience en tant que professionnel de santé ?
48 réponses

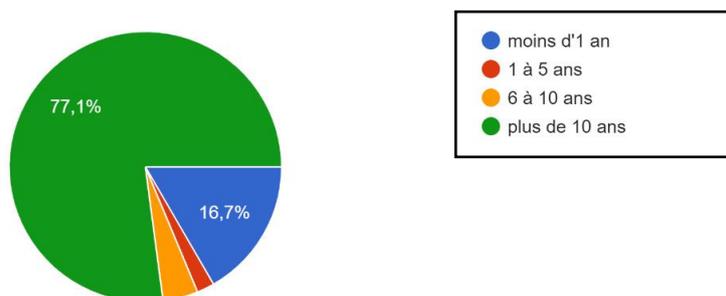


Figure 20 : Années d'expérience

Concernant la taille de l'officine (figure 21), on peut dire que l'étendue des réponses nous a permis d'avoir un échantillon varié pour la suite des réponses. En effet, des réponses ont été émises de la part de petites, moyennes ou grandes officines (pour un maximum de 500 patients par jour). Voici la répartition des réponses :

En moyenne, combien de patients votre officine accueille t-elle chaque jour ?

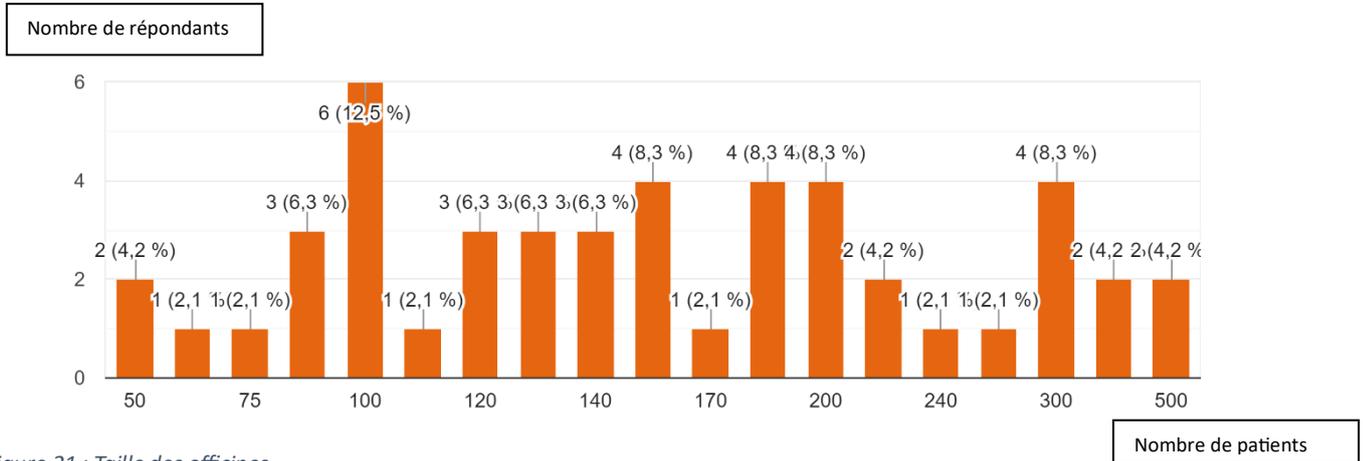


Figure 21 : Taille des officines

1.2.2 Partie théorique

Pour cette partie théorique, nous avons voulu savoir quelles étaient les connaissances des professionnels de santé concernant le Paxlovid®, compte tenu de sa nouveauté sur le marché. Les questions étaient à choix multiples.

Les critères d'éligibilité ont obtenu 33 bonnes réponses sur 48, soit presque 70% de bonnes réponses (figure 22). En effet, on peut rappeler que pour être éligible il faut être majeur avec un test de dépistage positif, à risque de développer une forme sévère de la maladie, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et avec des symptômes ayant débuté dans les 5 jours précédant l'instauration potentielle du traitement. Pour que la réponse soit comptabilisée comme correcte, il fallait donc cocher les deux bonnes réponses. Si l'on prend les réponses individuellement, 83,3% ont répondu qu'il fallait être majeur. Plus de 90% ont répondu qu'il fallait présenter un test positif au SARS-CoV2. Nous avons laissé une réponse libre et deux personnes ont ajouté le risque de développer une forme sévère, ce qui est juste.

Concernant le Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir), quels sont les critères d'éligibilité à ce traitement ?
33 réponses correctes sur 48

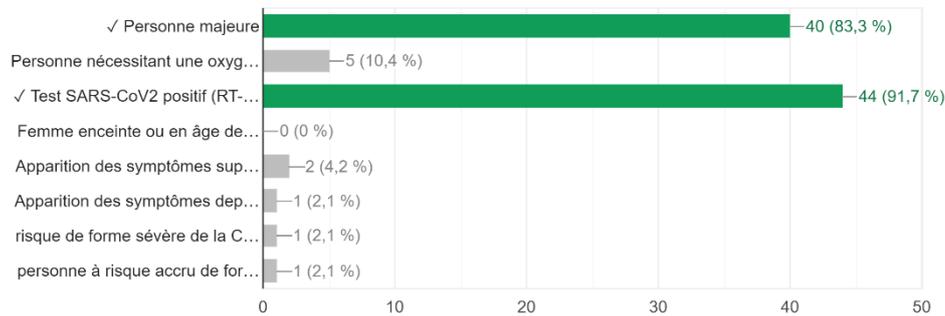


Figure 22 : Critères d'éligibilité

Ensuite, pour le plan de prise nous avons obtenu 36 réponses correctes sur 48, soit 75%. Les bonnes réponses étant 2 comprimés de nirmatrelvir 150mg (comprimé rose) et 1 comprimé de ritonavir 100 mg (comprimé blanc) deux fois par jour, soit toutes les 12h, et ce pendant 5 jours. Nous pouvons noter que près de 85% des répondants avaient vu juste si l'on prend les réponses individuellement (figure 23)

On a recensé des erreurs de réponses pour la posologie chez 8,3% des répondants et aussi sur la durée de traitement chez 6,3% des professionnels de santé, qui ont répondu que le traitement était d'une semaine.

Quel est le plan de prise ?

36 réponses correctes sur 48

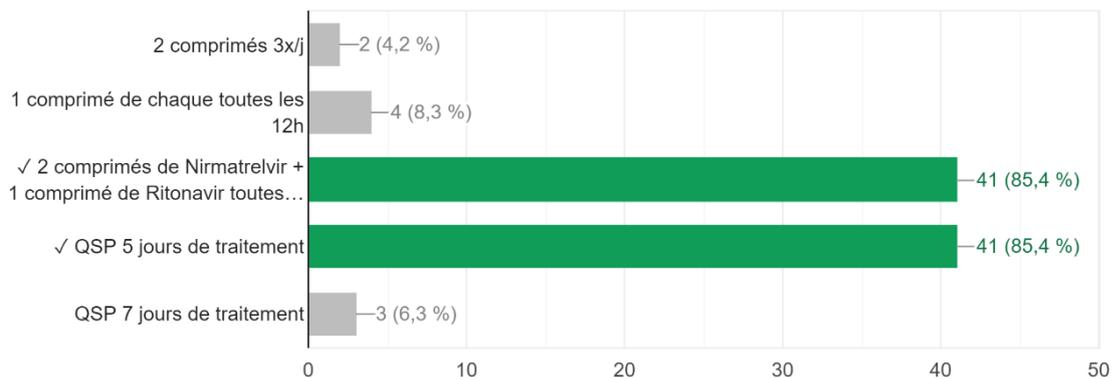


Figure 23 : Plan de prise

La question sur les contre-indications a obtenue des mauvaises réponses (figure 24). En effet, seulement 25% des professionnels de santé ont eu une réponse globale correcte, avec aucune erreur, sur l'association ou non de certaines molécules et du Paxlovid®. L'association entre le Paxlovid® et la desloratadine est possible, 85,4% des professionnels ont répondu juste. Cependant, on retrouve de nombreuses erreurs, entre 20% et 35% de réponses fausses pour certaines dont plusieurs sont considérées comme des contre-indications majeures comme la simvastatine. Il est important de rester vigilant car 35,4% ont répondu que c'était possible. Comme la SFPT le souligne, il faut arrêter la simvastatine le temps du traitement antiviral.

