

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2024**

THESE N°2024/TOU3/2101

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

MORHAIN CLEMENT

ASSOCIATION FIXE NIRMATRELVIR-RITONAVIR DANS LA PRISE EN
CHARGE DU COVID-19 EN MEDECIN DE VILLE : ETUDE DES
AVANTAGES ET DES LIMITES D'UTILISATION RENCONTRES AU SEIN
D'UNE POPULATION A RISQUE

09 octobre 2024

Directeur de thèse : Dr GHEDIN Damien

JURY

Président : Pr SALLERIN Brigitte
1^{er} assesseur : Dr GHEDIN Damien
2^{ème} assesseur : Dr DELCROS Jérémy



PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 17/04/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
		M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
		Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
		M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

REMERCIEMENTS

A Madame **SALLERIN** Brigitte, Pharmacien des Hôpitaux et Maître de conférences. Merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. Merci d'accompagner depuis des années les étudiants du tout début de leurs études à la toute fin, avec tant d'attachement et d'enthousiasme.

A Monsieur **GHEDIN** Damien, Docteur en pharmacie, merci évidemment d'avoir accepté d'être directeur de ma thèse. Mais avant tout merci de m'avoir fait confiance pour rejoindre votre équipe, j'en suis très honoré. Merci de me faire grandir et progresser quotidiennement dans mon métier.

A Monsieur **DELCROS** Jérémy, Médecin généraliste, merci de faire partie de ce jury. Merci de m'avoir donné l'opportunité de pouvoir faire cette thèse en me donnant accès à une partie de votre travail.

A **Marie Caroline**, merci de m'avoir poussé au quotidien pour finaliser cet exercice. Merci de m'avoir motivé, aidé et fait progresser en syntaxe et orthographe. Merci de m'accompagner depuis déjà 8 ans et de vouloir continuer à le faire.

A mon **Papa**, merci d'être toujours de bons conseils ! Merci de mettre un peu de raison quand les émotions sont plus fortes.

A ma **Maman**, j'ai de la chance de vous avoir toi et papa. Merci à toi de mettre autant d'implications pour que je me sente bien au quotidien et merci de m'aider et de me soutenir dans tout ce que j'entreprends.

A ma petite sœur, **Camille**, merci beaucoup pour ton soutien et ton abnégation. Ta volonté et ton envie de bien faire m'ont beaucoup aidé pour rendre la thèse que j'avais envie de rendre.

A **mes grands-parents**, Jeanine, Roland, Albert, la personne que je suis aujourd'hui et en parti grâce à vous, je vous remercie pour toutes ces vacances et ces moments de bonheur vécu avec vous.

A **Laurence et Alain**, merci d'être présent entre deux voyages pour ma thèse. Une grosse pensée à mes cousins qui sont un peu loin et n'ont pas pu venir. On fêtera ça à la prochaine réunion de famille.

A **Adrien et Paulo**, merci d'avoir compris que j'avais besoin de temps pour finir ma thèse. J'espère que vous avez continué l'entraînement parce que maintenant plus rien ne me retient ! Bonne chance.

A **Jean Baptiste**, mon gars depuis toujours, merci d'être là après toutes ces années, de me supporter et d'être toujours moteur pour que nos retrouvailles à 2, 4 ou maintenant plus soit des moments de purs plaisirs.

A **Marius et Kevin**, merci à vous deux d'être là pour moi depuis nos jeunes années, merci de m'avoir fait rentrer dans vos récentes belles petites familles, qu'elle joie de vous voir heureux à trois. Fanny et Léa des bisous aussi.

A **Axel** arrête de râler ! Merci à toi de m'avoir rejoint dans l'aventure, c'est que du bonheur de bosser avec toi et encore plus de faire parti de tes potes.

A **Toto** merci à toi mon ancrage au beau terroir Aquitain, je vais pouvoir être plus présent maintenant pour la fête de l'agneau, du jambon ou du piment ! Adishatz

A **Carla et Antoine**, on a commencé l'aventure PACES ensembles avec trois chemins différents, je suis le dernier à finir cette petite épopée merci d'avoir été là toutes ces années de travaux, de joies et de soirées (Pocahontas restera ma préférée). Merci d'entretenir notre amitié, avec ces rassemblements annuels dans notre villa secondaire de Castres.

A toute **L'équipe de la pharmacie Ghedin**, un grand merci de faire de notre lieu de travail un endroit de convivialité, j'ai beaucoup appris de vous toutes et je vous en remercie. Merci d'avoir été patiente au début et de me faire confiance maintenant.

A toutes **les personnes que j'ai oubliées**, vous êtes surement pleins mais si vous faites partie de ma vie c'est que vous comptez pour moi. Un grand merci !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	8
1. Épidémiologie de la maladie Covid-19	11
1.1. Historique des Coronavirus	11
1.1.1. Le SRAS-CoV 1	12
1.1.2. Le MERS-CoV	12
1.1.3. Le SARS-CoV 2	13
1.2. Épidémiologie	16
1.3. Généralité sur les coronavirus	18
2. Physiopathologie	20
2.1.1. Mécanisme d'action du Sars-CoV	23
2.1.2. Réaction immunitaire	30
2.1.3. Population à risque	33
2.1.4. Signes de gravité.....	36
2.1.5. Variant	38
2.1.6. Contamination	41
2.1.7. Cibles thérapeutiques	43
3. Traitement préventif des formes graves de la Covid-19 en ambulatoire PAXLOVID ..	47
3.1. Histoire du Paxlovid en France	48
3.1.1. Dispensation dans le cadre de L'AAP	49
3.1.2. Synthèse de l'accès précoce	49
3.2. Association fixe Nirmatrelvir/Ritonavir	51
3.2.1. Recherche et cible thérapeutique du Paxlovid	54
3.2.2. Chimie thérapeutique	55
3.2.3. Indication	59
3.2.4. Pharmacodynamique	61
3.2.5. Paramètres Pharmacocinétique	61
3.2.6. Contre-indication	63
3.2.7. Interaction médicamenteuse	64
3.2.8. Effet Indésirable	75
4. Étude de cas : Questionnaire médecins	76
4.1. Retour d'expérience sur les prescriptions du Paxlovid® par les médecins	76
4.1.1. Discussion	84
4.2. Étude de cas : Cohorte population en EHPAD	86
4.2.1. Contexte	86
4.2.2. Matériel et Méthode	87
4.2.3. Résultats	89
4.2.4. Discussion	101
5. Conclusion	102
Bibliographie	103
ANNEXE	107

Liste des abréviations :

AAP : accès précoce

ACE2 : Angiotensin-converting enzyme 2

AUC : area under the curve = aire sous la courbe

CYP : Cytochrome

DAMP : Damage-associated molecular pattern =

EHPAD : établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

FAM : foyer d'accueil médicalisé

IL : Interleukine

MAS : Maisons d'Accueil Spécialisées

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAMP : Pathogen-associated molecular pattern

PRR : Pattern Recognition Receptors

PgP : glycoprotéine P

RBD : domaine de liaison au récepteur

SARS : syndrome respiratoire aigu sévère

T $\frac{1}{2}$: demi-vie d'élimination = temps nécessaire à la diminution de 50% de la concentration plasmatique

Tmax : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale

Vd : Volume de distribution

VOC : variant of concern = variant préoccupant

VOI : variant of interest = variant d'intérêt

VUM : variant under monitoring = variant en cours d'investigation

Listes des figures :

Figure 1 : Historique de la propagation du virus COVID-19 en Chine et dans le reste du monde selon le bureau AFP à partir de bilans officiels de l'OMS et de l'ONU.....	13
Figure 2 : Estimations des risques relatifs de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier à partir d'un modèle de Cox avec ajustement multivarié.....	16
Figure 3 : Méta-analyse de la prévalence des symptômes chez les adultes avec test de laboratoire a confirmé la COVID-19.....	21
Figure 4 : Structure schématisée du SARS-CoV-2.....	23
Figure 5 : Structure schématisée du génome du SARS-CoV-2.....	25
Figure 6 : Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2.....	28
Figure 7 : Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Suivi des patients Covid-19 en ambulatoire.....	36
Figure 8 : Tableau de classement des variants du SARS-CoV-2 en France entière (hexagone et DROM).....	39
Figure 9 : Chronologie de l'infection Covid-19 et de sa contagiosité.....	41
Figure 10 : Potentiel inhibiteur ou inducteur du ritonavir sur les principaux Cytochromes, d'après l'application DDI-predictor.....	51
Figure 11 : SARS-CoV-2 M pro sous forme active homodimère.....	53
Figure 12 : Mécanisme catalytique de la protéase Mpro du Sars-Cov2 (30).....	54
Figure 13 : Structure chimique du médicament Nirmatrelvir.....	55
Figure 15 : Paramètres pharmacocinétiques du nirmatrelvir et du ritonavir chez des sujets en santé.....	61
Figure 16 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.....	76

INTRODUCTION

La pandémie de Covid-19, déclenchée en décembre 2019 avec l'apparition du SARS-CoV-2 à Wuhan, en Chine, a rapidement évolué en une crise sanitaire mondiale, mettant à rude épreuve les systèmes de santé à travers le monde.

Cette situation sans précédent a nécessité une mobilisation urgente pour développer des interventions thérapeutiques efficaces, défiant ainsi les protocoles traditionnels de longue haleine habituellement suivis pour la mise sur le marché de nouveaux médicaments.

L'urgence de la pandémie a exigé une accélération de ce processus, poussant les chercheurs, les laboratoires pharmaceutiques et les régulateurs à innover en termes de développement, d'essais cliniques et d'approbations réglementaires.

Parmi les solutions thérapeutiques qui ont émergé, l'association Nirmatrelvir/Ritonavir, commercialisée sous le nom de PAXLOVID®, représente une avancée notable.

Destinée principalement aux patients non hospitalisés à risque de complications sévères, cette thérapie a montré une capacité prometteuse à prévenir les formes graves de la maladie, réduisant les hospitalisations.

Cette thèse se concentre sur l'analyse de l'utilisation de PAXLOVID® dans le cadre de la médecine de ville, où le traitement précoce des patients peut jouer un rôle crucial dans la limitation de la progression de la maladie.

L'étude détaillera les mécanismes d'action de PAXLOVID®, son efficacité basée sur diverses études cliniques, et discutera des défis logistiques et réglementaires rencontrés lors de son intégration rapide dans les protocoles de traitement.

Enfin, elle explorera comment les médecins de ville ont adapté leur pratique pour incorporer ce nouveau traitement chez des patients à haut risques, polymédiqués et présentant des comorbidités complexes nécessitant ainsi un réajustement des protocoles établis.

1. Épidémiologie de la maladie Covid-19

1.1. Historique des Coronavirus

Les Coronavirus constituent un genre de virus qui infectent principalement les oiseaux et les mammifères. Ils sont présents en majorité chez les animaux mais peuvent infecter l'Humain par mutation et passage de la barrière inter-espèces.

L'homme a été infecté par 7 genres de coronavirus différents : les HCoV 229E et OC43, identifiés dans les années 1960, les HCoV NL63 et HKU1, identifiés en 2004 et 2005, et les coronavirus associés aux épidémies de syndrome respiratoire aigu sévère avec le SARS-CoV, identifié en 2003, le MERS-CoV identifiés en 2012 et enfin de SARS-CoV-2 identifié en 2019.

Avant ces épidémies, ces virus étaient surtout d'intérêt vétérinaire, on connaissait les coronavirus infectant les espèces animales domestiques (chien, chat), les animaux de laboratoires (souris, rat, lapin), et les animaux d'élevage (bovins, porcs). Après 2003, de nombreux coronavirus ont été identifiés, notamment, chez des espèces animales sauvages, en particulier des oiseaux et chez les chauves-souris, révélant ainsi leur diversité, et les nombreux réservoirs animaux, pouvant être à l'origine d'émergences de nouveaux virus et de nombreuses zoonose (maladie pouvant être transmis de l'animal à l'Humain et inversement).

Les Coronavirus comme tous les virus se multiplient en se répliquant, ils infectent une cellule hôte et fabriquent un nombre de copies plus ou moins semblable à la copie originelle, c'est pendant la réplication que le virus peut muter et changer de tropisme.

Le tropisme d'un virus est l'ensemble des cellules cibles et permissives à ce virus. Connaître le tropisme permet de déterminer le ou les organes cibles, ainsi que la ou les espèces animales pouvant être infectées. Le changement de tropisme permet aux virus d'évoluer, notamment en leur permettant de franchir la barrière d'espèce et de s'installer chez un nouvel hôte.

Ces virus sont dotés d'un potentiel évolutif important, et depuis le début du XXe siècle plusieurs exemples de changement de tropisme ont été observés ayant pour conséquence

l'émergence d'une nouvelle maladie, de changement d'hôtes ou de nouvelles cibles cellulaires chez un même hôte.

1.1.1. Le SRAS-CoV 1

Depuis les années 2000 plusieurs coronavirus, ont été associées à des pandémie mortelles chez l'homme.

Le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) est la première maladie grave causée par un virus de la famille des coronavirus le SARS-CoV. L'épidémie, partie de Chine fin 2002, a éclaté au niveau mondial début 2003 faisant 8096 cas et 774 décès.

L'épidémie a été marquée par sa diffusion très rapide dans un nombre important de pays notamment via le trafic aérien, ainsi que par son impact important sur les professionnels de santé (plus de 20% de la totalité des cas selon l'OMS), particulièrement exposés au virus lors des soins prodigués aux personnes infectées(1).

Grâce à une mobilisation internationale sans précédent, motivée par l'alerte mondiale déclenchée le 12 mars 2003 par l'OMS, l'épidémie a pu être endigué en quelques mois, par des mesures d'isolement et de quarantaine et l'agent causal du SRAS, un coronavirus inconnu jusqu'alors, a pu être rapidement identifié.

1.1.2. Le MERS-CoV

En 2012, un nouveau virus respiratoire fait son apparition en Arabie Saoudite, baptisé MERS-CoV pour Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient. Ce virus lui aussi appartenant à la famille des coronavirus est identifié pour la première fois en Arabie Saoudite en avril 2012, puis des foyers épidémiques ont ensuite été détectés dans plusieurs pays du Moyen-Orient. Au total 2600 cas ont été diagnostiqués, provoquant 935 décès selon les derniers chiffres de l'OMS(2).

A l'heure actuelle, aucun traitement ou vaccin spécifique n'est disponible contre ce virus. L'enjeu actuel est de contenir l'épidémie et poursuivre les efforts de recherche pour mettre au point un vaccin et un traitement.

La surveillance épidémiologique des infections à MerS-CoV est réalisée par les autorités sanitaires nationales de chaque pays et est centralisée par l'organisation mondiale de la santé, tous les cas confirmés d'infection à MERS-COV doivent être déclarés à l'OMS. En France, la surveillance a été mise en place en octobre 2012 et est coordonnée par l'institut de veille sanitaire (inVS)(3).

1.1.3. Le SARS-CoV 2

Le SARS-CoV 2 a été identifié pour la première fois en décembre 2019, l'épidémie est partie de Chine à Wuhan ville de la province de Hubei.

Le 9 janvier 2020, la découverte d'un nouveau coronavirus a été annoncée officiellement par les autorités sanitaires chinoises et l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

D'abord appelé 2019-nCoV puis SARS-CoV-2, ce virus est différent du virus SARS-CoV responsable de l'épidémie de SRAS en 2003 et du virus MERS-CoV responsable d'une épidémie évoluant depuis 2012 au Moyen-Orient.

Ce nouveau virus est l'agent responsable de cette nouvelle maladie infectieuse respiratoire appelée Covid-19 (pour Coronavirus Disease 2019).

A ce jour cette maladie a été recensée dans plus de soixante-dix pays, **767 518 723** cas ont été confirmés et selon des derniers chiffres de santé publique France **6 947 192** décès ont été enregistrés jusqu'au 28/06/2023(4).

1.1.3.1. Historique de la pandémie de Covid-19

Fin 2019, plusieurs cas de pneumonie d'étiologie inconnue sont apparus à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine. La maladie s'est propagée rapidement à d'autres provinces de Chine ainsi qu'au reste du monde.

Au stade précoce de la maladie, il a été signalé que la plupart des patients avaient des antécédents de contact avec le marché des fruits de mer de Wuhan. Après cela, de nombreuses personnes ont présenté des signes pulmonaires à type de toux.

Le 7 janvier 2020, un nouveau coronavirus est identifié dans l'échantillon de prélèvement de gorge d'un patient par le Centre Chinois de Contrôle et de Prévention des Maladies (CDC), et est nommé 2019nCoV par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Suite à la découverte de ce nouveau coronavirus le 23 janvier, Wuhan est placée en quarantaine pour tenter de contenir la propagation du virus.