Peut-on utiliser le Paxlovid chez un patient qui prend ... ?

12 réponses correctes sur 48

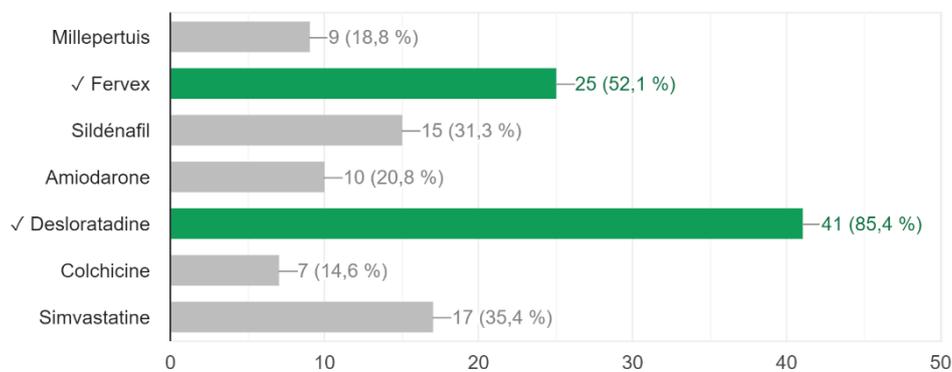


Figure 24 : Contre-indications

Pour les modalités d'administration, nous n'avons pas obtenu de bonne réponse. En analysant les résultats, on remarque que 2/3 des bonnes réponses ont été cochées pour la plupart (voir les réponses en vert sur la figure 25). La plateforme que nous avons utilisé comptabilise par défaut une réponse fausse si tous les items ne sont pas cochés. On peut alors penser que les réponses étaient justes en général et qu'il y a eu un manque de réponse sur la conduite à tenir en cas d'oubli.

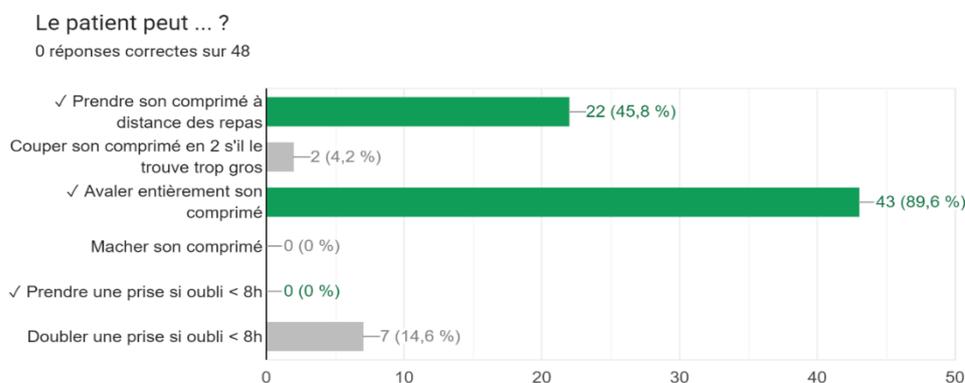


Figure 25 : Modalités de prise

Pour un oubli inférieur à 8h, on peut prendre la dose oubliée dès que possible puis poursuivre le traitement au rythme habituel. C'est une notion importante à rappeler au patient lors de la dispensation.

Enfin, pour 68,8% des professionnels de santé, il n'existe aucun suivi particulier après l'emploi de ce traitement. C'est vrai, rien n'est obligatoire mais pour les patients polymédiqués, il peut être bienvenu de faire une visite de suivi avec le médecin traitant, surtout si des changements temporaires ont dû être anticipés le temps du traitement antiviral. Par exemple, le médecin pourra s'assurer qu'il n'y a pas d'effets indésirables suite au traitement, réinstaurer des traitements qui ont dû être stoppés ou réinstaurer une posologie d'un traitement chronique.

1.2.3 Partie pratique

La première question de cette partie était de savoir si les professionnels de santé répondant au questionnaire avaient déjà dispensé le Paxlovid®. C'était le cas pour 70,8% d'entre eux, les autres n'en ayant jamais dispensé. Ainsi, environ 70% des répondants ont répondu aux items suivants.

Nous avons posé la question de savoir combien de boîtes de Paxlovid les professionnels de santé avaient dispensées en 2022-2023, la figure 26 présente les résultats de cet item :

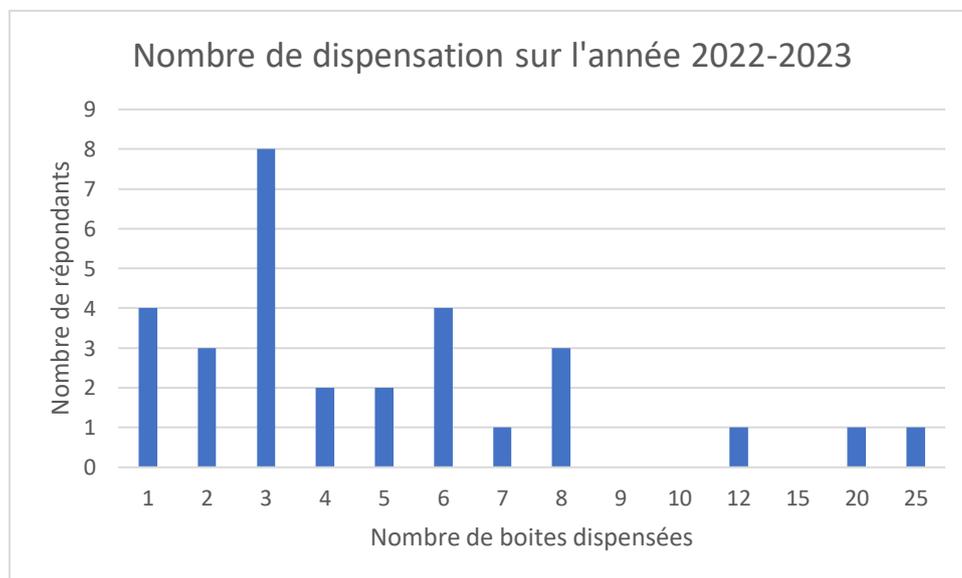


Figure 26 : Nombre de dispensations sur l'année 2022-2023

On a un total de 168 boîtes de Paxlovid dispensés.

La plupart des patients qui ont eu cette dispensation étaient des patients de plus de 65 ans, soit 67,6% comme présenté sur la figure 27. La tranche des 41-65 ans était aussi bien représentée avec 32,4%. Compte tenu du fait que le nombre de comorbidités augmente avec l'âge du patient, on pouvait s'attendre à ce type de résultats. Les patients plus âgés sont davantage à risque de développer une forme grave de la maladie à SARS-Cov2.

A quelle tranche d'âge appartenait les patients ?