Covid 19 : plus de 100 000 morts dans le monde

En un petit peu plus de 100 jours, plus d'1,7 million de contaminations ont été détectées dans le monde

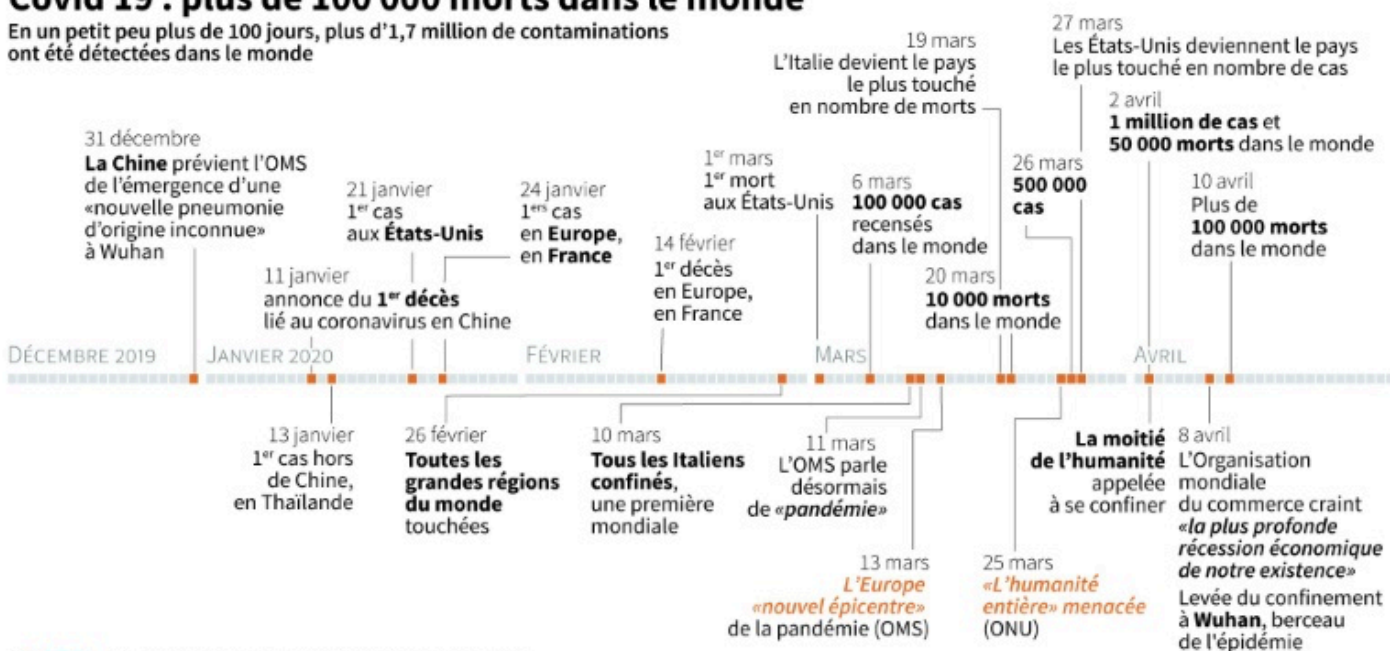


Figure 1 : Historique de la propagation du virus COVID-19 en Chine et dans le reste du monde selon le bureau AFP à partir de bilans officiels de l'OMS et de l'ONU.

Mi-avril, l'Europe toute entière est affectée, devenant alors l'épicentre de la pandémie avec plus de 74 000 décès. La moitié de l'humanité est alors appelée à se confiner et plus de 100 000 décès sont désormais recensés dans le monde.

En janvier 2021 après une phase de tests réussis en Nouvelle-Aquitaine, un plan de vaccination contre la Covid-19 est déployé en France. Il donne la priorité aux personnes les plus à risque et les plus exposées telles que les résidents d'EHPAD et le personnel soignant, puis s'étend aux personnes âgées et à celles présentant des comorbidités, avant d'être élargi à l'ensemble de la population. Des centres de vaccination sont alors ouverts sur tout le territoire pour faciliter l'accès au vaccin par le plus grand nombre de personnes possible.

Malgré les mesures prises par les différents états et le début des vaccinations, un an après son apparition, la pandémie a fait près de 2,7 millions de morts dans le monde, dont 91 196 dans l'Hexagone et contaminé plus de 120 millions de personnes sur la planète(4).

Le 20 janvier 2022, la Commission Européenne accorde, l'autorisation de mise sur le marché du Paxlovid®, médicament indiqué pour les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

Depuis le début de la pandémie début 2020, les progrès dans la compréhension et le traitement de la Covid-19 ont été largement améliorés, grâce à une collaboration étroite entre la recherche fondamentale et clinique. Bien que le pronostic de la maladie se soit considérablement amélioré, il est essentiel de poursuivre les efforts de recherche dans les domaines du diagnostic, de la vaccination et du traitement. Cette nécessité découle à la fois des risques persistants pour les individus susceptibles de développer des formes sévères de la maladie et de l'évolution constante des variant. L'objectif demeure d'améliorer les protocoles de soins existants et de se préparer à faire face à de nouvelles manifestations de la maladie qui pourraient s'avérer plus graves ou résistantes aux traitements actuels.

1.2. Épidémiologie

Dans cette partie sur l'épidémiologie nous nous intéresserons uniquement au SARS-coV-2 en s'appuyant sur les chiffres et données de santé publique France.

La Covid-19 a été une pandémie mondiale avec **767 518 723** cas confirmés dans le monde jusqu'au 28/06/2023 dont **275 686 519** en Europe ainsi que **6 947 192** décès jusqu'au 28/06/2023 dont **2 243 097** en Europe(4).

Cette pandémie a touché de façon inégale les différentes tranches de la population, allant de simples rhumes pour les personnes jeunes en bonne santé jusqu'à des difficultés respiratoires, des altérations de l'état de conscience amenant parfois jusqu'à l'hospitalisation et le décès pour les personnes les plus fragiles.

Une étude réalisée par le groupement d'intérêt scientifique (GIS) Epi-Phare, en utilisant les données de santé de plus de 66 millions de personnes en France et 87 800 personnes hospitalisées, a permis d'analyser le lien entre les maladies chroniques, l'âge et les facteurs de risque de développer une forme sévère de Covid-19. Cette étude se base sur les données de la première vague de l'épidémie (février à juin 2020) (5).

Plusieurs points ressortent de cette étude :

- **Les personnes âgées** sont les plus fragiles face à la maladie. Les risques d'être hospitalisé ou de décéder des suites du Covid augmentent de façon exponentielle avec l'âge. Dans l'étude Epi-phare l'âge médian des personnes hospitalisées était de 70 ans et de 83 ans pour les patients décédés.
- **Les hommes** auraient un risque 1,4 fois plus élevé d'hospitalisation et 2,1 fois plus élevé de décès que les femmes.
- Mise en évidence de l'augmentation du risque d'hospitalisations et de décès dus au Covid-19 pour les patients présentant **des affections chroniques** (Trisomie 21, mucoviscidose, cancer actif du poumon, transplantation rénale ou pulmonaire) (5).

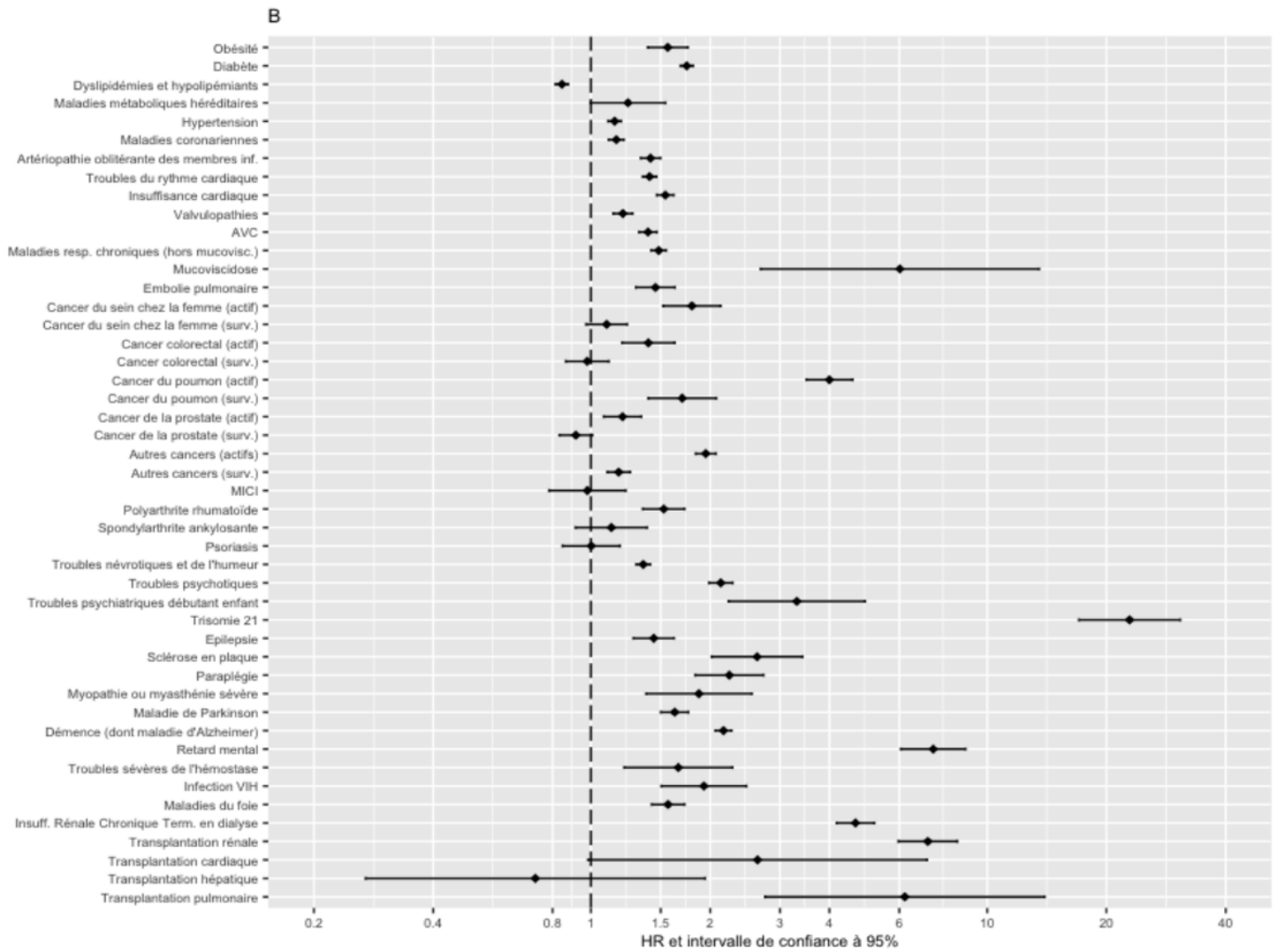


Figure 2 : Estimations des risques relatifs de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier à partir d'un modèle de Cox avec ajustement multivarié(5).

Ce graphique représente Estimations des risques relatifs de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier, le risque relatif (RR) est une mesure statistique souvent utilisée en épidémiologie, mesurant le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre.

La plupart des pathologies chroniques sont associées positivement aux risques de décès en milieu hospitalier, à l'exception de la dyslipidémie.

1.3. Généralité sur les coronavirus

Il existe des virus chez tous les êtres vivants : les animaux (y compris les insectes), les plantes et mêmes les microorganismes comme les bactéries.

Un virus est un agent infectieux qui peut mesurer de 10 à 400 nm. Contrairement aux bactéries et autres parasites, ils ne peuvent pas se multiplier sans infecter un être vivant appelé hôte, dans lequel ils pénètrent et peuvent se multiplier.

Les virus sont donc « des parasites » intracellulaires obligatoires.

Ils vont exploiter les mécanismes de la cellule infectée afin de reproduire le matériel génétique et les protéines qui les composent initialement. Les cellules infectées de l'hôte pourront alors permettre la multiplication des virus.

Les virus sont composés au minimum :

- D'un génome (l'ensemble des gènes du virus)
- D'une capside (structure formée de protéines virales qui encapsule le génome et le protège).

Certains virus possèdent en plus une enveloppe lipidique formée des membranes de la cellule à partir de laquelle ils ont été produits. Ces virus sont appelés **virus enveloppés**, tandis que les virus sans enveloppe sont appelés **virus nus**.

En dehors d'un hôte, les virus enveloppés sont plus fragiles que les virus nus. L'enveloppe peut être facilement détruite (par exemple en se lavant les mains avec du savon) réduisant ainsi le pouvoir infectieux du virus.

Le génome des virus peut être soit sous forme d'ADN, soit sous forme d'ARN.

Dans les deux cas, le génome peut être composé d'un brin simple, ou d'un double brin, être linéaire ou circulaire.

Les ARN simples brins peuvent être de sens positif ou de sens négatif.

- **Un ARN simple brin de sens positif (ARN+)** signifie que sa séquence peut être directement utilisée comme ARNm par les ribosomes de la cellule hôte pour

synthétiser des protéines virales. En d'autres termes, il est immédiatement prêt pour la traduction, facilitant ainsi la réplication virale.

- **Un ARN simple brin de sens négatif (ou ARN-)** possède une séquence complémentaire à l'ARNm requis pour la production de protéines virales. Pour qu'un ARN- puisse produire des protéines, il doit d'abord être transcrit en ARN+ par une ARN polymérase virale spécifique. Ce processus supplémentaire de « transcription inverse » permet ainsi la traduction puis synthèse des protéines nécessaires à la réplication du virus.

À l'intérieur d'un même hôte, les virus vont infecter de manière préférentielle un type de cellules, c'est ce que l'on appelle le **tropisme cellulaire**.

Le tropisme va déterminer les manifestations cliniques : *par exemple le Sars-Cov2 infecte et se multiplie dans les cellules exprimant le récepteur ACE2, principalement retrouvées dans les voies respiratoires, entraînant ainsi des rhumes, mal de gorges, toux et dans les cas les plus graves des syndromes respiratoires sévères aigus.*

D'autres groupes de coronavirus peuvent présenter un tropisme différent : *Le VDEP (Virus de la diarrhée épidémique porcine) se multiplie préférentiellement dans les cellules des villosités intestinales provoquant ainsi des infections entériques.*

Le changement de tropisme permet aux virus d'évoluer, notamment en leur permettant de franchir la barrière d'espèce et de s'installer chez un nouvel hôte ou d'infecter différentes cellules chez un même hôte.

2. Physiopathologie

Chez les adultes, la Covid-19 se manifeste le plus souvent par un syndrome pseudo-grippal. Les principaux symptômes, qu'ils soient combinés ou isolés, sont similaires à ceux des infections respiratoires aiguës.

Signes généraux :

- Fièvre ou sensation de fièvre (frissons, sueurs...)
- Maux de tête
- Courbatures
- Asthénie

Signes locaux :

- Signes respiratoires (*toux, essoufflement, mal de gorge, sensation d'oppression au niveau de la poitrine, rhume...*)
- Troubles digestifs (*diarrhées, nausées, vomissements...*)

Signes spécifiques de la maladie Covid-19 :

- Perte de goût
- Perte d'odorat

Il est à noter que des différences d'intensité des symptômes sont observées en fonction des variants circulants.

Par exemple, les variants Alpha et Delta ont été associés à des symptômes plus sévères, tel que la triade classique fièvre, toux, et difficultés respiratoires.

En revanche, les variants plus récents comme Omicron tendent à provoquer des symptômes moins graves, souvent plus localisés au niveau des voies respiratoires supérieures, comme un mal de gorge ou un écoulement nasal.

Dans la population fragile, notamment chez les personnes âgées, d'autres symptômes sont possibles :

- Altération brutale de l'état général
- Déclin, aggravation des capacités cognitives (chutes répétées...)

- État de confusion
- Aggravation rapide d'une pathologie sous-jacente.

Dans les cas les plus graves, la Covid-19 peut évoluer vers des atteintes respiratoires graves qui peuvent nécessiter l'hospitalisation voire l'admission en service de réanimation. **Les formes les plus graves de la maladie sont principalement observées chez les personnes âgées, et ou souffrant de comorbidités.**

Une méta analyse menée en 2020 a recensé la prévalence des symptômes chez 24 410 adultes infectés par le coronavirus(6).