34 réponses

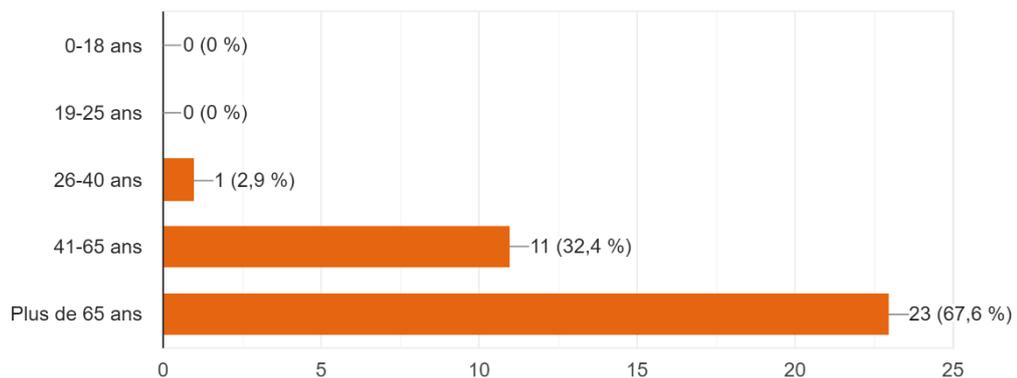


Figure 27 : Âge des patients

Concernant l'origine de la prescription, il y a eu davantage de prescriptions émanant d'un médecin généraliste, représentant alors plus de 90% des prescriptions. Il y a eu également des prescriptions provenant du milieu hospitalier.

On s'est aussi intéressé à la part d'inquiétude du patient lors de la dispensation de nouvel antiviral afin de savoir si il y avait une crainte de leur côté. Cette inquiétude existe mais reste minoritaire. Seulement 20% des professionnels de santé ont ressenti cette réticence chez leur patient. L'origine de cette dernière étaient la peur des effets secondaires (87,5%), le manque de recul (50%), le manque d'informations de la part du prescripteur (37,5%) ou l'ajout d'un traitement supplémentaire au traitement habituel (25%).

Les effets indésirables rapportés sont ceux prévus dans le RCP soit la dysgueusie / goût métallique dans la bouche ou encore les nausées et vomissements.

Enfin, nous avons demandé quels étaient les principaux conseils associés que les professionnels avaient pu faire lors de la dispensation (figure 28). Les réponses ont été regroupées en plusieurs catégories et voici les résultats :

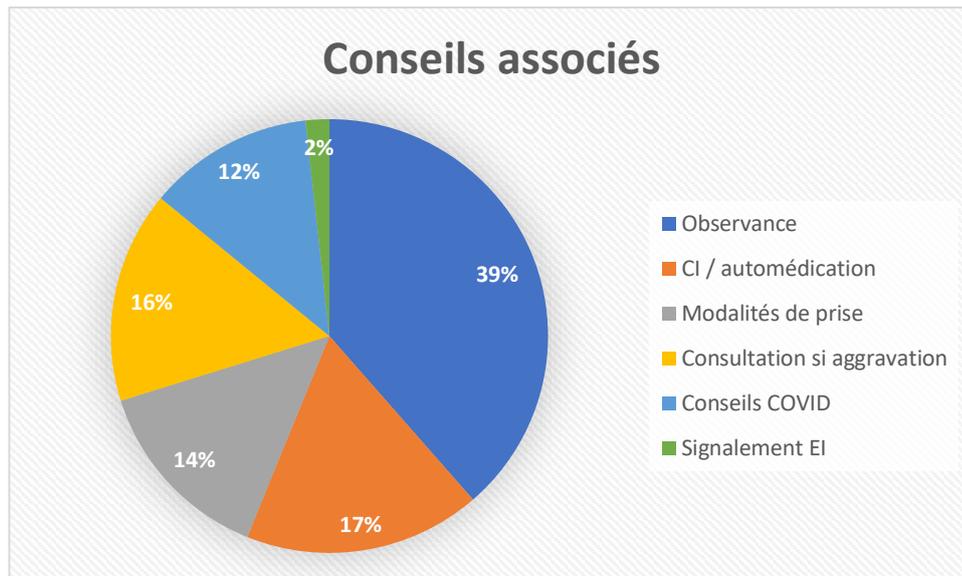


Figure 28 : Conseils associés lors de la dispensation du Paxlovid®

On retrouve beaucoup de conseils sur l'observance du traitement (39%) qui est importante sur ce traitement de courte durée. Les professionnels insistent aussi sur le risque de l'automédication (17%) compte tenu des nombreuses interactions médicamenteuses, ils mettent l'accent sur l'importance de la vigilance du patient. Concernant l'aggravation des symptômes (16%), les répondants recommandent d'aller voir le médecin traitant ou le pharmacien, ou de faire le 15 en cas d'urgence (notamment si urgence respiratoire). Les conseils Covid (12%) mettent l'accent sur la prévention comme le port du masque, l'isolement, bien s'hydrater... Les modalités de prise (14%) regroupent les réponses sur la prise du comprimé : ni croqué, ni maché, à prendre en même temps. Une personne a indiqué la déclaration de tout effet indésirable, cette action est pertinente à tout moment de la vie du médicament (2%).

1.2.4 Gestion et distribution

Tous les participants ont convenu qu'ils n'avaient suivi aucune formation spécifique à la gestion et à la distribution du Paxlovid®. Presque 60% d'entre eux considèrent qu'il y a eu un manque d'informations de la part des autorités de santé, que ce soit en termes de quantité ou de qualité. Les autres étant satisfaits des informations données.

Dans une zone de saisie libre, nous avons demandé quels types d'informations auraient pu être améliorées, les résultats sont les suivants :

- Protocole de dispensation
- Critères d'éligibilité
- Taux de prise en charge par la sécurité sociale
- Interactions médicamenteuses
- Modalités de prise
- Effets indésirables potentiels
- Suivi après le traitement
- Mode d'action du médicament
- Conseils à appliquer lors de la prise du traitement
- Commande et distribution du médicament au début

Les professionnels ont suggéré des exemples qui auraient pu être mis en place pour faciliter l'information comme avec la création d'une notice simple pour patient et aussi pour pharmacien (comme les fiches pour les anticancéreux oraux de l'OMEDIT) ou d'un flyer pour rappeler les informations de base. Certains ont aussi suggéré la création d'une vidéo de formation pour avoir toutes les explications sur cet antiviral. Quelques répondants indiquent qu'ils se sont formés sur le terrain directement, en étant confronté à la prescription, et via des sites internet. Nous avons eu une réponse qui disait aussi qu'il y avait un grand manque de prescription de ce traitement et que du coup on ne s'attardait pas trop sur les informations données.

1.2.5 Discussion

Ce questionnaire nous a permis de mettre en avant différents points. Tout d'abord, il y a une connaissance partielle de ce médicament avec des failles concernant les contre-indications et les modalités de prise si un oubli survient. Nous avons pu confirmer l'absence de formation spécifique et il ressort que les professionnels de santé ont dû se former par eux-mêmes par la pratique. La catégorie la plus représentée sont les patients âgés de 65 ans et plus, mais on s'attendait à ces résultats en raison de l'indication du traitement antiviral : ce sont les personnes les plus à risques de complications graves. Enfin, nous avons mis en évidence un faible taux de dispensation. Dans notre étude, il est en moyenne de 3,5 boîtes de Paxlovid® par officine. Au niveau des informations socio-économiques, nous pouvons remarquer que nous avons eu un échantillon hétérogène que ce soit concernant le type d'officine ou encore le nombre d'année d'expérience du répondant.