System	Symptom	Number of studies	Number of people	Prevalence (95% CI)	I ²
Systemic	Fever	138	21,701	78 (75, 81)	94%
	Fatigue	78	13,385	31 (27, 35)	95%
	Myalgia	72	11,389	17 (14, 19)	88%
	Rigors	17	2834	18 (13, 22)	88%
	Arthralgia	2	401	11 (8, 14)	/
	Rash	1	1099	0 (0, 1)	/
Respiratory	Any cough (dry or productive)	138	21,682	57 (54, 60)	94%
	Dry (non-productive) cough	136	17,380	58 (54, 61)	93%
	Productive cough	70	10,017	25 (22, 28)	90%
	Dyspnoea	94	12,713	23 (19, 28)	97%
	Chest pain	30	3510	7, (4, 10)	92%
	Haemoptysis	21	4698	2 (1, 2)	42%
	Wheeze	16	2013	17 (9, 26)	96%
Ear, nose and throat	Sore throat	78	11,721	12 (10, 14)	88%
	Rhinorrhoea	36	10,656	8 (5, 12)	97%
	Vertigo / dizziness	16	1972	11 (6, 16)	90%
	Nasal congestion	10	2584	5 (3, 7)	78%
	Hyposmia	3	317	25 (4, 55)	/
	Hypogeusia	2	220	4 (1, 8)	/
	Otalgia	1	68	4 (1, 11)	/

Gastrointestinal	Diarrhoea	93	11,707	10 (8, 12)	93%
	Nausea	27	4584	6 (3, 10)	95%
	Vomiting	26	4959	4 (2, 8)	94%
	Abdominal pain	19	3331	4 (2, 7)	88%
Central nervous system	Headache	65	15,958	13 (10, 16)	97%
	Confusion	6	869	11 (7, 15)	67%
	Ataxia	1	214	0 (0, 2)	/
Eyes	Conjunctivitis	9	2715	2 (1, 4)	80%
	Ophthalmalgia	1	534	4 (3, 6)	/
	Photophobia	1	534	3 (2, 4)	/

Figure 3 : Méta-analyse de la prévalence des symptômes chez les adultes avec test de laboratoire a confirmé la COVID-19(6).

Dans cette étude les principaux symptômes observés de la COVID-19 sont la fièvre (78%), la toux sèche (58%) et la fatigue (31%) on retrouve aussi une perte d'odorat (25%) assez spécifique de l'infection.

Il est à noter que 30 à 60% des personnes porteuses du virus, notamment les jeunes enfants, sont asymptomatiques.

Outre ces effets à court terme, certains symptômes peuvent perdurer pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois : fatigue chronique, troubles neurologiques, difficultés respiratoires.

2.1.1. Mécanisme d'action du Sars-CoV

2.1.1.1. Structure du Coronavirus

Les Coronavirus sont assemblés en 3 parties, l'enveloppe la partie la plus externe est composée d'une couche de phospholipide et de glycoprotéine elle recouvre la capsidie une seconde enveloppe cette fois protéique qui elle a pour rôle de protéger le matériel génétique du virus. Dans cette partie nous verrons plus en détails les différentes parties du virus, enveloppe, capsidie et génome, afin de mieux comprendre plus tard la réplication du Sars-CoV 2 et le mécanisme d'action de la spécialité Paxlovid pour inhiber celle-ci.

➤ Enveloppe

Le SARS-CoV 2 est un virus enveloppé, l'ARN viral est protégé par une bicouche lipidique d'origine cellulaire (membrane des cellules parasitées).

Dans cette enveloppe sont enchâssées 4 types de protéines structurales :

- Les protéines S (Spike) qui assurent la liaison avec les récepteurs des cellules à infecter. La protéine S est composée de 2 sous-unités S1 responsable de la liaison avec le récepteur hôte et S2 responsable de la fusion avec la membrane de la cellule hôte.
- Les protéines M qui possèdent trois domaines transmembranaires et qui donnent la structure au virus.
- Les protéines E qui servent à l'assemblage et à la libération des virions hors de la cellule infectée.
- Les protéines N qui s'associent au génome viral et forment un complexe ribonucléique.

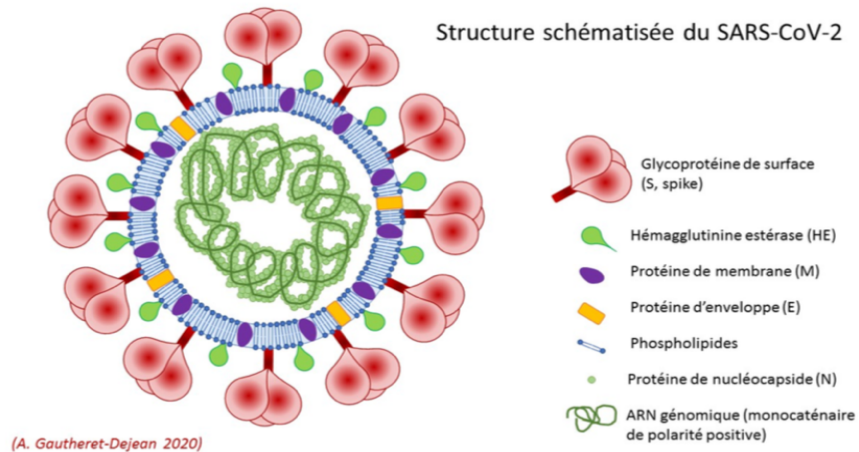


Figure 1 : Structure schématisée du SARS-CoV-2

Figure 4 : Structure schématisée du SARS-CoV-2(7).

➤ Le Génome

Au sein de la cellule, le génome viral joue deux rôles. D'une part, il refferme les protéines virales nécessaires à la réplication du virus et à la formation de nouvelles particules virales et d'autre part, il sera répliqué avant d'être encapsidé pour former de nouveaux virions et ainsi continuer l'infection.

Le génome Sars-Cov 2 est composé d'un ARN monocaténaire (simple brin) d'environ 30 kilo base de polarité positive, ce qui signifie que ce brin d'ARN est dans le même polarité que les ARNm ainsi la machinerie ribosomale de la cellule hôte peut directement transcrire l'ARN+ viral en protéines. L'ARN viral est entouré d'une capsid de type hélicoïdale formée des protéines N.

La nature du génome viral détermine en bonne partie la stratégie qui sera suivie par chaque virus pour exploiter au mieux la machinerie cellulaire, en vue d'assurer l'expression des gènes viraux et la réplication du génome.

Chez certains virus, comme les picornavirus ou les flavivirus, la totalité des protéines virales peuvent être synthétisées à partir de l'ARN. Chez ces virus, un seul cadre de lecture ouvert assure la synthèse d'une polyprotéine qui est clivée par un processus autocatalytique pour

fournir l'ensemble des protéines virales. Chez les coronavirus et d'autres virus, seule une partie des protéines peut être produite en utilisant le génome viral comme ARNm. Parmi ces protéines, on trouve la polymérase virale. Cette polymérase assurera la synthèse d'un brin complémentaire au génome (antigénome) puis la synthèse d'ARNm subgénomiques, ces derniers permettant la traduction des autres protéines virales (souvent les protéines structurales).

En se répliquant dans le cytoplasme des cellules, ils peuvent exploiter les ribosomes cellulaires pour assurer la traduction de leurs ARNm.

La structure génomique suit les caractéristiques génétiques spécifiques des CoV connus ; en 5', plus des deux tiers du génome comprend le complexe ORF1ab (comprenant le gène ORF1a et ORF1b) codant pour deux polyprotéines 1a et 1ab.

Ces polyprotéines seront scindées en 16 protéines non structurales dont l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp), qui jouent un rôle essentiel dans la réplication et l'expression du génome.

Le gène ORF1a code les protéines 1 à 11 et le gène ORF1b les protéines 12 à 16.

Le tiers 3' est constitué de gènes codant pour des protéines structurales, notamment les protéines de surface (S), d'enveloppe (E), de membrane (M) et de nucléocapside (N). De plus, le SRAS-CoV-2 contient 6 protéines accessoires, codées par les gènes ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b et ORF8(8).

Structure schématisée de l'ARN génomique du SARS-CoV-2 (29903 nucléotides)

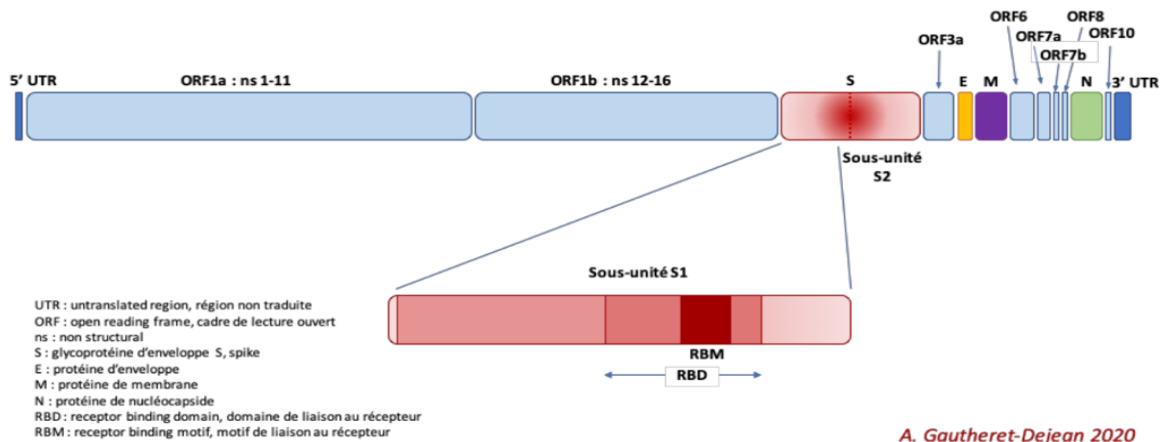


Figure 5 : Structure schématisée du génome du SARS-CoV-2(7).

2.1.1.2. Réplication virale

Les virus sont des particules microscopiques, qui se multiplient par l'intermédiaire des cellules, qu'ils infectent et utilisent pour produire de nouveaux virus.

Tous les virus ont des tropismes et des mécanismes d'infections et de réplifications différents, ici nous verrons la réplication du SARS-CoV-2 afin de mieux comprendre dans une seconde partie quels sont les thérapeutiques mises en place pour contrer cette réplication(2).

- **Entrée du virus dans la cellule**

Le virus est un pathogène intracellulaire obligatoire, et doit pénétrer dans une cellule hôte pour pouvoir se multiplier. La première étape de ce processus est de franchir la membrane cellulaire pour libérer le matériel viral dans le cytoplasme. L'étape d'entrée débute par l'attachement de la particule virale à la surface de la cellule.

A la surface du Sars-CoV2 on retrouve la glycoprotéine Spike (Protéine S) formée de deux parties distinctes la partie S1 et la partie S2.

C'est le domaine S1 qui va permettre l'attachement du virus, il contient un domaine de liaison au récepteur (RBD) qui va permettre la liaison à une glycoprotéine de surface de la cellule hôte l'*angiotensine-converting enzyme 2* (ACE2).

Le principal récepteur du SARS-CoV-2 est l'ACE2 qui est très largement exprimé à la surface de différentes cellules de l'organisme humain. Il est exprimé à la surface des cellules de l'épithélium du nez, de la trachée, des bronches, des glandes séreuses bronchiques, des alvéoles pulmonaires, des monocytes et macrophages alvéolaires, des cellules endothéliales et des myocytes des vaisseaux sanguins, des entérocytes de l'intestin grêle, des cellules épithéliales des tubules rénaux et des neurones.

Cette reconnaissance spécifique de la protéine Spike au récepteur ACE2, définit le tropisme du virus, sa propriété à infecter de manière préférentielle un type particulier de cellules.(9)

Après fixation au récepteur ACE2, la protéine Spike (S) est scindée en deux parties par les protéases de la cellule hôte. Le clivage protéolytique de la protéine S est essentiel pour permettre la fusion du virus avec la membrane de la cellule hôte.

Le SARS-CoV-2 utilise préférentiellement la sérine protéase de surface cellulaire TMPRSS2 pour le clivage et l'entrée du virus. S'ensuit un rapprochement entre l'enveloppe du virus et la membrane cellulaire, toutes deux formées par une bicouche lipidique qui fusionneront.

La fusion entre ces deux membranes libère l'ARN viral dans le cytoplasme cellulaire.

- **Cycle de réplication**

Une fois à l'intérieur, l'objectif du virus est de se multiplier grâce à la machinerie cellulaire de la cellule hôte. De nouveaux virions seront formés et infecteront de nouvelles cellules.

Après fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose, la nucléocapside est larguée dans le cytoplasme et l'ARN viral est libéré par décapsidation. Les gènes ORF1a et ORF1b sont traduits en polyprotéines 1a et 1ab qui vont être clivées par des protéases 3CLpro et PLpro issues de l'ORF1a pour former le complexe ARN réplicase-

transcriptase, constitué de 16 protéines non structurales (ORF1a : NSP1 à 11, ORF1b : NSP12 à 16). Ce complexe permet la synthèse d'ARN de polarité négative servant de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN génomiques.

L'ARN polymérase ARN dépendante assure non seulement la réplication du génome viral à partir du brin négatif d'ARN mais aussi la production de séquences virales qualifiées de subgénomiques. Chaque séquence d'ARN subgénomique code pour une des protéines virales structurales S, M, E ou N ou pour une protéine auxiliaire 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b.

Le processus de synthèse d'ARN viral subgénomique à partir d'ARN brin négatif est semblable à un processus de transcription chez les eucaryotes.

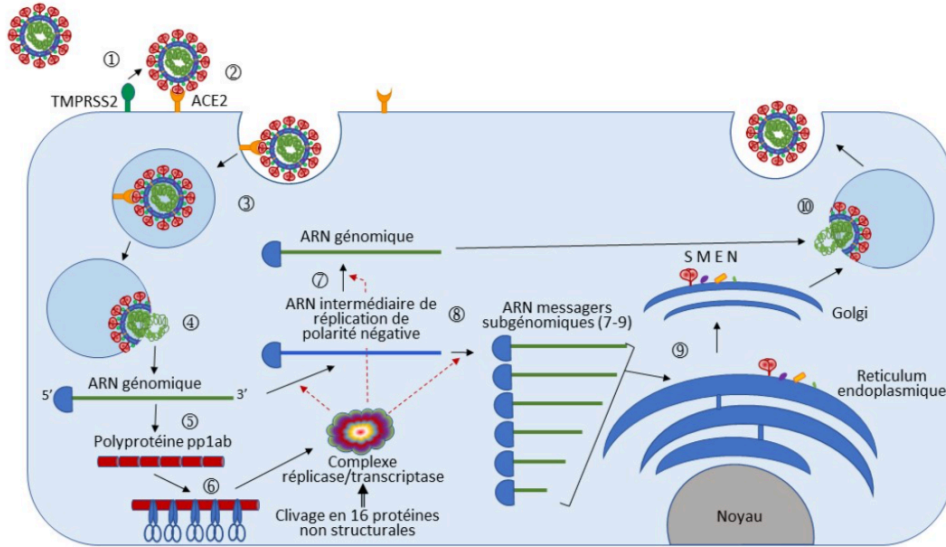
- **Maturation et assemblage**

Ainsi, au cours de la transcription, 7 à 9 ARN subgénomiques sont produits, incluant ceux des protéines structurales.

Les nucléocapsides sont assemblées à partir des nouveaux génomes et de la protéine N de capsid.

Les protéines de l'enveloppe virale viennent se fixer dans les membranes de l'appareil de Golgi. Les nouveaux virions bourgeonnent à partir de la lumière de l'appareil de Golgi et sont ensuite dirigés vers la surface cellulaire où ils sont relargués dans le milieu extracellulaire par exocytose, fusion de la vésicule d'endocytose avec la membrane plasmique.

Schéma du cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2



A. Gautheret-Dejean 2020

Figure 3 : Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2

Légende

- | | |
|---|--|
| <p>① Activation de la protéine S par clivage par la protéase sérine 2 transmembranaire TMPRSS2 cellulaire en sous-unités S1 et S2.</p> <p>② Fixation de S1 sur le récepteur ACE2 via la région RBD (receptor binding domain). S2 facilite la fusion entre la membrane plasmique et l'enveloppe virale.</p> <p>③ Entrée du virion par endocytose.</p> <p>④ Fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose. Décapsidation et libération de l'ARN génomique.</p> <p>⑤ Traduction des ORF1a et 1b en polyprotéine pp1ab.</p> | <p>⑥ Clivage de la pp1ab en 16 protéines non structurales NSP1 à NSP16 par une protéase virale et formation du complexe réplicase / transcriptase.</p> <p>⑦ Réplication de l'ARN génomique viral de polarité positive grâce à l'ARN polymérase ARN dépendante avec passage par un ARN intermédiaire de réplication de polarité négative.</p> <p>⑧ Synthèse des ARN subgénomiques messagers à partir de l'ARN intermédiaire de réplication.</p> <p>⑨ Traduction des ARN subgénomiques messagers en protéines de structure.</p> <p>⑩ Maturation et assemblage des nouveaux virions à partir des génomes et des protéines néoformées dans le reticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Sortie des nouveaux virions de la cellule par exocytose.</p> |
|---|--|

Figure 6 : Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2(7).

2.1.2. Réaction immunitaire

Après une incubation de quelques jours environ, 70 % des patients infectés développent une toux, de la fièvre, ou une dyspnée. Cette phase d'invasion virale est suivie, chez certains patients, d'une réaction immunitaire inadaptée marquée par l'aggravation de la symptomatologie respiratoire, et du syndrome inflammatoire, en général huit à dix jours après le début des premiers symptômes. Cette phase dysimmunitaire, parfois appelée « orage cytokinique »(10).

Dans cette partie nous allons essayer de comprendre comment l'organisme fait face au SARS-CoV-2 et comment les phénomènes hyper inflammatoires arrivent. Ici nous nous baseront sur les études actuelles sur le Covid-19 tout en sachant que des études sont en cours et que les réactions immunitaires vis-à-vis du virus ne sont pas encore totalement comprises.

- Immunité innée

L'immunité innée est une réponse immédiate qui survient chez tout individu en l'absence d'immunisation préalable, elle constitue la première barrière de défense vis-à-vis de divers agents pathogènes.

La présence de signaux de danger (DAMP) ou de motifs pathogéniques (PAMP) est perçue par les cellules immunitaires *via* leurs PRR (Pattern Recognition Receptors).

Les cellules présentes dans le tissu infecté, les macrophages, cellules dendritiques et les mastocytes, sont les premières cellules activées par des signaux de dangers. En réponse à cette activation, elles libèrent de l'histamine, des cytokines pro-inflammatoires et d'autres composés, ce sont les médiateurs de l'inflammation.

L'infection des cellules par le virus génère des signaux de danger, reconnus par les récepteurs PRRs, certains vont se lier à l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) d'autres aux protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NFkB), qui vont entraîner la sécrétion de cytokines (TNF-alpha, IL-1, IL-6) et la production de chimiokines.

Le rôle des cytokines est de réguler l'action immunitaire et de favoriser la réaction inflammatoire.

La production de ces cytokines et chimiokines entraîne une hyperperméabilité capillaire, l'attraction de cellules de l'immunité, et la production d'interférons de type I (IFN-1). La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées(10).

- Immunité adaptative

Elle se met en place quelques jours après le contact avec le micro-organisme étranger, après que l'agresseur ait réussi à franchir la première barrière de défense. Cette seconde ligne de défense permet d'obtenir une réponse spécifique contre le micro-organisme présent. Elle s'appuie sur l'immunité humorale, les Lymphocytes B qui produisent les anticorps spécifiques au pathogène. Et sur l'immunité cellulaire, les Lymphocytes T capables de reconnaître et de détruire les cellules infectées par l'agent pathogène.

Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, assurant l'instauration d'une immunité durable(10).

- Réponse immunitaire inadaptée

De nombreuses études se sont intéressées à la réaction immunitaire chez les personnes ayant fait des formes graves du Covid-19. L'hypothèse d'un dysfonctionnement du système immunitaire semble être associée à la gravité et à la mortalité du Covid-19. Lors de la Covid-19, il arrive que la production des cytokines devienne anormalement élevée et engendre un phénomène hyper inflammatoire. Ce phénomène est lié à une réponse immunitaire incontrôlée qui survient principalement 8 à 10 jours après le début des symptômes.

L'hypothèse retenue dans les premières études sur le sujet, suggère une augmentation importante des concentrations des cytokines proinflammatoires (IL-6, TNF-alpha, IL-1, IL-8) chez les personnes souffrant de formes graves de la Covid-19 et parallèlement un défaut de production de cytokines antiviral (d'IFN de type I, alpha et beta), s'accompagnant d'une augmentation de la charge viral(10)(11).

Une étude récemment publiée par la revue « Journal of Allergy and Clinical Immunology », menée par l'équipe du professeur Guy Gorochov, démontre une plus grande hétérogénéité des réponses cytokiniques à l'échelon individuel et vient apporter un peu plus de nuance quant à l'hypothèse mentionnée plus haut(12).

En effet dans cette étude les patients ne présentant pas initialement une atteinte respiratoire sévère, développent une réponse antivirale dominée par les interférons de type I, participant à entretenir l'inflammation mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale. A l'inverse, les patients présentant à l'admission de graves troubles respiratoires présentent eux de faibles niveaux d'interférons de type I favorisant la réplication virale elle-même directement responsable des taux élevés de cytokines pro inflammatoires et de l'inflammation. Ce qui pourrait expliquer les décès survenus par insuffisance respiratoire.

De plus de grandes hétérogénéités dans les signatures cytokiniques des patients ont été retrouvés.

Au total ces résultats suggèrent que les réponses immunitaires semblent très hétérogènes entre les individus, et qu'une analyse individuelle du profil cytokinique des patients à l'inclusion serait intéressant pour apporter une réponse thérapeutique plus ciblée.

2.1.3. Population à risque

Aujourd'hui, certaines populations sont encore exposées à un risque significatif de formes grave de la Covid-19, principalement les patients immunodéprimés, et les patients de plus de 65 ans ou souffrant de pathologies chronique n'ayant pas reçu de schéma vaccinal complet ou ne répondant pas à la vaccination.

Il est important de noter que la vaccination contre le SARS-CoV-2 a permis de réduire drastiquement le risque de développer une forme grave de Covid-19, dans toute la population et notamment dans ces groupes à risque.

D'après l'avis du Comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires (Covars) du 5 avril 2023, les populations à risques ont été séparés en deux groupes distincts les personnes à risque de formes grave et les personnes à très haut risque de forme grave.

Les personnes à risque de forme grave sont :

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

La liste des comorbidités et des maladies liées à un très haut risque de forme grave de COVID-19, publiée par le Ministère de la Santé en Février 2023 traite de façon exhaustive les populations les plus vulnérables à la maladie et pour lesquelles une vigilance accrue doit être apporté.

Cette liste détaillée souligne l'importance d'une approche et d'une réponse individualisée dans la gestion des risques associés à la COVID-19(13).

Parmi ce groupe à très haut risque de formes graves, on retrouve :

- Les personnes en cours de traitement pour des pathologies auto-immunes (lupus, sclérose en plaque, polyarthrite rhumatoïde).
- Les patients greffés présentent une fragilité augmentée.
- Les personnes atteintes de cancers et de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie.
- Les maladies rénales chroniques sévères, notamment chez les patients sous dialyse.
- Les personnes atteintes de poly-pathologies chroniques, caractérisées par au moins deux insuffisances d'organes.
- Les personnes atteintes de maladies rares telles que la trisomie 21, la mucoviscidose.

Pour ces personnes le risque est attribuable à leur fragilité générale, mais aussi aux effets des traitements sur le système immunitaire comme les médicaments immunosuppresseurs (léflunomide, ciclosporine, méthotrexate, éverolimus, mycophénolate, tacrolimus, azathioprine, sirolimus, adalimumab, prednisone - prednisolone, sorafenib, sirolimus).

Pour rappel La corticothérapie est immunodépressive lorsque les 3 conditions suivantes sont réunies, elle est administrée par voie systémique (orale ou intraveineuse), elle dure 2 semaines ou plus, la dose est plus élevée que 20 mg de prednisone par jour ou son équivalent.

La liste complète des comorbidités et des maladies associées à un risque de forme grave de Covid-19 est détaillée en *Annexe I*.

L'étude SEVARVIR en France a examiné les caractéristiques des différents phénotypes des patients atteints de formes graves de la Covid-19, en se concentrant sur les variant Omicron et Delta. Les données de 20 services de réanimation ont été analysées, concernant 377 patients admis entre décembre 2021 et mai 2022 pour une infection sévère au SARS-CoV-2. Après séquençage, 259 patients ont été inclus dans l'étude, 148 infectés par Omicron et 111 par Delta.

Les patients infectés par le variant Omicron avaient été vaccinés significativement plus souvent que ceux infectés par le variant Delta, 60,1% avaient au moins reçu une dose contre

29,1%. Les patients infectés par Omicron vaccinés avaient reçu un nombre significativement plus élevé de doses de vaccin la moitié d'entre eux avaient reçu 3 doses de vaccin(14).

Le pourcentage de patients immunodéprimés était de 43% chez ceux infectés par Omicron et de 13% chez ceux infectés par Delta (13%)(14).

Les patients immunodéprimés avaient été plus fréquemment vaccinés que leurs homologues non immunodéprimés (85,9% vs 40,5%). Cependant, le titre sérique des anticorps anti-S des patients immunodéprimés vaccinés versus non vaccinés n'était pas non plus significativement différent, suggérant une faible réponse immunitaire à la vaccination dans cette population. Il est important de noter que le temps médian écoulé entre la dernière dose de vaccin et l'admission ne différait pas significativement entre les patients immunodéprimés et les patients non immunodéprimés (175 [86–220] vs 116 [39–210] jours, respectivement) (14).

Parmi les patients infectés par Omicron, le taux de mortalité des patients immunodéprimés était significativement plus élevé (46,9%) que celui des patients immunocompétents (26,2%)(14).

Les patients immunodéprimés présentaient plus de comorbidités, une fragilité clinique accrue, des scores de gravité plus élevés et des taux d'ARN du SRAS-CoV-2 plus élevés à l'admission en soins intensifs, malgré une fréquence plus élevée de vaccination.

Les résultats soulignent l'importance de cibler les mesures de prévention sur la population immunodéprimée à très haut risque, notamment en renforçant la surveillance et les traitements préventifs précoces avec des agents antiviraux comme le PAXOVID®.

2.1.4. Signes de gravité

Les patients atteints d'une Covid-19 symptomatique ou asymptomatique avec facteurs de risque de forme grave nécessitent un suivi régulier, en particulier entre J6 et J12, une surveillance de l'état général et respiratoire est importante afin de dépister et prévenir les complications.

L'examen de choix dans la surveillance est la mesure de la saturation pulsée (SpO₂) pour évaluer une aggravation éventuelle. La surveillance par oxymètre de pouls a pour but de détecter précocement une « hypoxémie silencieuse » (hypoxémie sans symptômes cliniquement perceptibles de dyspnée) afin de mettre en place rapidement une prise en charge adaptée en vue d'anticiper une aggravation de la pathologie.

Dans le cas où la mesure de la SpO₂ est en dessous de 95% chez les personnes à risques de formes graves, la HAS recommande d'appeler le SAMU ou/et une prise en charge hospitalière. Différents paramètres sont importants à surveiller en ambulatoire : la température, la présence de sueurs, la fréquence respiratoire, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, l'état général du patient et son niveau de vigilance(15).

D'autres signes et symptômes de gravité doivent être surveillés en ambulatoire et justifient une consultation médicale ou une prise en charge hospitalière :

- Essoufflement ou difficulté à respirer
- Pression ou douleur persistante dans la poitrine
- Confusion mentale ou altération de l'état de conscience
- Incapacité de se réveiller ou de rester éveillé
- Coloration pâle, grise ou bleuâtre de la peau, des lèvres ou du lit unguéal

La HAS a mis en place en avril 2021 un plan de réponses rapides permettant une prise en charge simple et systématique des premiers signes cliniques évocateurs de détresse respiratoire, ainsi que la mise en place d'une surveillance pour les patients les plus à risque de forme grave de Covid-19 par un oxymètre de pouls. L'arbre décisionnel pour la prise en charge rapide des patients les plus à risques est affiché ci-dessous.

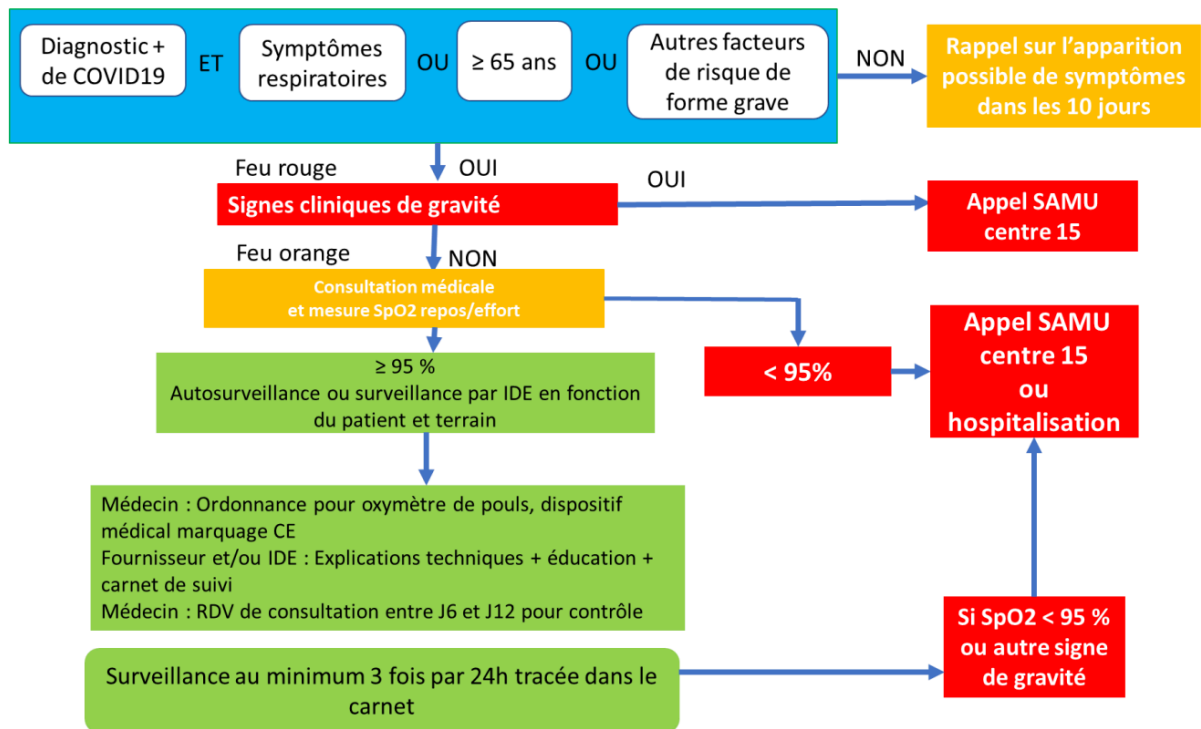


Figure 7 : Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Suivi des patients Covid-19 en ambulatoire(15).

2.1.5. Variant

Au cours de la pandémie, plusieurs variant du SARS-CoV-2 ont montré un impact important sur la santé publique (augmentation de la transmissibilité, de la gravité de l'infection ou encore échappement immunitaire). L'identification de ces variant et la surveillance de leur émergence a permis d'anticiper la prise en charge de la pandémie, par la fabrication de nouveaux vaccins ou par la recherche de nouvelles thérapies.

Les variant du SARS-CoV-2 sont des sous-types d'une souche virale ayant subi une ou plusieurs mutations susceptibles de modifier ses propriétés.

De manière générale, tous les virus mutent avec le temps. Les mutations apparaissent de façon aléatoire lorsqu'ils se multiplient : elles correspondent à des erreurs qui surviennent lors de la réplication de leur génome.

Le SARS-CoV-2 a initialement été considéré comme plutôt stable, car il possède une enzyme qui corrige ces erreurs (une exoribonucléase), cependant, étant donné l'ampleur et la durée de la circulation du virus dans le monde, de très nombreuses mutations du SARS-CoV-2 ont progressivement émergées. Le plus souvent, ces mutations conduisent à de petites modifications du génome viral qui n'ont pas de conséquences cliniques notables. Toutefois, certaines peuvent conduire à des variations de la transmissibilité du virus, de la sévérité de l'infection qu'il provoque ou de sa sensibilité à l'immunité acquise via de précédentes infections ou la vaccination. Les mutations du SARS-CoV-2 sont donc particulièrement surveillées pour identifier celles qui pourraient conduire à une nouvelle flambée épidémique.

Le système de classification des variants du SARS-CoV-2 en fonction de leur potentiel impact en santé publique a été mis en place par l'OMS le 25/02/2021. Les critères de classement d'un variant sont répartis en plusieurs catégories :

- **Variant en cours d'investigation, ou VUM** ("*variant under monitoring*") caractérisé par des modifications génétiques avec effet possible sur ses caractéristiques et des signaux précoces d'un avantage de croissance mais des incertitudes quant à son impact épidémiologique et clinique(16).

- **Variante d'intérêt, ou VOI** ("*variant of interest*") caractérisé par des modifications génétiques avec effet possible ou démontré sur ses caractéristiques, associée à une augmentation du nombre de cas ou un risque accru pour la santé publique(16).
- **Variante préoccupante, ou VOC** ("*variant of concern*") : variante répondant à la définition d'un VOI et qui satisfait à l'un des critères suivants ; sévérité accrue ou ; diminution importante de l'efficacité vaccinale contre les formes sévères ou ; modification de caractéristiques pouvant affecter la capacité des structures de soins à prendre en charge les patients COVID-19(16).

Les VOC qui ne sont plus détectés à l'échelle internationale ne sont pas déclassés mais considérés comme « VOC non-circulant ».