Nous pouvons mettre en avant deux types de populations : les professionnels de santé avec plus de 10 ans d'expérience qui représente 77,1% et les jeunes diplômés avec moins d'un an d'expérience, donc en sortie d'études (16,7%). Ce sont les deux catégories les plus représentées dans notre étude. Les réponses de la partie pratique doivent différer car les personnes sortant de la faculté ont fait face à une crise sanitaire pendant leur formation tandis que les professionnels de santé avec plus d'expérience ont dû y faire face sur le terrain et ont été confrontés directement aux problématiques.

Une des faiblesses de l'étude est la construction rapide du questionnaire ainsi que le temps de diffusion de 3 mois qui a pu être court. Le faible taux de participation ne permet pas d'avoir un échantillon de taille satisfaisante pour être représentatif de l'ensemble des officines de la Nouvelle-Aquitaine. cela a pu impacter la qualité de l'étude. Plusieurs explications peuvent être envisagées comme un manque de temps, un oubli de réponse ou un désintéressement du sujet. Certaines questions auraient pu être mieux organisées, par exemple par thème, comme la question sur les conseils associées. Il aurait été plus facile d'interpréter les résultats et de structurer davantage les réponses. Une des forces de cette étude est que l'on a pu avoir des participations de professionnels de santé travaillant dans des tailles d'officine différentes, cela nous a permis d'avoir une approche de la question complète, aussi bien dans les petites officines comme dans les plus grandes, qui sont confrontés à plus de patients par jour.

Ces résultats sont conformes à d'autres études sur l'utilisation du Paxlovid® (57). En effet, la société EPI-PHARE a aussi noté un faible taux d'utilisation, qui était de 18/100 000 personnes. Nous pouvons noter que le nombre de dispensation était faible par rapport au stock prévu par l'Etat à la base, 500 000 doses pour l'année 2022 selon le journal Le Parisien (80). Les utilisateurs étaient également des patients âgés, seulement 17% avaient moins de 50 ans. Concernant le manque de formation, il existe maintenant des fiches synthèses que l'on peut retrouver sur internet. Il y a aussi une vidéo de formation pour les professionnels de santé, en webinaire, sur le site de la santé du Luxembourg (81).

Nous aurions pu aussi envisager d'aller à la rencontre de professionnels de santé travaillant en officine pour les interroger et recueillir leur avis sur le sujet. Une discussion est plus ouverte qu'un questionnaire à choix multiples. Il serait intéressant d'étudier l'utilisation à long terme de cet antiviral. Nous pouvons nous interroger sur l'avenir de ce traitement sur le long terme, comme nous sommes à la fin de la crise sanitaire, qu'advient-il de son utilisation ?

CONCLUSION

Le Paxlovid®, développé par le laboratoire américain Pfizer, a symbolisé un espoir dans la lutte contre le SARS-CoV2. Son arrivée sur le marché des traitements antiviraux représente une avancée significative dans la recherche médicale. Son mécanisme d'action visant à inhiber la réplication du virus est prometteur car il cible directement l'agent pathogène responsable de la maladie. L'impact de ce nouvel antiviral est vaste, offrant une option de traitement facile d'accès et à domicile pour les personnes à risque de développer une forme grave, telles que les personnes âgées ou celles atteintes de comorbidités. En réduisant la charge virale, il permet d'éviter des complications graves comme les hospitalisations ou les décès, ce qui est bénéfique pour l'individu mais aussi pour les systèmes de santé qui arrivaient à saturation. Son utilisation précoce chez les personnes atteintes du SARS-CoV2 contribue à éviter la propagation de la maladie, protégeant les personnes vulnérables et limitant la pandémie. C'est ce qu'a montré l'essai EPIC-HR (44), avec plus de 87% de réduction du risque. Cette étude a été la base des réflexions des autorités de santé pour permettre la mise sur le marché du traitement. L'essai en Israël (48) début 2022 démontrait l'efficacité du traitement, dans une période où le variant Omicron était dominant.

Cependant, malgré son potentiel, plusieurs points doivent être améliorés pour permettre une utilisation optimale de cet antiviral. Les nombreuses contre-indications rapportées, dues à la présence de ritonavir, doivent être connues de tous les professionnels de santé, notamment les prescripteurs et les pharmaciens. Il est possible de faire des ajustements de posologie ou d'arrêter le traitement chronique le temps de l'antiviral, il faut que la balance bénéfique / risque soit favorable pour le patient. Des efforts doivent encore être faits pour sensibiliser les professionnels de santé et le grand public à l'existence et cette possibilité de traitement.

En effet, le nombre de prescriptions restant encore anecdotique, soit une moyenne de 3,5 boîtes par officine interrogée, sur l'année 2022-2023. Selon l'étude EPI-PHARE (57), le nombre de dispensation reste faible, soit 54 181 utilisateurs entre février 2022 et octobre 2022 par rapport aux 500 000 boîtes commandées par l'Etat français.

Une autre limite de son utilisation pourrait être le phénomène de rebond. Ce dernier a été montré par des chercheurs (72). Il ne contredit pas l'efficacité du traitement mais on peut se poser des questions sur la nécessité du traitement par Paxlovid® si on se retrouve avec des symptômes quelques jours après son arrêt.

Il faut également mettre l'accent sur une utilisation appropriée en respectant les critères d'éligibilité. La communication et l'éducation jouant un rôle crucial, des outils ont été conçus pour faciliter la prescription et la dispensation du Paxlovid® comme le site des interactions par l'université de Liverpool, la fiche pratique de l'OMEDIT de Nouvelle-Aquitaine (*voir annexe 2*) ou celle du CESPARM ou la fiche synthétique des interactions médicamenteuses de la SFPT (*voir annexe 3*).

Nous pouvons penser à l'avenir du traitement, le nombre d'infections diminue et il y a un moindre recours aux tests de dépistage. Est-ce que les dispensations vont rester anecdotiques ? On pourrait être amené à penser qu'avec la diminution de la pandémie, il y aura un net recul de la demande de traitements et de vaccins.

Concernant les nombreux variants, mettant en évidence la mutation de ce coronavirus, on peut aussi se demander si le traitement restera efficace ou si une pharmacorésistance va apparaître.

BIBLIOGRAPHIE

1. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199-213.
2. Appellation de la maladie à coronavirus (COVID-19) et du virus qui la cause [Internet]. [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
3. Chronologie de la pandémie de Covid-19. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Chronologie_de_la_pand%C3%A9mie_de_Covid-19&oldid=211329993
4. WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/hongkongchina/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>
5. Déclaration du Directeur général de l’OMS sur les recommandations du Comité d’urgence du RSI sur le nouveau coronavirus [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-the-advice-of-the-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus>
6. SPF. COVID-19 : point épidémiologique du 24 mars 2020 [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-mars-2020>
7. Le Devoir [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Suivez la propagation de la COVID-19 à travers le monde. Disponible sur: https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-carte-dynamique/index.html
8. Faits marquants concernant le coronavirus, de septembre à décembre 2020 [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Disponible sur: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/coronavirus-response/highlights/september-december-2020_fr
9. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
10. Re3data.Org. GISAID. 2012 [cité 14 janv 2024]; Disponible sur: <https://www.re3data.org/repository/r3d100010126>
11. Le coronavirus en photos – IHU [Internet]. 2020 [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.mediterranee-infection.com/le-coronavirus-en-photos/>
12. ASM.org [Internet]. [cité 12 avr 2024]. SARS-CoV-2 Sequencing Data: The Devil Is in the Genomic Detail. Disponible sur: <https://asm.org:443/Articles/2020/October/SARS-CoV-2-Sequencing-Data-The-Devil-Is-in-the-Gen>
13. CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf
14. Inserm [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Covid-19 : un récepteur cellulaire au centre de toutes les attentions · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/covid-19-recepteur-cellulaire-centre-toutes-attentions/>