Les premiers variants préoccupants (VOC) sont apparus à partir de fin 2020 leur classification est basée sur l'alphabet grec (Alpha, Bêta, Gamma et Delta), puis la lignée Omicron (B.1.1.529) est apparue. À ce jour, les principaux virus mutants qui ont largement diffusé au niveau planétaire depuis le début de la pandémie sont les suivants :

- Le **variant Alpha** (variant « britannique » ou B.1.1.7) est le premier variant à faire son introduction dans le monde, à la fin 2020. Il devient majoritaire en France en mars 2021, un an après le premier confinement, et est à l'origine d'une contagiosité accrue (30 % de plus que la souche normale). L'OMS l'a désigné comme « *variant anciennement préoccupant* » en mars 2022.
- Les **variants Bêta** (« sud-africain » ou B.1.351) et **Gamma** (« brésilien » ou P.1), circulent en même temps, au premier semestre 2021. Ils ne deviennent pas majoritaires à la place d'Alpha, malgré leur contagiosité supérieure à 25 % et 38 % par rapport à la souche initiale. Les deux ont été classés comme « *variant anciennement préoccupant* » en mars 2022.
- Le **variant Delta** Le variant Delta, détecté pour la première fois en Inde, est quant à lui à l'origine d'une importante flambée épidémique à cause de sa contagiosité

importante (97 % de plus que la souche initiale). Il apparaît en mai 2021 et prend le pas sur les variants précédents. En France, il représente plus de 99 % des cas à partir d'août 2021. L'OMS le classe en « *variant anciennement préoccupant* » plus d'un an après, en juin 2022(16).

- Le **variant Omicron**, apparu simultanément dans plusieurs régions du globe en novembre 2021, plus transmissible que les précédents variants. Il représente aujourd'hui la forme prédominante de circulation du SARS-CoV-2 dans le monde. Du fait de l'apparition de sous-variants, le lignage originel B.1.1.529, est divisé en sous-lignages, BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 et BA.5. Omicron présente des différences au niveau de la structure de la protéine *Spike* et de protéines d'enveloppe qui lui confèrent une transmissibilité accrue et, potentiellement, une plus grande résistance à l'immunité préexistante que les précédents variants(16).

Actuellement les variants sont tous issus de sous-variant d'Omicron.(16)

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
	JN.1 (24A-24B) ¹ 21%	JN.1.7 (24A) < 1%
		JN.1.18 (24A) 1%
		KP.2 (24B) 20 %
		KP.3.1.1 (24B-24C) 31%
		LB.1 (24A) 2 %

Figure 8 : Tableau de classement des variants du SARS-CoV-2 en France entière (hexagone et DROM), 05/08/24(16).

Comprendre comment le virus évolue par l'intermédiaire des variant est très importante ici, d'une part pour créer les vaccins de demain et prévenir de potentiels risques accrues chez les populations les plus fragiles. Mais aussi d'adapter les thérapeutiques aux différents variant.

2.1.6. Contamination

La transmission du virus se fait par voie directe aéroportée (gouttelettes et aérosols) et indirecte manuportée.

Par voie aéroportée, des gouttelettes de différentes tailles sont émises lorsqu'une personne infectée parle, tousse ou éternue. Les plus grosses peuvent être inhalées à courte distance, les gouttelettes plus petites, peuvent rester en suspension dans l'air et se propager sur de plus longues distances, surtout dans des espaces confinés et mal ventilés.

Par voie manuportée, la transmission se produit lorsque des surfaces contaminées sont touchées, puis suivies d'un contact avec la bouche, le nez ou les yeux. Le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes(10). La durée de sa persistance varie selon la nature de la surface, les conditions de température, d'humidité et de luminosité environnantes.

L'incubation couvre la période entre la contamination par le virus et l'apparition des premiers symptômes. La durée médiane d'incubation de la Covid-19 est initialement de 5 jours mais elle s'est réduite à un peu plus de 3 jours avec Omicron. Pendant cette période, la personne peut être contagieuse.

Selon les variants le délai d'incubation varie (17):

- 3,4 jours avec le variant Omicron.
- 4,4 jours avec le variant Delta
- 5 jours d'incubation avec le variant Alpha

Le risque de transmission du virus est maximal 2 à 3 jours avant l'apparition des symptômes de Covid-19. Il diminue ensuite progressivement pour être plus limité à partir du 7e jour de symptômes et devenir exceptionnel après le 14e jour. Cependant, ces durées ne sont que des moyennes et peuvent varier selon la lignée du virus considéré : globalement, plus les symptômes sont sévères et persistent, plus la possibilité de transmettre le virus se prolonge(18).

Chronologie de l'infection et de sa contagiosité, avec « J1 » défini comme le premier jour d'apparition des symptômes

- Infection : 5 jours avant J1 (en moyenne)
- Début de la contagiosité : 2 - 3 jours avant J1
- Pic de contagiosité : J1
- La contagiosité reste importante au moins jusqu'à J7

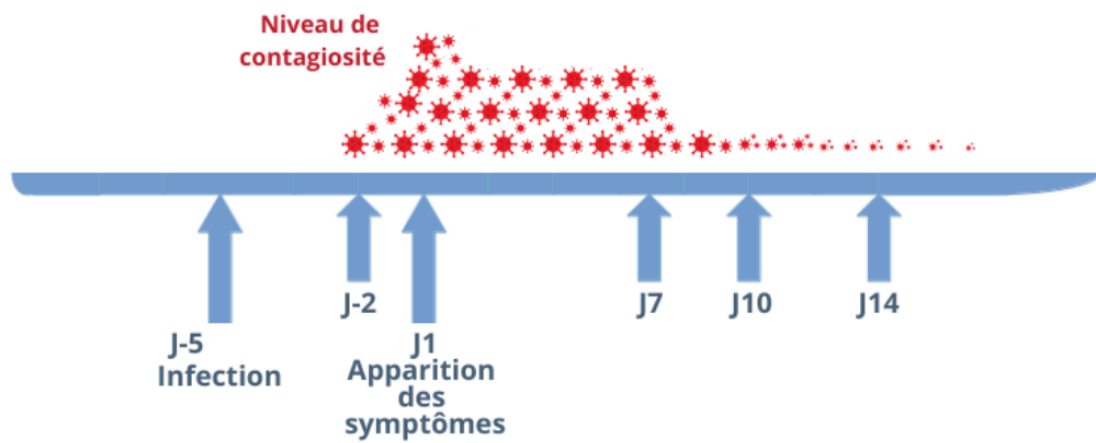


Figure 9 : Chronologie de l'infection Covid-19 et de sa contagiosité(19).

2.1.7. Cibles thérapeutiques

La compréhension de la réplication du virus Sars-CoV-2 et de notre réaction immunitaire à l'infection a permis de mettre en place des thérapeutiques afin d'aider principalement les personnes fragiles à faire face à la maladie.

Dans cette partie nous classerons les thérapies en deux parties, dans un premier temps nous verrons les cibles potentiels étudiés pour bloquer la réplication du virus, dans une seconde partie nous aborderont les thérapeutiques visant à contrôler la réponse immunitaire.

Nous ne verrons pas dans cette partie les traitements préventifs comme le vaccin.

- Traitements antiviraux :

Les médicaments antiviraux visent à inhiber l'entrée ou la réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules humaines.

3 principaux axes thérapeutiques ont été étudiés ou sont encore en étude. Premièrement bloquer le virus avant qu'il infecte les cellules ce qui permet la destruction du virus avant même qu'il ne pénètre dans une cellule pour s'y multiplier. Des anticorps monoclonaux ciblent spécifiquement la protéine Spike située à la surface du SARS-CoV-2, neutralisant ainsi la capacité du virus à se fixer et à pénétrer dans les cellules humaines.

L'arrivée des variant de la lignée Omicron a sonné la fin de la possibilité d'utiliser les deux anticorps monoclonaux antiviraux. En effet, ces variant sont porteurs de mutations au niveau de la protéine *Spike* qui réduisent de manière significative leur activité.

Désormais, **EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab)** et **RONAPREVE (casirivimab/imdevimab)** ne sont plus recommandés dans le traitement de la Covid-19. La place du troisième anticorps monoclonal, **XEVUDY (sotrovimab)**, dans ce traitement reste à déterminer sur la base d'une évaluation en cours de son activité antivirale sur les variant dominants(20).

Une seconde approche est de bloquer le récepteur ACE2 ou le corécepteur TMPRSS2 des pour stopper l'entrée du virus dans de nos cellules. Malgré des recherches approfondies visant à développer diverses thérapies antivirales capables de prévenir ou du moins de limiter la liaison

du virus SARS-CoV-2 aux récepteurs ACE2, pour le moment aucunes de ces approches n'a été convaincantes(21).

Le troisième axe thérapeutique vise à bloquer la réplication du génome viral, pour inhiber la synthèse de nouvelles copies de son génome. Les cibles thérapeutiques possibles sont multiples mais nous nous concentrerons sur les trois molécules antivirales actuellement sur le marché, dont deux d'entre elles font parties des recommandations de traitements de l'OMS pour les patients présentant un risque élevé ou modéré d'hospitalisation.

La première molécule est le **PAXLOVID®** l'association du Nirmatrelvir un inhibiteur de la protéase 3CLpro et du Ritonavir un inhibiteur enzymatique. Le nirmatrelvir est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro), également appelée protéase 3C-like (3CLpro) ou protéase nsp5. L'inhibition de la Mpro du SARSCoV-2 rend la protéine incapable de traiter les précurseurs polyprotéiques, ce qui entraîne l'arrêt de la réplication virale(22).

La seconde molécule est le **Remdesivir (VEKLURY®)** un Analogue nucléotidique. Le remdesivir est une prodrogue analogue nucléotidique de l'adénosine qui est métabolisée dans des cellules hôtes pour former le métabolite nucléoside triphosphate pharmacologiquement actif. Le triphosphate de remdesivir agit comme un analogue de l'adénosine triphosphate (ATP) et inhibe de manière compétitive l'ARN polymérase ARN-dépendante SARS-CoV-2 aboutissant à une terminaison retardée de l'élongation de la chaîne d'ARN virale au cours de la réplication. À titre de mécanisme supplémentaire, le triphosphate de remdesivir peut également inhiber la synthèse de l'ARN viral à la suite de son incorporation dans l'ARN viral matrice en raison de la translecture de la polymérase virale qui peut avoir lieu en présence de concentrations nucléotidiques plus élevées. Quand le nucléotide du remdesivir est présent dans la matrice de l'ARN viral, l'efficacité de l'incorporation du nucléotide naturel complémentaire est compromise, inhibant de ce fait la synthèse de l'ARN viral(23).

La dernière molécule est le **Molnupiravir (LAGEVRIO®)** Il s'agit d'une prodrogue métabolisée en N-hydroxycytidine (NHC) analogue ribonucléosidique. Il devient pharmacologiquement

actif (NHC-TP) après phosphorylation dans les cellules, et agit par inhibition de la réplication virale.

L'incorporation de la NHC-TP dans l'ARN viral par l'ARN polymérase virale entraîne une accumulation d'erreurs dans le génome viral conduisant à une inhibition de la réplication(24).

- Traitements Immunomodulateurs :

Un immunomodulateur est un médicament qui bloque certaines fonctions du système de défense du corps humain et par conséquent régule la réponse immunitaire du patient.

Le développement d'immunomodulateurs se poursuit pour être en mesure de contrôler les dérégulations de la réponse immunitaire responsables des principales complications associées à la Covid-19. L'utilisation de traitements inhalés (corticoïdes, interféron bêta), administrés lors des phases précoces de la maladie, est à l'étude pour réduire le risque d'évolution défavorable. Plusieurs classes thérapeutiques immunomodulatrices comme les anti-JAK (baricitinib, ruxolitinib, éculizumab), des anti-IL1 (anakinra), des anti-C5aR (avdoralimab) ou des anti-BTR (acalabrutinib) sont quant à elles évaluées dans les formes plus symptomatiques de Covid-19, afin de prévenir les complications hyperinflammatoires. Des approches visant à filtrer les cytokines circulantes pour réduire l'hyperinflammation font aussi l'objet d'une étude pilote.

Certains médicaments sont utilisés à l'hôpital pour réduire le risque d'aggravation. La dexaméthasone, un médicament de la famille de la cortisone, réduit le pourcentage de personnes hospitalisées nécessitant une admission en service de réanimation. Elle est utilisée en ce sens depuis le printemps 2020. Le tocilizumab (ROACTEMRA®) est indiqué pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes recevant de la dexaméthasone et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique. Le tocilizumab se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine (IL)-6. Il a été démontré que le tocilizumab inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs sIL-6R et mIL-6R. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la

phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse. Le rôle de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies(25).

Actuellement L'OMS continue de recommander fortement le nirmatrelvir-ritonavir (**PAXLOVID®**) pour les personnes présentant un risque élevé ou modéré d'hospitalisation. Ce traitement est jugé le plus adapté pour la plupart des patients concernés, compte tenu de ses avantages thérapeutiques, de sa facilité d'administration et de ses moindres effets néfastes potentiels. Si le nirmatrelvir-ritonavir n'est pas disponible pour les patients à haut risque d'hospitalisation, l'OMS suggère d'utiliser plutôt le molnupiravir ou le remdésivir. L'OMS déconseille l'emploi du molnupiravir et du remdésivir chez les patients à risque modéré ; elle estime que les risques l'emportent alors sur des avantages eux-mêmes limités. Pour les personnes présentant un risque d'hospitalisation faible, l'OMS ne recommande aucun traitement antiviral. Des analgésiques comme le paracétamol peuvent continuer d'être mis à profit pour atténuer les symptômes tels que la fièvre ou les douleurs(26).

3. Traitement préventif des formes graves de la Covid-19 en ambulatoire PAXLOVID

Comme on l'a vu plus dans la partie 2.1.3, L'infection par le Sars-CoV-2 reste grave pour certains patients, susceptibles de développer des formes graves de la Covid-19.

Pour les patients immunodéprimés ou les patients au-delà de 65 ans présentant des facteurs de risques de développer des formes graves, il était important en officine de rester vigilant et de pouvoir proposer une réponse rapide.

En juin 2023 la HAS a publié un papier permettant d'accompagner les professionnels de santé dans la conduite à tenir pour le traitement de la Covid-19, en ambulatoire ou dans les établissements de santé(27).

En officine le traitement disponibles est le PAXLOVID®, un traitement antiviral, à administrer le plus précocement possible après le diagnostic de la Covid-19, chez un patient à risque de forme grave. En cas d'impossibilité d'utiliser le PAXLOVID®, il est possible d'utiliser le Remdesivir en deuxième intention, traitement disponible seulement en établissements hospitaliers.

Dans cette partie je n'aborderai que le traitement Paxlovid® qui est l'association de deux molécules le Nirmatrelvir et le Ritonavir.

Nous verrons dans cette « Partie 3. », le fonctionnement de ce médicament, l'intérêt de sa prescription et les précautions d'emplois pour sa délivrance en officine.

3.1. Histoire du Paxlovid en France

En complément de la campagne de vaccination et du renforcement des gestes barrières, la recherche française et internationale s'est mobilisée avec rapidité, pour apporter des solutions supplémentaires aux personnes les plus vulnérables.

- Accès précoce

Depuis le 1er juillet 2021, le dispositif d'accès précoce (AAP) offre une dérogation exceptionnelle qui permet la mise à disposition et la prise en charge financière d'un médicament avant l'obtention de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et avant que son prix ne soit fixé par le comité économique.

Ce dispositif vise à accélérer la disponibilité des médicaments innovants pour les patients. L'autorisation d'accès précoce peut être accordée à la demande du laboratoire fabricant pour un traitement dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques. Cette autorisation est envisagée pour les maladies graves, rares et invalidantes pour lesquelles aucun traitement approprié n'est disponible.

Sur les bases des données disponibles de l'étude clinique EPIC-HR, le Paxlovid® a obtenu le 20 janvier 2022 une autorisation d'accès précoce, et l'utilisation de ce médicament dans le cadre de cet accès précoce a débuté le 4 février 2022.

En parallèle le PAXLOVID® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe le 28 janvier 2022, il peut être prescrit dans le cadre de son AMM en France depuis le 6 mai 2022.

L'efficacité et la tolérance de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) ont été évaluées dans une étude de phase II/III (EPIC-HR), de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, contrôlée versus placebo, chez 3 100 patients adultes symptomatiques non hospitalisés pour lesquels un diagnostic d'infection à SARS-CoV2 a été confirmé en laboratoire. Le critère de jugement principal était le taux d'hospitalisation en raison de la COVID-19 ou de décès toutes causes à J28.

En ressort un effet bénéfique du PAXLOVID® sur la réduction du risque de progression vers une forme grave de la Covid-19 (hospitalisation liée à la Covid-19 ou décès à J28) de 87,8 % chez les patients ayant des symptômes \leq 5 jours.

Néanmoins des limites sont à apporter à cette étude notamment sur le choix des patients inclus avec relativement peu de sujets âgés, l'âge médian était de 46 ans.

3.1.1. Dispensation dans le cadre de L'AAP

La période de l'AAP du Paxlovid® a duré un peu plus de 4 mois. A partir du 3 février 2022 et jusqu'au 6 mai 2022, les médecins de villes et les pharmaciens d'officines ont pu prescrire et délivrer le médicament, en accord avec les obligations relatives au dispositif d'accès précoce.

Pendant cette période le prescripteur devait vérifier l'éligibilité du patient au traitement puis effectuer la demande d'accès précoce, qui permettait de générer une prescription avec un code barre unique. Le prescripteur devait entrer les données relatives aux patients sur la plateforme Web dédiée www.ap-paxlovid.com. Il était recommandé que le prescripteur, oriente le patient vers le circuit de dispensation le plus optimal, en prenant en compte le délai de 12h à 24h nécessaire pour la réception du traitement en pharmacie.

Ensuite la commande était passée par le pharmacien d'officine après présentation de l'ordonnance par le patient. Ainsi pour tenir compte des délais d'approvisionnement et respecter la prise du médicament dans les délais de 5 jours après l'apparition des symptômes, il était nécessaire que le patient se rende rapidement chez le pharmacien d'officine après la visite médicale (28).

Enfin le médecin prescripteur s'engageait à renseigner les données de suivi attendues précisées dans le protocole d'utilisation thérapeutique de l'AAP.

3.1.2. Synthèse de l'accès précoce

Entre le 21 janvier 2022 et le 6 mai 2022, 12120 fiches de demande d'accès au traitement ont été reçues dans le cadre de cet accès précoce (AP), entraînant 10520 (86,8%) prescriptions médicales de PAXLOVID et 1600 (13.2%) refus, principalement parce que les critères

d'inclusion n'étaient pas respectés. Parmi les 10520 prescriptions médicales générées, la dispensation de PAXLOVID a été documentée pour 4160 (39,5%) patients.

Une large majorité des patients (91.5%) avait au moins un facteur de risque de développer une forme grave de Covid-19 (maladies cardiaques 34.1%, immunodépression 39.2%, cancer actif 17.1%).

Près de quinze pourcents des patients (14.6%) avaient une insuffisance rénale modérée à l'inclusion, nécessitant adaptation des doses de la spécialité(29).

Les données de suivi ont été recueillies pour seulement 655 (6%) patients ayant effectué la visite de suivi téléphonique à J28.

Selon les données recueillies 38 (5.9%) patients ont été hospitalisés ou sont décès (29 hospitalisations et 15 décès, avec 6 patients qui ont eu les deux).

Les données de pharmacovigilance ont confirmé le profil de sécurité d'emploi du Paxlovid®. Les principaux effets indésirables recueillis étaient des dysgueusies et des troubles gastro-intestinaux.

Des cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés sans constituer un nouveau signalement, ces interactions étant attendues selon le RCP.

Quelques cas transitoires et non graves d'élévation de la pression artérielle, ont été notifiés au cours du suivi(29).

3.2. Association fixe Nirmatrelvir/Ritonavir

Le Paxlovid® est l'association de deux antiviraux, le Nirmatrelvir et le Ritonavir. C'est la seule molécule curative de la Covid-19 disponible en officine de ville. Elle est indiquée chez toutes les personnes adultes présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19.

- *Nirmatrelvir*

Le Nirmatrelvir est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase principale du Sars-Cov2 (Mpro aussi appelée 3CLpro), protéine à l'initiation de la réplication viral. Nous verrons plus en détails le fonctionnement de cette molécule dans les parties suivantes.

Du fait de sa forte métabolisation par le cytochrome 3A4 et de sa demi-vie faible, le Nirmatrelvir a été couplé au Ritonavir un puissant inhibiteur enzymatique du cytochrome 3A4, ce qui permet une augmentation de la biodisponibilité du Nirmatrelvir.

- *Ritonavir*

Le ritonavir est connu pour son indication en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement des patients infectés par le VIH. Le ritonavir autorisé en 1996 a été le premier inhibiteur de protéase dont l'efficacité face à la réplication du VIH a été prouvée. En effet c'est un inhibiteur peptidomimétique des protéases du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de types 1 et 2.

De nos jours, le ritonavir est associé à d'autres inhibiteurs de protéases comme potentialisateur pharmacologique du fait de son action inhibitrice sur la P-gp intestinal et sur le système oxydatif hépatique du CYP3A.

En premier lieux, il facilite l'absorption des inhibiteurs des protéases, en inhibant la glycoprotéine P (P-gP) intestinal. La P-gp est une protéine d'efflux, son rôle est de s'opposer à l'absorption intestinal de certains médicaments en les expulsant vers la lumière intestinale.

En présence de ritonavir, l'absorption intestinale des inhibiteurs des protéases est augmentée, ainsi que leur concentration maximale (Cmax).

Deuxièmement, il a un effet inhibiteur sur plusieurs cytochromes. Les cytochromes-P450 sont des complexes enzymatiques composés de nombreuses isoformes, qui se fixent aux médicaments pour les oxyder afin de les éliminer ou de les activer. La majorité des médicaments inhibiteurs des protéases sont métabolisés par l'isoforme 3A4 de ces cytochromes.

L'association de médicament substrats du CYP3A4 au Ritonavir entraîne une amélioration de leurs paramètres pharmacocinétiques, une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC), de la concentration maximale (Cmax) et de la demi-vie (t1/2) et donc une augmentation de la biodisponibilité globale.

Outre l'action inhibitrice sur le CYP3A4 et la Pg-P le ritonavir présente dans une moindre mesure la capacité d'inhiber le CYP2D6 et d'induire les enzymes CYP1A2, CYP2C9 et CYP219.

INTERACTOR RITONAVIR 200-400 MG/D	Induction or Inhibition potency with respect to each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	-0.79	-0.22	0.18	1.3	0.35

WARNING!
This interactor is a suicide inhibitor of CYP3A4. Inhibition vanishes gradually after the end of interactor administration. Return to basal CYP3A4 activity takes 8 days.

Figure 10 Potentiel inhibiteur ou inducteur du ritonavir sur les principaux Cytochromes, d'après l'application DDI-predictor.

La figure ci-dessus présente l'effet inhibiteur et inducteur du Ritonavir sur les différents cytochromes.

Dans le médicament Paxlovid, le ritonavir inhibe le métabolisme du nirmatrelvir médié par le CYP3A4 et la P-gp, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et de la demi-vie du nirmatrelvir. L'effet « booster » du ritonavir permet aussi une prise de médicament moins fréquente, avec une prise toutes les 12h pour le Paxlovid®.

En contrepartie de son effet « booster », le ritonavir est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses, qui devront être examinées avec soin avant la prescription d'association thérapeutiques contenant ce médicament.

3.2.1. Recherche et cible thérapeutique du Paxlovid

Le développement rapide de vaccins a été crucial dans la lutte contre la pandémie actuelle de COVID-19. Cependant, même avec une bonne couverture vaccinale certaines personnes restent vulnérables à la maladie. Après avoir séquencé l'intégralité du génome du Sars-CoV-2 en janvier 2020, le développement de traitements curatifs a donc été une priorité de certains laboratoires pharmaceutiques pour traiter les personnes les plus fragiles au COVID-19.

Plusieurs traitements du COVID-19 ont été proposés, notamment des médicaments immunomodulateurs, des anticorps monoclonaux et des médicaments antiviraux. Cependant, ces traitements ont présenté un ou plusieurs problèmes, faible efficacité, prix élevé, effets secondaires graves et/ou inefficacité contre certains variant, ce qui a entravé leur utilisation à grande échelle.

Une des pistes étudiées et à l'origine de la spécialité Paxlovid est la protéase (Mpro ou 3CL) du virus, une cible intéressante pour le développement d'inhibiteurs, en raison de son importance dans le cycle viral du SARS-CoV-2 et de sa haute conservation parmi les différents variants du coronavirus.

La traduction de l'ARN viral du SARS-CoV-2, une fois entré dans les cellules hôtes, conduit à la synthèse de deux polyprotéines, pp1a et pp1ab. La protéase principale du SRAS-CoV-2 (Mpro ou 3CL) clive les liaisons peptidiques de pp1a et pp1ab, catalysant la formation de protéines nécessaires à la construction du complexe de réplication/transcription dont le virus a besoin pour synthétiser de nouveaux ARN. La protéolyse a lieu dans plus de 11 sites de clivage. La séquence d'acides aminés que l'enzyme reconnaît comme site de clivage est (Leu-Gln) - (Ser/Ala/Gly), la liaison peptidique étant hydrolysée après Gln.

Le rôle vital de Mpro dans la reproduction du SRAS-CoV-2 et la libération de plusieurs de ses protéines, combiné au fait que sa structure et son mécanisme ait bien été étudiés, en font une cible intéressante pour bloquer la réplication du virus(30).

De plus, la conservation élevée de la protéase Mpro parmi les coronavirus, ainsi que sa faible mutation, semblent montrer que le développement d'inhibiteurs de Mpro peut être efficace contre les différents variants présents et futures du SRAS-CoV-2(31).

3.2.2. Chimie thérapeutique

L'enzyme Mpro est une cystéine protéase qui hydrolyse les liaisons peptidiques, elle appartient à la catégorie des hydrolases. La forme active de l'enzyme est un homodimère, la structure du monomère s'articule en une chaîne polypeptidique longue de 306 résidus, qui peut être divisée en trois domaines. L'enzyme est active uniquement en tant que dimère, l'extrémité NH-2 de chaque monomère interagit avec le résidu Glu166 de l'autre monomère et contribue à la formation du sous-site S1, le site actif. Sur son site actif, l'enzyme possède une dyade catalytique cystéine-histidine (Cys145-His41).

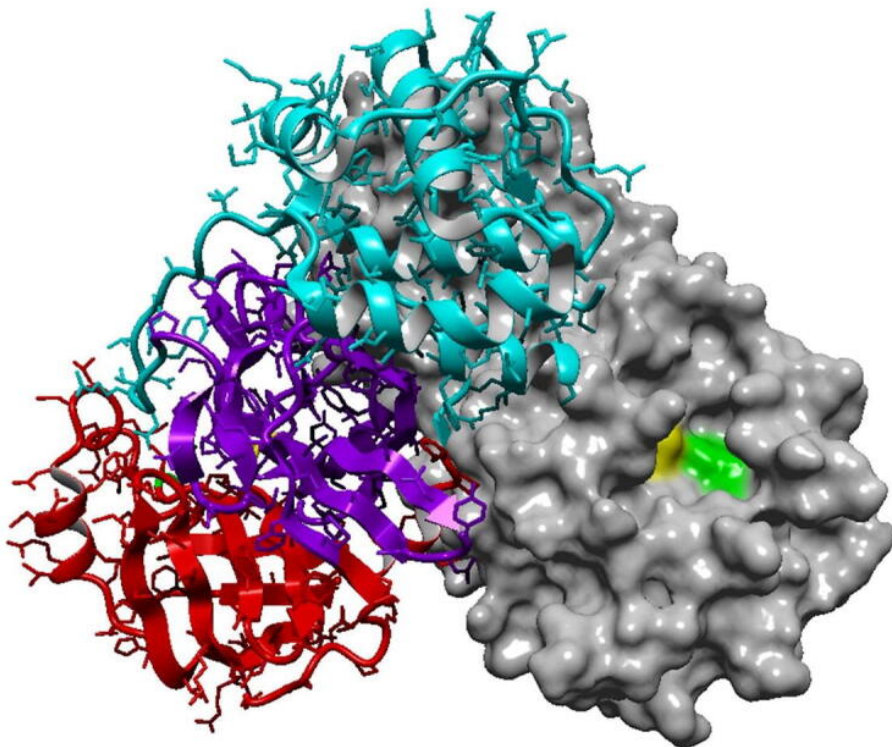


Figure 11 : SARS-CoV-2 M pro sous forme active homodimère. Le monomère de droite est représenté par sa structure quaternaire tandis que le monomère de gauche est représenté par sa structure secondaire. Le domaine I est en rouge, le domaine II en violet et le domaine III en cyan. Les résidus catalytiques His41 et Cys145 sont surlignés respectivement en jaune et vert(30).

Le mécanisme catalytique de l'enzyme est basé sur une réaction d'addition nucléophile. Le clivage de la liaison peptidique est initié par un transfert de protons du groupe thiol de Cys145 vers l'imidazole de His41, il se forme alors sur Cys145 un groupement nucléophile hautement

capable d'attaquer la protéine. Le résidu Cys145 attaque la partie carbonyle de la liaison peptidique, formant un intermédiaire thiohémicétal, tandis que le His41 protoné attaque l'atome N de la liaison peptidique, créant l'intermédiaire complexe acyl-enzyme. Une chaîne polypeptidique est libérée comme premier produit de la réaction. Ensuite, une molécule d'eau active attaque l'atome de carbone du groupement carbonyle du résidu Gln, tandis que His41 est reprotoné. Enfin, Cys145 est libéré lorsque la liaison covalente avec le peptide est rompue.

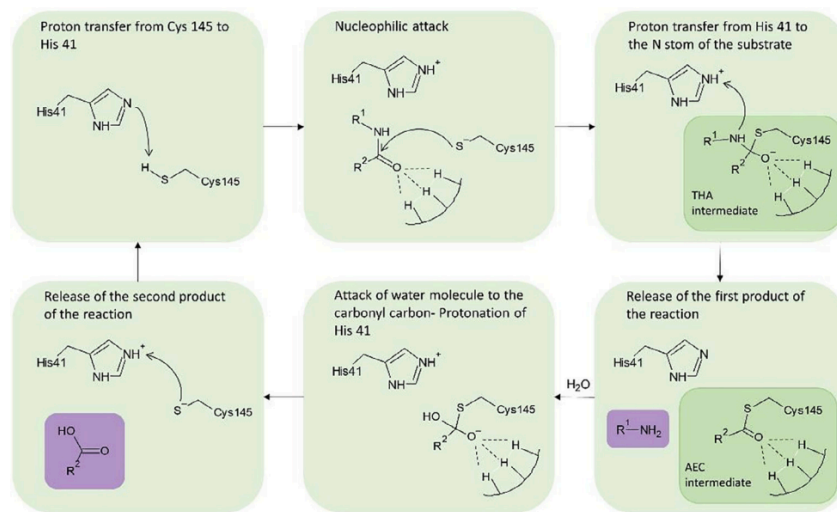
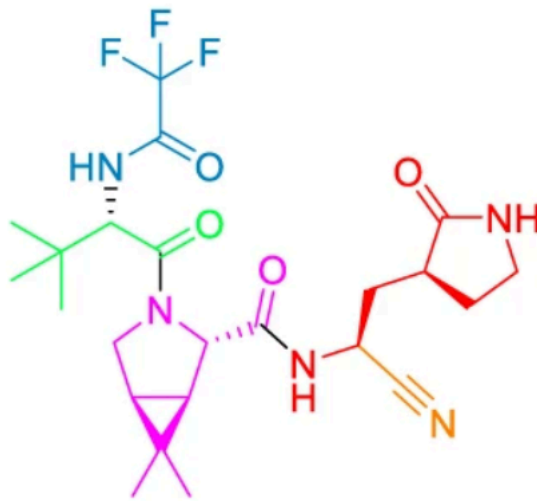


Figure 12 : Mécanisme catalytique de la protéase Mpro du Sars-Cov2(30).

A l'aide des connaissances du mécanisme d'action de Mpro et de l'identification de son site catalytique, plusieurs recherches ont été menées pour trouver des inhibiteurs enzymatiques de cette protéase. Parmi eux, nous nous intéresserons à l'inhibiteur covalent de Mpro PF-07321332 (Nirmatrelvir), et son mécanisme d'action inhibiteur.



Nirmatrelvir (3)

Figure 13 – Structure chimique du médicament Nirmatrelvir(32).

La molécule Nirmatrelvir est le résultat, d'un assemblage de 5 groupements permettant à la fois une activité inhibitrice du site catalytique de Mpro mais aussi permettant à la molécule d'avoir une biodisponibilité augmentée.

Le groupe P1 est représenté en rouge, P2 en orange, P3 en rose, P4 en vert et P5 en bleu. Le nom chimique de la molécule est (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-cyano-2-((3S)-2 oxopyrrolidin-3-yl)éthyl)-3-((2S)-3,3-diméthyl-2-(2,2,2-trifluoroacétamido)butanoyl) 6,6-diméthyl-3azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide].

○ **Groupement P1**

Une caractéristique commune à de nombreux inhibiteurs covalents est la présence d'un groupe γ-lactame appelé aussi groupement pyrrolidone (P1). Les groupes carbonyle et –NH du cycle lactame permettent la formation de liaisons hydrogène dans le sous-site S1 de la protéase, contribuant ainsi au renforcement de la liaison de l'inhibiteur.

La protéase Mpro a une préférence stricte pour le substrat glutamine en position P1. En tant que telle, la glutamine devient un choix évident pour le substituant P1 de l'inhibiteur Mpro. Cependant, le problème avec la glutamine est que l'amide de la chaîne latérale peut réagir avec le groupement en P2 pour former le produit cyclisé. Pour contourner ce problème, le

groupement γ -lactame a été introduit comme un mimétique de la chaîne latérale de la glutamine(32).