15. Calcagnile M, Forgez P, Iannelli A, Bucci C, Alifano M, Alifano P. ACE2 polymorphisms and individual susceptibility to SARS-CoV-2 infection: insights from an in silico study [Internet]. bioRxiv; 2020 [cité 18 janv 2024]. p. 2020.04.23.057042. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.057042v1>
16. Cibles thérapeutiques potentielles et médicaments prometteurs pour lutter contre le SRAS-CoV-2 - Zhou - 2020 - British Journal of Pharmacology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.15092>
17. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *ChemBioChem*. 2 mars 2020;21(5):730-8.
18. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 — Studies Needed. *N Engl J Med*. 26 mars 2020;382(13):1194-6.
19. Inserm [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Mise au point scientifique de l’Inserm sur l’épidémiologie des maladies infectieuses émergentes – Août 2020 · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/rapport/mise-au-point-scientifique-de-linserm-sur-lepidemiologie-des-maladies-infectieuses-emergentes-aout-2020/>
20. <https://www.cascoronavirus.fr/> [Internet]. [cité 14 janv 2024]. Indicateurs de suivi du Coronavirus COVID-19 en France. Disponible sur: <https://www.cascoronavirus.fr/indicateurs-suivi-epidemie/france>
21. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 29 janv 2021;13(2):202.
22. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 1 mars 2020;104(3):246-51.
23. Pozzetto B, Gagnaire J, Berthelot P, Bourlet T, Pillet S. Les virus dans l’environnement, considérations virologiques et exemples de leur impact en santé humaine. *Rev Francoph Lab*. mars 2023;2023(550):33-43.
24. Marquès M, Domingo JL. Contamination of inert surfaces by SARS-CoV-2: Persistence, stability and infectivity. A review. *Environ Res*. févr 2021;193:110559.
25. Coronavirus disease (COVID-19): Cleaning and disinfecting surfaces in non-health care settings [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-cleaning-and-disinfecting-surfaces-in-non-health-care-settings>
26. Covid-19 : comment se protéger contre le virus ? [Internet]. 2023 [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/covid-19-comment-se-protger-contre-le-virus>
27. Institut Pasteur [Internet]. 2023 [cité 18 janv 2024]. Etude ComCor : l’importance des variants et des circonstances d’infection sur la durée d’incubation de la COVID-19. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/etude-comcor-importance-variants-circonstances-infection-duree-incubation-covid-19>
28. Galmiche S, Cortier T, Charmet T, Schaeffer L, Chény O, Platen C von, et al. SARS-CoV-2 incubation period across variants of concern, individual factors, and circumstances of infection in France: a case series analysis from the ComCor study. *Lancet Microbe*. 1 juin 2023;4(6):e409-17.
29. Waechter C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. *Npg*. oct 2021;21(125):297-303.

30. « Covid long » : quel diagnostic et prise en charge ? [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/vienne/medecin/sante-prevention/pathologies/covid-long-quel-diagnostic-et-prise-en-charge>
31. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 29 oct 2020;383(18):1757-66.
32. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance.* 12 mars 2020;25(10):2000180.
33. Reina J, Iglesias C. Nirmatrelvir más ritonavir (Paxlovid) una potente combinación inhibidora de la proteasa 3CLpro del SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35(3):236.
34. PubChem. Nirmatrelvir [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/155903259>
35. Mengist HM, Dilnessa T, Jin T. Structural Basis of Potential Inhibitors Targeting SARS-CoV-2 Main Protease. *Front Chem.* 12 mars 2021;9:622898.
36. Buxeraud J, Faure S, Fougere É. Le nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®), un traitement contre la Covid-19. *Actual Pharm.* 1 juin 2022;61(617):10-2.
37. anx_160856_fr.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231120160856/anx_160856_fr.pdf
38. GC-373 | Page des ligands | Guide IUPHAR/BPS de PHARMACOLOGIE [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?ligandId=11635>
39. Singh RSP, Toussi SS, Hackman F, Chan PL, Rao R, Allen R, et al. Innovative Randomized Phase I Study and Dosing Regimen Selection to Accelerate and Inform Pivotal COVID-19 Trial of Nirmatrelvir. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2022;112(1):101-11.
40. PubChem. Ritonavir [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/392622>
41. Hashemian SMR, Sheida A, Taghizadieh M, Memar MY, Hamblin MR, Bannazadeh Baghi H, et al. Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): A new approach to Covid-19 therapy? *Biomed Pharmacother.* juin 2023;162:114367.
42. Gerhart J, Cox DS, Singh RSP, Chan PLS, Rao R, Allen R, et al. A Comprehensive Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Drug Interactions of Nirmatrelvir/Ritonavir. *Clin Pharmacokinet.* 2024;63(1):27-42.
43. Nirmatrelvir + Ritonavir (PAXLOVID®) :: Antiinfectieux :: ePOPI [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: https://epopi.fr/?page=fiche&id=1010&cat_id=1641&tk=da781ee7047c5c266657fb0598d9077c
44. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 16 févr 2022;NEJMoa2118542.
45. Infographie_EPIC-HR.png (1281x720) [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: https://www.usherbrooke.ca/baladocritique/fileadmin/sites/baladocritique/documents/Infographie_EPIC-HR.png
46. paxlovid_06042022_avis_ct19768.pdf [Internet]. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/paxlovid_06042022_avis_ct19768.pdf

47. Manus JM. Pfizer, résultats très prometteurs de l'antiviral oral paxlovid. Rev Francoph Lab. avr 2022;2022(541):5.
48. Tucker R. Hospital Healthcare Europe. 2022 [cité 27 oct 2023]. Paxlovid remains effective in those vaccinated against COVID-19. Disponible sur: <https://hospitalhealthcare.com/covid-19/paxlovid-remains-effective-in-those-vaccinated-against-covid-19/>
49. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 8 févr 2023;76(3):e342-9.
50. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2021 [cité 27 oct 2023]. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>
51. download.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/155049/download>
52. decision_n_2022.0023dcsem_du_20_janvier_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_portant_autorisation_dacces_precoce_de.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2023]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/decision_n_2022.0023dcsem_du_20_janvier_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_portant_autorisation_dacces_precoce_de.pdf
53. CNOP [Internet]. [cité 28 oct 2023]. Covid-19 : mise à disposition du traitement Paxlovid. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/covid-19-mise-a-disposition-du-traitement-paxlovid>
54. Emile E. PAXLOVID, PF-07321332 et ritonavir, comprimés pelliculés de 150 mg et 100 mg respectivement.
55. Cara G. Obésité et surpoids : près d'un Français sur deux concerné. État des lieux, prévention et solutions thérapeutiques [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2023 [cité 23 févr 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/obesite-et-surpoids-pres-dun-francais-sur-deux-concerne-etat-des-lieux-prevention-et-solutions-therapeutiques/66542/>
56. RICHARD P. Ouest-France.fr. 2022 [cité 23 févr 2024]. Covid-19. Le Paxlovid « fortement recommandé », mais pas assez dispensé. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/virus/coronavirus/covid-19-le-paxlovid-fortement-recommande-mais-pas-assez-dispense-9aea697a-c24a-11ec-8207-1f0e356db714>
57. EPI-PHARE [Internet]. 2022 [cité 27 oct 2023]. Étude d'utilisation de l'antiviral oral Paxlovid. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-paxlovid/>
58. Pfizer partage les principaux résultats de l'étude EPIC-PEP de phase 2/3 sur PAXLOVID™ pour une utilisation prophylactique post-exposition | Pfizer [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-top-line-results-phase-23-epic-pep-study>
59. dgs-urgent_no2022-52_paxlovid.pdf [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_no2022-52_paxlovid.pdf
60. VIDAL [Internet]. [cité 25 janv 2024]. PAXLOVID : simplification des modalités de mise à disposition dès le 6 mai 2022. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29179-paxlovid-simplification-des-modalites-de-mise-a-disposition-des-le-6-mai-2022.html>
61. 37-2022-05-06-paxlovid.pdf [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <https://uspo.fr/wp-content/uploads/2022/05/37-2022-05-06-paxlovid.pdf>