- **Groupement P2**

Le groupement Nitrile aussi appelée ogive nitrile assure la liaison covalente avec le soufre de la Cys145, ainsi il empêche la liaison du groupement thiol au site de clivage protéique.

Le carbone du groupement nitrile est très électrophile, le groupement thiol de la Cys145 va venir si lier de façon covalente par le mécanisme d'addition nucléophile vu précédemment.

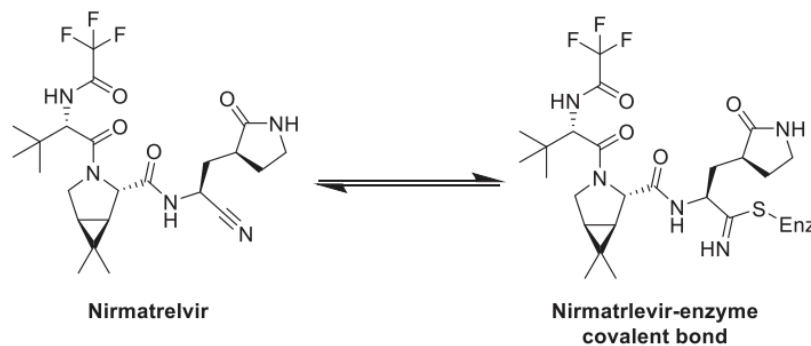


Figure 14 : Action mécanique du médicament Nirmatrelvir (32).

- **Groupement P3/P4/P5**

Les groupements P3, P4 et P5 sont présents pour créer les liaisons non covalentes, hydrogène et hydrophobes au sein du site catalytique de Mpro et ainsi améliorer la liaison du Nirmatrelvir au sein du site actif.

Le Nirmatrelvir est un inhibiteur de Mpro de seconde génération, en effet les inhibiteurs de cette protéase avaient déjà été étudiés lors de la pandémie de SARS-CoV fin 2002, les changements apportés à sa structure en font une molécule avec une meilleure sélectivité pour Mpro. Sa structure et son association avec le ritonavir ont aussi grandement amélioré sa biodisponibilité, ce qui permet sa prise orale.

3.2.3. Indication

Le Paxlovid est indiqué dans le traitement de la maladie à COVID-19 chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19(33).

En outre le patient devra avoir un âge supérieur ou égal à 18 ans, un test Sars-CoV-2 positif et une apparition des premiers symptômes attribuables à la maladie depuis moins de cinq jours.

En raison d'un risque d'interactions médicamenteuses élevé dû à l'association du nirmatrelvir au ritonavir, le prescripteur ainsi que le pharmacien devront évaluer l'entièreté du traitement médicamenteux du patient afin d'assurer une délivrance sûre de la spécialité.

Pour autant le risque d'interactions ne doit pas constituer un frein à l'utilisation du Nirmatrelvir/Ritonavir.

A l'exception de quelques situations particulières ou la co-prescription est impossible, il est possible soit : de maintenir le traitement du patient, de l'interrompre pendant la durée du traitement antiviral, ou d'adapter les posologies des médicaments. Dans le cas d'adaptation des traitement la communication entre les différents professionnels de santé doit être facilité dans l'intérêt du patient(34).

- Posologie

La spécialité Paxlovid®, est disponible sous la forme de comprimés pelliculés, de couleur différente, un comprimé rose contient 150 mg de nirmatrelvir et un comprimé blanc contient 100 mg de ritonavir.

La posologie recommandée est de 300 mg de nirmatrelvir (deux comprimés roses) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé blanc), pris ensemble par voie orale, avec ou sans nourriture, toutes les 12 heures pendant 5 jours.

Paxlovid doit être administré dès que possible après avoir établi le diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

- Population particulière

Insuffisance rénale

Des adaptations de posologie seront à prévoir pour les patients insuffisants rénaux sévères à modérés.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 60 ml/min), la dose de Paxlovid® doit être réduite de moitié pour le nirmatrelvir, en administrant 150 mg de nirmatrelvir et 100 mg de ritonavir, toutes les 12 heures pendant 5 jours.

Le Paxlovid® ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min), une insuffisance rénale terminale (IRT) ou les patients en hémodialyse(33).

Par rapport aux témoins sains sans insuffisance rénale, la Cmax et l'ASC du nirmatrelvir chez les patients présentant une insuffisance rénale légère étaient respectivement 30 % et 24 % plus élevées, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, 38 % et 87 % plus élevées, et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, 48 % et 204 % plus élevées(33).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de Paxlovid n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Paxlovid n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), du fait du manque d'étude sur cette population.

3.2.4. Pharmacodynamique

Comme, nous l'avons vu dans la partie 3.2, le PAXLOVID® est une association de deux antiviraux, un inhibiteur de la protéase Mpro le nirmatrelvir associé au ritonavir un antiprotéase.

Le nirmatrelvir est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro). L'inhibition de la protéase 3CL rend la protéine incapable de traiter les précurseurs polyprotéiques, ce qui conduit à une inhibition de la réplication virale.

Le ritonavir dans cette spécialité est utilisé pour son effet « booster », il inhibe le métabolisme du nirmatrelvir médié par le CYP3A, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du nirmatrelvir.

3.2.5. Paramètres Pharmacocinétique

- Absorption

Après l'administration par voie orale du nirmatrelvir (en association avec le ritonavir), le pic de concentration sanguine est obtenu après 3h et la biodisponibilité n'a à ce jour pas été calculée, elle semble faible, ce qui implique son association à un potentialisateur pharmacologique.

Après administration orale du ritonavir seul, le pic de concentration sanguine est obtenu après 3 à 4h et la biodisponibilité est de 60 à 75%(35).

L'administration d'un repas riche en graisses a augmenté l'exposition au nirmatrelvir (augmentation d'environ 61 % de la Cmax) par rapport aux conditions de jeûne après l'administration de 300 mg de nirmatrelvir et 100 mg de ritonavir en comprimés(33).

- Distribution

A ce jour le volume moyen de distribution du nirmatrelvir n'est pas connu.

Respectivement 69% et 99% du nirmatrelvir et du ritonavir sont sous forme liée aux lipoprotéines plasmatiques.

- Biotransformation

Les études in vitro ayant porté sur l'administration du nirmatrelvir sans l'administration concomitante de ritonavir indiquent que le nirmatrelvir est principalement métabolisé par la CYP3A4. Le nirmatrelvir n'est ni un inducteur ni un substrat des autres isoenzymes du cytochrome P450. L'administration du nirmatrelvir en concomitance avec le ritonavir inhibe le métabolisme du nirmatrelvir(33).

Le ritonavir est largement métabolisé par le système cytochrome P450 hépatique, essentiellement par l'isoenzyme CYP3A4 et, à un degré moindre, par le CYP2D6.

- Élimination

La principale voie d'élimination du nirmatrelvir lorsqu'il est administré avec le ritonavir est l'excrétion rénale du médicament sous forme inchangée. Environ 49,6% de la dose administrée du nirmatrelvir 300 mg ont été retrouvés dans l'urine et 35,3% dans les fèces(33).

Les études menées chez l'Homme avec du ritonavir radiomarqué ont démontré que l'élimination du ritonavir se faisait principalement par le système hépatobiliaire, environ 86 % du radiomarquage ont été retrouvés dans les selles, dont une partie devrait être du ritonavir non absorbé(33).

	Nirmatrelvir (administré avec le ritonavir)	Ritonavir
Tmax (h)	3,00 ^a .	3 – 4
Biodisponibilité (%)	-	60 – 75
Volume de distribution (L/kg)	-	0,3-0,6
T ½ vie (h)	6,05 ^a .	6,15

Figure 15 – Paramètres pharmacocinétiques du nirmatrelvir et du ritonavir chez des sujets en santé

a. Données recueillies après l'administration d'une dose unique de 300 mg de nirmatrelvir (2 comprimés dosés à 150 mg) et de 100 mg de ritonavir (1 comprimé) à des sujets en santé

3.2.6. Contre-indication

En dehors de l'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients, le Paxlovid® est contre-indiqué chez les personnes atteintes d'une insuffisance hépatique sévère ou d'une insuffisance rénale sévère.

Du fait de la présence du ritonavir les contre-indications médicamenteuses du Paxlovid®, sont très nombreuses :

- Les médicaments dont la métabolisation dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves et/ou qui engagent le pronostic vital.
- Les médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques significativement réduites de nirmatrelvir/ritonavir peuvent être associées à un risque de perte d'efficacité de la spécialité.

Le traitement par Paxlovid ne peut pas être débuté immédiatement après l'arrêt des inducteurs du CYP3A4 en raison de la disparition retardée de leur effet inducteur sur le CYP3A4.

3.2.7. Interaction médicamenteuse

Le ritonavir est un médicament à l'origine d'interactions médicamenteuses nombreuses.

Lors de l'instauration d'un traitement par Nirmatrelvir/Paxlovid, une attention particulière doit être portée à ce risque.

A l'exception de quelques situations particulières où la co-prescription est impossible, il est possible soit : de maintenir le traitement du patient, de l'interrompre pendant la durée du traitement antiviral, ou d'adapter les posologies des médicaments co-prescrits avec le Nirmatrelvir/Ritonavir.

Les conduites à tenir dans le cadre de l'association de médicaments au Nirmatrelvir/Ritonavir sont présentées dans le tableau ci-dessous. L'absence de mention d'un médicament dans le tableau ne signifie pas l'absence d'interaction médicamenteuse.

Le tableau reprend La RCP du Paxlovid et l'avis d'expert, afin de mettre à disposition aux professionnels de santé, de façon synthétique, la plupart des interactions médicamenteuses et les actions à entreprendre par les professionnels de santé afin de ne pas mettre en danger le patient.

Une approche pluridisciplinaire impliquant des médecins, des spécialistes en pharmacologie clinique et les pharmaciens doit être envisagée pour prescrire et délivrer au mieux le PAXLOVID® en tenant compte des différentes interactions possibles.

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaire
Antiagrégants			
Aspirine	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Prasugrel	Diminution AUC 45% mais vraisemblable conservation de l'effet clinique	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines : un avis cardiologique spécialisé doit être pris
Clopidogrel	Diminution de l'activité antiagrégant mais vraisemblable conservation de l'effet clinique	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines : un avis cardiologique spécialisé doit être pris
Ticagrélor	Augmentation de l'exposition avec risque de saignement	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament	
Anticoagulants			
Acenocoumarol, Warfarine	Amplitude de l'effet faible	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	L'induction du CYP1A2 et du CYP2C9 par le ritonavir entraîne une diminution des taux de R-warfarine, La diminution des taux de R-warfarine peut entraîner une réduction de l'anticoagulation, il est donc recommandé de surveiller l'INR afin d'adapter s'il est nécessaire la posologie de la warfarine.
Apixaban	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban avec majoration du risque de saignement	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) : en cas de nécessité de maintien d'une anticoagulation une réévaluation de l'association avec le Paxlovid doit être menée entre clinicien et pharmacologue.	
Dabigatran	Augmentation de 94% de l'exposition au dabigatran lors de l'association au nirmatrelvir/ritonavir	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) : en cas de nécessité de maintien d'une anticoagulation une réévaluation de l'association avec le Paxlovid doit être menée entre clinicien et pharmacologue.	
Rivaroxaban	Augmentation des concentrations plasmatiques du rivaroxaban par l'inhibiteur (augmentation AUC et Cmax de 153% et 53%) avec majoration du risque de saignement.	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) : en cas de nécessité de maintien d'une anticoagulation une réévaluation de l'association avec le Paxlovid doit être menée entre clinicien et pharmacologue.	
Médicaments de l'angor et de l'insuffisance cardiaque			
Ivabradine, Eplérénone	Augmentation des concentration plasmatique	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	Risque de troubles du rythme cardiaque
Ranolazine	Augmentation importante de l'exposition de la ranolazine	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Antiarythmiques			

Dronédarone, Propafénone, Quinidine	Risque de troubles du rythme cardiaque	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Amiodarone, Flecainide	Risque de troubles du rythme cardiaque	Paxlovid possible mais uniquement avec avis spécialisé concerté entre clinicien et pharmacologue	Augmentation des risques d'arythmies
Digoxine	Amplitude d'interaction de 30 à 80%	Paxlovid possible mais uniquement avec avis spécialisé concerté entre clinicien et pharmacologue et suivi thérapeutique pharmacologique de la digoxine	Surveiller les taux de digoxine si possible ainsi que la sécurité et l'efficacité de la digoxine.
Antihypertenseurs			
IEC/ARA2/Diurétiques	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Inhibiteurs calciques - sauf Lercanidipine, Verapamil, Diltiazem, Amlodipine	Selon le substrat	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Lercanidipine, Verapamil, Diltiazem, Amlodipine		Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé	
Béta-bloquants -(Atenolol, Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol - sauf Bisoprolol)	L'amplitude attendue est faible pour : Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol ainsi que pour Aténolol (élimination rénale)	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Bisoprolol		Paxlovid possible mais uniquement avec avis spécialisé concerté entre clinicien et pharmacologue	
Aliskirene	Risque d'augmentation des concentrations de l'antihypertenseur	Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé	
Finerenone	Augmentation importante de l'exposition et risque d'hyperkaliémie	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Hypolipémiants			
Inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase (Atorvastatine, Fluvastatine, Pravastatine, Rosuvastatine, Simvastatine)	Très important pour la simvastatine	Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé ou adaptation des posologies.	Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui dépendent fortement du métabolisme par le CYP3A, comme la lovastatine et la simvastatine, devraient avoir des concentrations plasmatiques nettement plus élevées lorsqu'ils sont co-administrés avec le ritonavir, pouvant prédisposer les patients à des myopathies, notamment des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec le ritonavir est contre-indiquée. L'atorvastatine est moins dépendante du CYP3A pour le métabolisme. L'élimination de la rosuvastatine ne dépend pas du CYP3A, mais une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine a été rapportée en cas de coadministration de ritonavir. En cas d'utilisation avec le ritonavir, les doses les plus faibles possibles d'atorvastatine ou de rosuvastatine doivent être administrées.

			Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine ne dépend pas du CYP3A, et aucune interaction n'est attendue avec le ritonavir. La pravastatine peut être utilisée comme alternative si nécessaire.
Lomitapide	Augmentation de l'exposition d'un facteur 27 avec les inhibiteurs puissants	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Antidiabétiques			
Glibenclamide	Possible augmentation de l'exposition	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Une surveillance rapprochée de la glycémie par automesure est indispensable
Glipizide	Faible diminution de l'exposition possible.	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Une surveillance rapprochée de la glycémie par automesure est indispensable
Gliclazide	Diminution importante de l'exposition attendue. Effet sur la glycémie documentée chez l'animal	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Une surveillance rapprochée de la glycémie par automesure est indispensable
Glimépiride	Faible diminution de l'exposition possible.	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Une surveillance rapprochée de la glycémie par automesure est indispensable
Sitagliptine	Faible augmentation de l'exposition possible.	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Vildagliptine		Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Saxagliptine	Possible augmentation de l'exposition	Utiliser la posologie la plus faible possible. Si dose > 2,5mg, surveiller la glycémie et adapter le traitement.	
Repaglinide	Possible augmentation de l'exposition	Risque d'hypoglycémie. Le traitement peut néanmoins être maintenu mais sous stricte surveillance glycémique avec adaptation de posologie.	
Dapagliflozine		Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Empagliflozine		Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Metformine		Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Acarbose		Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Exenatide		Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Liraglutide		Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Dulaglutide		Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	

Semaglutide		Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Insulines et analogues		Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Antipsychotiques			
Clozapine	Possible augmentation de l'exposition	Paxlovid possible mais uniquement avec avis spécialisé concerté entre clinicien et pharmacologue	Risque d'allongement du QTc
Quétiapine	Augmentation de l'exposition d'un facteur 6,5	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Antidépresseurs			
ISRS/IRSNa/Mirtazapine/Mianserine	Variation de l'exposition de 10 à 50% selon les molécules non cliniquement pertinente	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Tricycliques/IMAO		Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Anxiolytiques et apparentés			
Midazolam oral, Diazepam, Clorazepate, Estazolam	Augmentation de l'exposition d'un facteur 10 à 25, risque de dépression respiratoire	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Alprazolam	Augmentation de l'exposition d'un facteur 2 à 3, risque de dépression respiratoire	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Zolpidem, Zopiclone	Faible amplitude attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Médicaments anticonvulsivants			
Carbamazépine	Risque d'échec du traitement antiviral	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP). Utilisation impossible du Paxlovid même à distance de l'arrêt de l'antiépileptique (<3 semaines).	
Phénobarbital	Risque d'échec du traitement antiviral	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP). Utilisation impossible du Paxlovid même à distance de l'arrêt de l'antiépileptique (<3 semaines).	
Phénytoïne	Risque d'échec du traitement antiviral	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP). Utilisation impossible du Paxlovid même à distance de l'arrêt de l'antiépileptique (<3 semaines).	
Primidone	Risque d'échec du traitement antiviral	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP). Utilisation impossible du Paxlovid même à distance de l'arrêt de l'antiépileptique (<3 semaines).	
Valproate	Faible amplitude attendue sur la durée du traitement antiviral	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Lamotrigine	Risque de diminution des	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du	

	concentrations de lamotrigine mais faible amplitude attendue sur la durée du traitement antiviral	spécialiste d'organe et du pharmacologue	
Levetiracétam	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Clonazepam	Possible augmentation de l'exposition avec possible risque de dépression respiratoire	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP).	
Immunosuppresseurs			
Tacrolimus	Augmentation de l'exposition au tacrolimus en moyenne d'un facteur 40	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	<i>Pour les patients à faible risque immunologique</i> : Initiation du Paxlovid 12h après la dernière prise de tacrolimus et suspension du tacrolimus. La reprise se fera à J8 (le 3ème jour après la fin du traitement antiviral) à 50% de la dose journalière usuelle puis 100% dès J9. <i>Alternative pour les patients à fort risque immunologique</i> : Administrer 1/8ème de la dose journalière (DJ) en tacrolimus le 1er jour du traitement par Paxlovid puis suspension du tacrolimus et la reprise se fera à J8 (le 3ème jour après la fin du traitement antiviral) à 50% de la dose journalière usuelle puis 100% dès J9. Dans tous les cas un suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus est indispensable tous les deux à trois jours pendant et à l'issue du traitement par Paxlovid.
Ciclosporine	Augmentation de l'exposition à la ciclosporine en moyenne d'un facteur 8	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	J1-J8 administrer 1/5ème de la dose totale journalière de ciclosporine, le matin. <i>Ex : pour un patient traité par 100 mg matin et soir, administrer 40 mg le matin chaque jour.</i> J9 : reprendre la ciclosporine à sa posologie initiale. Dans tous les cas un suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine est indispensable tous les deux à trois jours pendant et à l'issue du traitement par Paxlovid.
Everolimus	Augmentation de l'exposition à l'everolimus en moyenne d'un facteur 15	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	Administrer 1/8ème de la dose totale journalière d'évérolimus et de sirolimus toutes les 48h (J1-J3-J5-J7) durant et après le traitement par nirmatrelvir/ritonavir. <i>Ex : pour un patient traité par 1 mg matin et soir, administrer 0,25 mg toutes les 48h..</i> J9 : reprendre l'évérolimus à sa posologie initiale. Dans tous les cas un suivi thérapeutique pharmacologique de l'évérolimus est indispensable tous les deux à trois jours pendant et à l'issue du traitement par Paxlovid.