62. PAXLOVID® – Fin du stock État et nouvelle durée de conservation [Internet]. USPO. 2024 [cité 1 mars 2024]. Disponible sur: <https://uspo.fr/paxlovid-fin-du-stock-etat-et-nouvelle-duree-de-conservation/>
63. 073-084Michaud0802.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: <https://lemedecinquebec.org/Media/74445/073-084Michaud0802.pdf>
64. Loos NHC, Beijnen JH, Schinkel AH. The Mechanism-Based Inactivation of CYP3A4 by Ritonavir: What Mechanism? *Int J Mol Sci.* 30 août 2022;23(17):9866.
65. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, Boyle A, Gibbons S, Flexner C, et al. Recommendations for the Management of Drug–Drug Interactions Between the COVID-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(6):1191-200.
66. DDI_Paxlovid_-_280323_V5.0.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Disponible sur: https://sfpt-fr.org/images/covid19/DDI_Paxlovid_-_280323_V5.0.pdf
67. Kieck D, Mahalick L, Vo TT. Medication-Related Problems Identified and Addressed by Pharmacists Dispensing COVID-19 Antivirals at a Community Pharmacy. *Pharm Basel Switz.* 20 mai 2023;11(3):87.
68. Effets indésirables [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/47-effets-indesirables>
69. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024 [cité 27 janv 2024]. La pharmacovigilance. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
70. Bihan K, Lipszyc L, Lemaitre F, Dautriche A, Fédrizzi S, Atzenhoffer M, et al. Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®): French pharmacovigilance survey 2022. *Thérapie* [Internet]. 7 mars 2023 [cité 18 déc 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9990891/>
71. Centre UM. VigiBase: WHO's global database signalling harm and pointing to safer use [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Disponible sur: <https://who-umc.org/vigibase/vigibase-who-s-global-database/>
72. Perelson AS, Ribeiro RM, Phan T. An explanation for SARS-CoV-2 rebound after Paxlovid treatment. *medRxiv.* 1 juin 2023;2023.05.30.23290747.
73. Gupta K, Strymish J, Stack G, Charness M. Rapid Relapse of Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Following Early Suppression with Nirmatrelvir/Ritonavir [Internet]. In Review; 2022 avr [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1588371/v1>
74. Rubin R. From Positive to Negative to Positive Again—The Mystery of Why COVID-19 Rebounds in Some Patients Who Take Paxlovid. *JAMA.* 28 juin 2022;327(24):2380-2.
75. Wang L, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Volkow ND, Xu R. COVID-19 rebound after Paxlovid and Molnupiravir during January-June 2022. *medRxiv.* 22 juin 2022;2022.06.21.22276724.
76. Harrington PR, Cong J, Troy SB, Rawson JMO, O'Rear JJ, Valappil TI, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA Rebound After Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment in Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials — United States and International Sites, 2021–2022. *Morb Mortal Wkly Rep.* 22 déc 2023;72(51):1365-70.
77. dgs-urgent_no2022_80_-_dispositif_d_appui_a_la_prescription_de_paxlovid.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_no2022_80_-_dispositif_d_appui_a_la_prescription_de_paxlovid.pdf
78. Recommandations Paxlovid [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>

79. Liverpool COVID-19 Interactions [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.covid19-druginteractions.org/>
80. à 18h06 PEML 18 janvier 2022, À 06h38 ML 19 J 2022. leparisien.fr. 2022 [cité 28 févr 2024]. Pilule anti-Covid : 500000 doses de Paxlovid attendues en France en 2022. Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/societe/sante/pilule-anti-covid-500-000-doses-de-paxlovid-attendues-en-france-en-2022-18-01-2022-ECO7H6O4MFALFFK4N3XWF7QUNI.php>
81. Paxlovid® Formation pour les professionnels de santé [Internet]. 2022 [cité 8 avr 2024]. Disponible sur: <http://sante.public.lu/fr/videos/2022/paxlovid-formation.html>

PAXLOVID Patient Eligibility Screening Checklist Tool for Prescribers

This checklist is intended as an aid to support clinical decision making for prescribers. However, use of this checklist is not required to prescribe PAXLOVID under the EUA.

Medical History

- Has mild to moderate COVID-19¹
- Age \geq 18 years OR \geq 12 years of age and weighing at least 40 kg
- Has one or more risk factors for progression to severe COVID-19²
- Symptom onset within 5 days (Prescriber is encouraged to include a note to the pharmacist in the prescription stating: Please fill prescription by [insert date]. This prescription fill by date is within 5 days from symptom onset and complies with the patient eligibility criteria under the EUA.)
- Not requiring hospitalization due to severe or critical COVID-19 at treatment initiation
- No known or suspected severe renal impairment (eGFR \leq 30 mL/min)
 - Note that a dose reduction is required for patients with moderate renal impairment (eGFR \geq 30- $<$ 60 mL/min); see the Fact Sheet for Healthcare Providers.
 - To assess renal function:
 - Physicians, advanced practice registered nurses, and physician assistants who are licensed or authorized under state law to prescribe drugs may rely on patient history and access to the patient's health records to make an assessment regarding the likelihood of renal impairment. Providers may consider ordering a serum creatinine or calculating the estimated glomerular filtration rate (eGFR) for certain patients after assessment on a case-by-case basis based on history or exam.
 - State-licensed pharmacists must have sufficient information available, such as through access to health records less than 12 months old or consultation with a health care provider in an established provider-patient relationship with the individual patient; see the Fact Sheet for Healthcare Providers.
- No known or suspected severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C)
 - To assess hepatic impairment:
 - Physicians, advanced practice registered nurses, and physician assistants who are licensed or authorized under state law to prescribe drugs may rely on patient history and access to the patient's health records to make an assessment regarding the likelihood of hepatic impairment.
 - State-licensed pharmacists must have sufficient information available, such as through access to health records less than 12 months old or consultation with a health care provider in an established provider-patient relationship with the individual patient; see the Fact Sheet for Healthcare Providers.

¹ <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/#:~:text=Patients%20with%20mild%20illness%20may,on%20exertion%2C%20or%20abnormal%20imaging>

² Determining whether a patient is at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death, is based on the provider's assessment of the individual patient being considered for treatment of COVID-19 and that patient's medical history. For information on medical conditions and factors associated with increased risk for progression to severe COVID-19, see the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>

PAXLOVID Patient Eligibility Screening Checklist Tool for Prescribers

- No history of clinically significant hypersensitivity reactions [e.g., toxic epidermal necrolysis (TEN) or Stevens-Johnson syndrome] to the active ingredients (nirmatrelvir or ritonavir) or other components of the product

NOTES: _____

Concomitant Medications

NOTE: The state-licensed pharmacist should refer an individual patient for clinical evaluation (e.g., telehealth, in-person visit) with a physician, advanced practice registered nurse, or physician assistant licensed or authorized under state law to prescribe drugs, if:

- Sufficient information is not available to assess for a potential drug interaction
- Modification of other medications is needed due to a potential drug interaction.
- PAXLOVID is not an appropriate therapeutic option based on the authorized Fact Sheet for Healthcare Providers or due to potential drug interactions for which recommended monitoring would not be feasible.

See the Fact Sheet for Healthcare Providers for the full Limitations of Authorized Use.

- HMG-CoA reductase inhibitors (statins)
- *If the patient is taking lovastatin or simvastatin*, which are contraindicated with PAXLOVID coadministration, PAXLOVID can be given if the statin can be held 12 hours prior to the first dose of PAXLOVID treatment, held during the 5 days of treatment, and restarted 5 days after completing PAXLOVID.
 - *If the patient is taking atorvastatin or rosuvastatin*, consider temporary discontinuation of atorvastatin and rosuvastatin during treatment with PAXLOVID. Atorvastatin and rosuvastatin do not need to be held prior to or after completing PAXLOVID.
- Hormonal contraceptives containing ethinyl estradiol: *If the patient is taking a hormonal contraceptive containing ethinyl estradiol*, consider an additional non-hormonal method of contraception during the 5 days of PAXLOVID treatment and until one menstrual cycle after stopping PAXLOVID.
- Medications for HIV-1 Treatment: *If the patient is taking medications for the treatment of HIV-1 infection*, with the exception of maraviroc³, HIV antiretroviral medications can be co-administered with PAXLOVID without dose adjustment, but arranging follow-up by the HIV care provider to monitor for side effects is recommended.^{4,5,6}

³ Please see the maraviroc prescribing information here:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022128Orig1s019,208984Orig1s002lbl.pdf

⁴ Exposure of certain HIV medications may be altered with PAXLOVID co-administration.

⁵ Patients on ritonavir- or cobicistat-containing HIV or HCV regimens should continue their treatment as indicated.

⁶ PAXLOVID use may lead to a risk of HIV-1 developing resistance to HIV protease inhibitors in individuals with uncontrolled or undiagnosed HIV-1 infection.

PAXLOVID Patient Eligibility Screening Checklist Tool for Prescribers

- Other Drugs with Established and Other Potentially Significant Drug Interactions with PAXLOVID
 - Patient is not taking any other medications
 - Patient is not taking any of the medications listed below.
 - In addition, the patient's other medications have been checked for contraindications, the need for dose adjustment, or increased monitoring due to drug interactions with a strong CYP3A inhibitor such as ritonavir based on appropriate resources such as the prescribing information of these medications.
 - Patient is NOT taking any of the medications listed in RED but is taking one or more of the medications listed below in YELLOW, and dose adjustment, holding of medication, or increased monitoring is planned (additional resources which include instructions for managing specific drug interactions are included at the end of this document).
 - In addition, the patient's other medications not listed below have been checked for contraindications, the need for dose adjustment, or increased monitoring due to drug interactions with a strong CYP3A inhibitor such as ritonavir based on appropriate resources such as the prescribing information of these medications.

NOTES: _____



FICHE PRATIQUE : PAXLOVID®

ANTIVIRAL CONTRE LA COVID-19

MAJ : 23/11/2022

1

SYMPTOMES COVID19

- ✓ Faire réaliser un test PCR ou TAG si non fait

2

VÉRIFICATION DE L'ÉLIGIBILITÉ DU PATIENT

- ✓ Age ≥18 ans
- ✓ Test SARS-CoV-2 positif (RT-PCR ou antigénique)
Apparition des premiers symptômes attribuables à la maladie COVID-19 < 5 jours
- ✓ Patient ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19
- ✓ Patient à risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19
- ✓ Patient clairement informé des modalités de mise en place de ce traitement

[Résumé des caractéristiques du produit \(RCP\)](#)

3

PRESCRIPTION SUR ORDONNANCE CLASSIQUE

- ✓ Mentionner sur la prescription de délai maximal pour initier le traitement (<J5 début des symptômes ou du diagnostic)
- ✓ Si test positif à la COVID-19 (TAG ou RT-PCR) : prescription sur **ordonnance classique**
- ✓ Si patient éligible et test non encore réalisé : ajouter la mention "si test antigénique ou PCR positif sous cinq jours calendaires"

4

POSOLOGIE



2 comprimés de nirmatrelvir PF-07321332
+
1 comprimé de ritonavir

➔

A prendre par voie orale deux fois par jour pendant cinq jours
1 boîte = 1 patient pendant 5 jours (si pas d'adaptation posologique)

Mises en garde :

- Paxlovid est **contre-indiqué** chez les personnes avec une **insuffisance rénale sévère** ou une **insuffisance hépatique sévère**.
- Paxlovid® n'est pas recommandé pendant la **grossesse** et chez les **femmes en âge de procréer sans contraception**.
- L'utilisation du Paxlovid peut réduire l'efficacité des **contraceptifs** (utilisation d'une méthode barrière supplémentaire recommandée)

Les **posologies sont à adapter** en fonction des autres traitements du patient (ritonavir = inhibiteur du CYP3A4 - risque d'interaction médicamenteuse) et/ou en cas d'**insuffisance rénale modérée**.

➔ Plusieurs outils sont disponibles pour évaluer le risque d'interactions médicamenteuses et la nécessité d'adaptation posologique :



0 800 130 000

Un numéro vert ouvert 5 jours sur 7 de 9h à 18h où un pharmacologue du Centre régional de Pharmacovigilance référent vous répond



Recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le Paxlovid® de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT)



Une fiche d'appui à la prescription est présente en [annexe du DGS Urgent n°2022-80](#)

5

COMMANDE ET APPROVISIONNEMENT

- Pharmacies d'officines et pharmacies à usage intérieur (PUI) sont approvisionnées par leur grossiste-répartiteur (code CIP 34009 302 455 14)
- Pour les PUI :
 - Les PUI peuvent également se dépanner directement auprès d'autres PUI disposant de stock
 - Suivi des stocks via la plateforme eDispostock (saisie hebdomadaire) doit être poursuivi par les PUI

6

DISPENSATION

Le pharmacien s'assure que le délai d'initiation du traitement n'a pas été dépassé, et le cas échéant de l'absence d'une interaction médicamenteuse contre-indiquée ✓

Liens utiles :

- Base de données publique des médicaments : [Résumé des caractéristiques du produit \(RCP\) Paxlovid®](#)
- DGS : annexe du [DGS-URGENT N°2022_80](#) + [DGS DGS-URGENT N°2022_52](#) concernant l'évolution du circuit de mise à disposition du PAXLOVID®
- Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique : [Recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le NIRMATRELVIR/RITONAVIR \(PAXLOVID\)](#)





Annexe 3 : liste des contre-indications et conseils associés – par la SFPT

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaires
Antidépresseurs			
Aspirine	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Pravastatin	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
Ticagrelor	Augmentation de l'exposition avec risque de saignement	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament	
Anticoagulants			
Acenocoumarol, Warfarine	Amplitude de l'effet faible	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Surveillance de l'INR et adaptation éventuelle du traitement
Aplisaan	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 d'ajustement 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'ongor et de l'insuffisance cardiaque			
Ivabradine, Éplérénone	Risque de troubles du rythme cardiaque	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Antarythmiques			
Amiodarone, Flecainide, 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/Durétiques	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	
Bêta-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	
Hypolipémiants			
Inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase (Atorvastatine, Fluvastatine, Pravastatine, Rosuvastatine, Simvastatine)	Très important pour la simvastatine	Paxlovid possible mais uniquement avec avis spécialisé concerné entre clinicien et pharmacologue	
Lomitapide	Augmentation de l'exposition d'un facteur 27 avec les inhibiteurs puissants	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	Contre-indication de l'utilisation de la simvastatine et de la simvastatine avec le Nirmatrelvir/Ritonavir (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
Glimepiride	Faible diminution de l'exposition possible.	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Une surveillance rapprochée de la glycémie par automesure est indispensable
Siaglipine	Faible augmentation de l'exposition possible.	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	

Vitagliatine Saxagliptine	Possible augmentation de l'exposition	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé 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
Empaglifozine		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)
Antodépresseurs		
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		
Midaazolam oral, Diazepam, Clorazépatate, 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 entonco-sédatifs		
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).
Valsiprate	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	Pour les patients à faible risque immunologique: 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. Alternative pour les patients à fort risque immunologique : Administrer J78ème de la dose journalière (DJ) en tacrolimus le 1er jour du traitement 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. J1-J8 administrer J75ème de la dose totale journalière de ciclosporine, le matin. Ex : pour un patient traité par 100 mg matin et soir, administrer 40 mg le matin chaque jour. 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.
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

Everolimus	Augmentation de l'exposition à l'éverolimus 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-J9-J5-J7) durant et après le traitement par nirmatrelvir/ritonavir. Ex. pour un patient traité par 1 mg matin et soir, administrer 0.25 mg toutes les 48h. 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-J9-J5-J7) durant et après le traitement par nirmatrelvir/ritonavir. Ex. pour un patient traité par 4 mg par jour, administrer 0.5 mg toutes les 48h.
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	J9 - reprendre le sirolimus à sa posologie initiale. Dans tous les cas un suivi thérapeutique pharmacologique du sirolimus est indispensable tous les deux à trois jours pendant et à l'issue du traitement par Paxlovid. Si le traitement par acide mycophénolique est nécessaire, le maintien de la posologie de l'immunosuppresseur est possible.
Prédicaine	Augmentation de l'exposition à la prédicaine : 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 DI de la prednicaine 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 associé	Des attitudes thérapeutiques sont proposées pour plusieurs thérapies ciblées dans les RCP. A nouveau, la prise d'un avis spécialisé auprès d'oncologue et du pharmacologue peut permettre une adaptation du traitement de manière sûre durant la période de traitement antiviral.
Médicaments de thérapies ciblées orales, suivants : Abemaciclib, Axitinib, Bosutinib, Cobimetinib, Crizotinib, Encorafenib, Erdotinib, Gefitinib, Ibrutinib, Nilotinib, Oligoparib, Palbociclib, Pazopanib, Sunitinib...) sauf situations particulières ci-dessous.	Augmentation de l'exposition qui peut être importante selon le caractère substrat des médicaments		
Venétoclax	Risque de syndrome de lyse tumorale		
Afatinib, Alectinib, Binimetinib, Cabozantinib, Imatinib, Osimertinib, Sorafenib, Trametinib	Augmentation de l'exposition de 26 à 40%	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Tamoxifène	Faible amplitude attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Médicaments de pneumologie	Risque de perte de réponse antivirale	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Béta-2 mimétique inhalés	Augmentation d'exposition attendue mais effet clinique modeste		
Corticostéroïdes inhalés	Augmentation d'exposition attendue mais effet clinique modeste		
Sildenafil, 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).	
Analgésiques et anti-inflammatoires non opiacés			
Aspirine, Paracétamol, Ibuprofène, Diclofénac, Naproxène, Ketoprofène	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Analgésiques opiacés	Risque toxique en cas d'accumulation	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Codeïne, 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 sur-exposition 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 M3C (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)	
Antibiotiques			
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
Fosfomicine	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Glycopéptides	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Oxazolidinones	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Polymyines	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Sulfamides	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Tétracyclines	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Macrolides -sauf Erythromycine	Augmentation attendue des concentrations de certains macrolides (clarithromycine)	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 cutanée d'acide fusidique)
Antibactériels		
Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Rifampicine	Fortes 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
Fleconazole, 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)
Antiviraux		
Inhibiteurs de protéases borées (Doravirine, Atazanavir, Lopinavir)	Augmentation de l'exposition des inhibiteurs de protéase	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Inhibiteurs d'intégrase (Raltegravir, Dolutégravir, Bicétegravir, 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 autorisé 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	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	Fortes augmentation de l'exposition à au gécaprévir/pibrentasvir attendue. Elevation des enzymes hépatiques associée au surdosage de gécaprévir	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)
Gécaprévir/Pibrentasvir	Augmentation de l'exposition du voxilaprévir attendue, possible élévation des enzymes hépatiques	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)
Anti-Herspes, Anti-CMV		
Voxilaprévir		Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)

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)
Sildenafil	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	Surveillance clinique et biologique de l'équilibre thyroïdien
Contraceptifs hormonaux, quelle que soit la voie d'administration	Diminution des concentrations en contraceptif hormonal	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)



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

RESUME

Contexte : La pandémie mondiale du SARS-CoV2 qui a débuté fin 2019 a touché de nombreux pays dans le monde. La France a aussi dû faire face à cette crise sanitaire sans précédent. Entre la surcharge des milieux hospitaliers, le manque de personnel et la difficulté de mise en place de traitement, le laboratoire américain Pfizer a choisi de développer un traitement antiviral, le Paxlovid®. L'objectif est de faciliter l'accès au traitement du SARS-CoV2 et d'en améliorer la prise en charge.

Objectifs : Ce travail a pour objectif de faire une synthèse sur ce nouvel antiviral afin d'en comprendre ses points forts et ses faiblesses. Il est nécessaire d'identifier les précautions à prendre et de mettre en avant les aides à la dispensation. L'objectif second est également d'identifier l'utilisation du Paxlovid en France.

Matériel et méthodes : Pour répondre à ces objectifs, nous allons procéder à la lecture de nombreux articles rapportant des résultats d'études, notamment sur l'efficacité du traitement. Nous verrons aussi les différents points qui ont permis la mise sur le marché du Paxlovid®. Nous avons aussi voulu mettre en évidence les limites de ce traitement, comme ses contre-indications ou son effet rebond. Enfin, pour avoir une analyse de la pratique courante, un questionnaire a été partagé à toutes les officines de la région Nouvelle-Aquitaine du 13 novembre 2023 au 13 février 2024.

Résultats : L'efficacité du Paxlovid® a été démontré par l'essai EPIC-HR montrant une réduction du risque significatif de plus de 87% chez des personnes éligibles et non vaccinés. L'essai de Perelson en Israël début 2022 s'inscrit dans la même optique de résultats chez des personnes vaccinées et avec un variant dominant différent. Un des points forts du traitement est sa forme orale permettant une amélioration de la prise en charge du SARS-Cov2. Notre questionnaire a rapporté 48 réponses. Nous pouvons dire qu'il y a une bonne connaissance pratique général du traitement. Malheureusement, la partie pratique manque de données suite à une faible dispensation. C'est aussi ce qu'affirme l'étude d'utilisation EPI-PHARE avec seulement 11% de boîtes dispensées sur le stock prévu par l'Etat français. Cette distribution à petite échelle peut avoir un coût élevé. De nombreuses contre-indications ont été énumérées vu la présence de ritonavir dans la formule, ce qui en fait un défaut. La SFPT a élaboré un document sur lequel les professionnels de santé peuvent s'appuyer lors des prescriptions et dispensations pour limiter le risque de contre-indications. Notre questionnaire reflète un manque de formation spécifique de la part des autorités de santé sur la dispensation du Paxlovid® et la formation a dû se faire par des recherches personnelles.

Conclusion : Le Paxlovid a fait ses preuves dans la prise en charge des personnes à risque atteintes du SARS-CoV2. Sa distribution est quand même resté moindre par rapport à ce qu'avait prévu l'Etat. Son coût, ses nombreuses contre-indications et son effet rebond sont des freins à son utilisation. On peut penser à son avenir, considérant la diminution de la pandémie, qui sera peut-être insignifiant. La question de pharmacorésistance peut aussi se poser comme les virus évoluent sans cesse.

Mots clés : Paxlovid®, pandémie mondiale, EPIC-HR, nirmatrelvir / ritonavir, SARS-CoV2, EPI-PHARE