Sirolimus	Augmentation de l'exposition au sirolimus en moyenne d'un facteur 11	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	Administer 1/8ème de la dose totale journalière d'évérolimus et de sirolimus toutes les 48h (J1-J3-J5-J7) durant et après le traitement par nirmatrelvir/ritonavir. <i>Ex : pour un patient traité par 4 mg par jour, administrer 0,5 mg toutes les 48h.</i> J9 : reprendre le sirolimus à sa posologie initiale. Dans tous les cas un suivi thérapeutique pharmacologique du sirolimus est indispensable tous les deux à trois jours pendant et à l'issue du traitement par Paxlovid.
Acide Mycophénolique (sel sodique ou mycophénolate)	Diminution de l'exposition en acide mycophénolique: Amplitude d'effet faible	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	Si le traitement par acide mycophénolique est nécessaire, le maintien de la posologie de l'immunosuppresseur est possible.
Prednisone	Augmentation de l'exposition à la prednisone : faible amplitude d'effet attendue	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	Le maintien de la posologie de l'immunosuppresseur est possible. Au besoin, une adaptation de la posologie avec réduction d'un tiers de la DJ de la prednisone peut être proposée.
Médicaments anticancéreux			
Médicaments cytotoxiques	Selon la voie métabolique : potentiellement important pour certains substrats forts : Vincristine, Vinblastine : risque de neutropénie et de neurotoxicité	Paxlovid autorisé si arrêt du médicament, Les cures de chimiothérapies devraient être décalées à l'issue du traitement antiviral a fortiori dans le cadre d'un épisode infectieux en cours	
Médicaments de thérapies ciblées orales suivants : Abemaciclib, Axitinib, Bosutinib, Cobimetinib, Crizotinib, Encorafenib, Erlotinib, Gefitinib, Ibrutinib, Nilotinib, Olaparib, Palbociclib, Pazopanib, Sunitinib...)	Augmentation de l'exposition qui peut être importante selon le caractère substrat des médicaments	Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé	La prise d'un avis spécialisé auprès de l'oncologue et du pharmacologue peut permettre une adaptation du traitement de manière sûre dans certaines situations durant la période de traitement antiviral.
Venetoclax	Risque de syndrome de lyse tumorale	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Afatinib, Alectinib, Binimétinib, Cabozantinib, Imatinib, Osimertinib, Sorafenib, Trametinib	Augmentation de l'exposition de 26 à 40%	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Tamoxifène	Faible amplitude attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Apalutamide	Risque de perte de réponse antivirale	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	Les concentrations sériques d'apalutamide peuvent être augmentées en cas de co-administration avec le ritonavir, ce qui peut entraîner des événements indésirables graves, notamment des convulsions.
Enzalutamide	Risque de perte de réponse antivirale	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Médicaments de pneumologie			
Béta-2 mimétique inhalés	Augmentation d'exposition attendue mais effet clinique modeste	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Corticoïdes inhalés	Augmentation d'exposition attendue mais effet clinique modeste	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	

Sildénafil, Tadalafil, Vardenafil, Avanafil	Augmentation de l'exposition	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Bosentan	Augmentation de l'exposition d'un facteur 5 à l'équilibre	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts).	
Antalgiques et anti-inflammatoires non opiacés			
Aspirine, Paracétamol, Ibuprofène, Diclofenac, Naproxène, Ketoprofène	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Colchicine	Risque toxique en cas d'accumulation	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Antalgiques opiacés			
Codéine, Tramadol	Interactions de faible amplitude attendues	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Buprénorphine	Augmentation de l'exposition de l'ordre de 60%	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	L'augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine et de son métabolite actif n'a pas entraîné de modifications pharmacodynamiques cliniquement significatives dans une population de patients tolérants aux opioïdes. L'adaptation de la dose de buprénorphine peut donc ne pas être nécessaire lorsque les deux médicaments sont administrés ensemble.
Fentanyl	Possible augmentation de l'exposition en quelques jours avec signes de surexposition chez les patients et risque de dépression respiratoire	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	Si l'utilisation concomitante avec Paxlovid est nécessaire, envisager une réduction de la posologie de ces analgésiques narcotiques et de surveiller étroitement les effets thérapeutiques et les effets indésirables (notamment la dépression respiratoire).
Méthadone	Possible diminution de l'exposition en méthadone	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Morphine	Les taux de morphine peuvent être diminués en raison de l'induction de la glucuronidation par le ritonavir	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)	Si l'utilisation concomitante avec Paxlovid est nécessaire, envisager une réduction de la posologie de ces analgésiques narcotiques et de surveiller étroitement les effets thérapeutiques et les effets indésirables (notamment la dépression respiratoire).
Antibactériens			
Aminosides	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Bêta-lactamines	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Fluoroquinolones	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	

Fosfomycine	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Glycopeptides	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Oxazolidinones	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Polymyxines	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Sulfamides	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Tetracyclines	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Macrolides - sauf Erythromycine	Augmentation attendue des concentrations de certains macrolides (clarithromycine)	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Chez les patients à risque d'allongement du QTc, un monitoring de l'ECG est recommandé
Erythromycine	Augmentation possible de l'exposition à l'erythromycine et troubles du rythme	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Acide Fusidique	Augmentation de l'exposition à l'acide fusidique et de la fréquence des effets indésirables	Paxlovid possible mais uniquement avec avis spécialisé concerté entre clinicien et pharmacologue	
Antituberculeux			
Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Rifampicine, rifapentine	Forte diminution des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir attendue	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP). Utilisation impossible du Paxlovid même à distance de l'arrêt de la rifampicine (<3 semaines)	
Rifabutine	Possible baisse des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir. Augmentation de l'exposition en rifabutine en moyenne d'un facteur 4	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Antifongiques			
Echinocandines	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Fluconazole, Isavuconazole, Itraconazole, Posaconazole	Augmentation modérée de l'exposition au Nirmatrelvir/Ritonavir (39% avec l'itraconazole)	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Voriconazole	Diminution de l'exposition au voriconazole de 39%. Légère augmentation des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir attendue.	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Antirétroviraux			

Inhibiteurs de protéases bostées (Darunavir/r, Atazanavir/r, Lopinavir/r)	Augmentation de l'exposition des inhibiteurs de protéase	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Monitoring des événements indésirables (gastro-intestinaux pour le ritonavir)
Inhibiteurs d'intégrase (Raltégravir, Dolutégravir, Bictégravir, Cabotégravir)	Faible amplitude d'interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Névirapine, Efavirenz, Etravirine	Baisse des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir possible. Une modification de la pharmacocinétique du substrat n'est pas attendue	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Doravirine	Augmentation de l'exposition à la doravirine en moyenne d'un facteur 3,5	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Rilpivirine	Impact vraisemblablement modéré mais risque possible d'allongement du Qtc	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Chez les patients à risque d'allongement du QTc, un monitoring de l'ECG est recommandé
Maraviroc	Augmentation de l'exposition du maraviroc	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Tenofovir	Augmentation de l'exposition au tenofovir attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (Abacavir, Emtricitabine, Lamivudine)	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Anti-VHC			
Sofosbuvir/ Velpatasvir		Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Glécaprévir/Pibrentasvir	Forte augmentation de l'exposition à au glécaprévir/pibrentasvir attendue. Elévation des enzymes hépatiques associée au surdosage de glécaprévir	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Voxaliprevir	Augmentation de l'exposition du voxaliprevir attendue, possible élévation des enzymes hépatiques	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Anti-herpes; Anti-CMV			
Aciclovir/valaciclovir	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Ganciclovir/valganciclovir	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Médicaments de l'hypertrophie de la prostate			
Alfuzosine	Risque d'hypotension orthostatique	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	Il est conseillé d'arrêter ces médicaments durant le temps du traitement par Paxlovid.
Silodosine	Risque d'hypotension orthostatique	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	Il est conseillé d'arrêter ces médicaments durant le temps du traitement par Paxlovid.
Tamsulosine	Risque d'hypotension orthostatique	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	Il est conseillé d'arrêter ces médicaments durant le temps du traitement par Paxlovid.
Autres médicaments			

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

Figure 16 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions (34).

3.2.8. Effet Indésirable

Les principaux effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du Paxlovid® sont des troubles digestifs fréquents (diarrhées, nausées, vomissements, altération du goût, douleurs abdominales), des maux de tête, une augmentation de la pression artérielle, des douleurs musculaires, des éruptions cutanées et réaction allergique.

4. Étude de cas : Questionnaire médecins

4.1. Retour d'expérience sur les prescriptions du Paxlovid® par les médecins

Dans le cadre de ce travail nous nous sommes intéressés à la prescription de PAXLOVID® par les médecins généralistes.

Pour se faire nous avons contacté, les CPTS de la région Occitanie ainsi que plusieurs médecins de la région Occitanie et Provence Côte d'Azur. Au total 33 médecins ont répondu à ce questionnaire.

Comme nous avons vu dans la partie précédente, le PAXLOVID® est un médicament dont la délivrance impose une grande vigilance en rapport à son métabolisme d'élimination.

L'intérêt pour nous était double, d'une part nous souhaitions faire ressortir, s'il y en a eu, les difficultés rencontrées par les médecins généralistes en termes de prescription et d'adaptation de traitements pour cette spécialité.

D'autre part nous voulions identifier le niveau d'intervention du pharmacien dans ce parcours de prescription.

Le nombre limite de réponses ne nous permet pas d'extrapoler ces résultats à la population générale, néanmoins elle offre un aperçu des pratiques actuelles et des tendances de prescription des professionnels de santé que nous avons pu interroger.

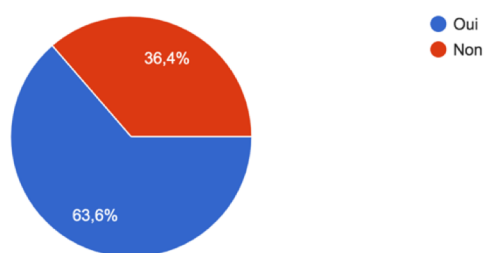
Pour cette étude de cas nous avons travaillé avec les médecins de la Maison de Santé Pluriprofessionnelle (MSP) Labastide Saint Sernin, médecins également coordinateurs en EHPAD (Établissement d'hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes), FAM (Foyers d'Accueils Médicalisés), ou MAS (Maison d'Accueil Médicalisés).

Dix questions ont été posées à ces médecins, interrogeant sur le nombre de prescriptions, les interventions dans des structures d'hébergement et de soins, la connaissance de la spécialité PAXLOVID®, les adaptations s'il y en a eu des traitements des patients et les interventions pharmaceutiques.

- **Nombre de prescription**

Les deux premières questions se concentrent sur la fréquence de prescription du médicament PAXLOVID®.

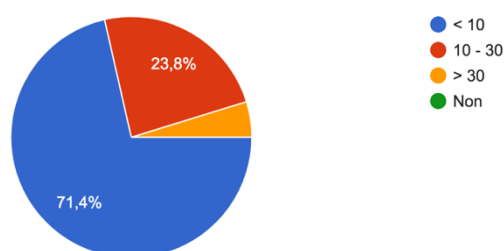
1. Avez-vous déjà prescrit le médicament PAXLOVID® pour prévenir les formes graves de la Covid-19 ?
33 réponses



Le premier graphique nous indique le pourcentage de médecins généralistes ayant déjà prescrit du PAXLOVID®, on voit que plus de la moitié (63,6 %) des médecins interrogés ont prescrit au moins une fois cette spécialité tandis que 36,4% ne l'ont pas fait.

La suite des questions s'adressait uniquement aux médecins ayant prescrit le PAXLOVID®.

2. Pouvez-vous estimer le nombre de prescriptions réalisées pour cette spécialité ?
21 réponses



Le deuxième graphique présente le nombre de prescriptions de PAXLOVID® effectuées. Il montre que 71,4% des médecins ont réalisé moins de 10 prescriptions, 23,8% ont effectué entre 10 et 30 prescriptions, et 4,8% ont prescrit le médicament plus de 30 fois.

La majorité des médecins interrogés ont prescrit du PAXLOVID®. Nous pouvons estimer que le nombre de prescription semble supérieur aux tendances nationales où malgré l'efficacité

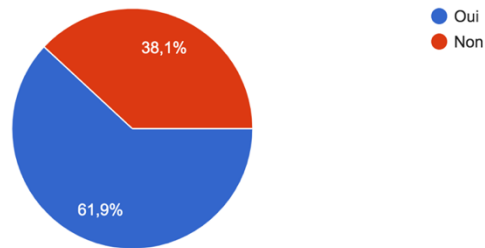
démontrée du médicament, son utilisation est encore faible (36). Cela peut être dû à plusieurs facteurs : les démarches pour obtenir le médicament lors de l'accès précoce, les critères d'éligibilité des patients, et la vigilance des médecins quant aux interactions médicamenteuses potentielles.

Selon l'étude Epi-phare menée entre le 4 février et le 22 octobre 2022, 54 181 personnes ont eu au moins une délivrance de PAXLOVID®. Le taux d'utilisation de PAXLOVID® pour cette période a été estimé au niveau national à 75/100 000 personnes(36).

- **Intervention dans des collectivités**

La troisième question interroge les prescripteurs sur leurs interventions au sein d'établissements de santé collectifs.

3. Intervenez-vous au sein d'un établissement de santé collectif (EHPAD – MAS – FAM) ?
21 réponses



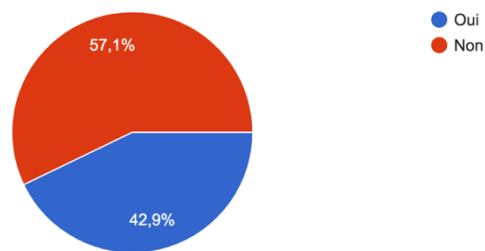
La majorité des médecins intervenaient au sein d'un EHPAD, d'une MAS ou/et d'un FAM (61,9%).

Cette implication majoritaire dans des structures de santé collectives, au sein de populations à risques peut expliquer la grande proportion de médecins ayant prescrit du PAXLOVID® ainsi que la représentation élevée de médecins ayant prescrit plus de 10 fois cette spécialité (28,6%).

- **Informations sur le PAXLOVID®**

La quatrième question interroge les médecins sur le niveau d'information concernant le PAXLOVID® qui leur a été mis à disposition, et notamment sur les données pharmacologiques du ritonavir un puissant inhibiteur enzymatique.

4. Lors de la mise sur le marché du PAXLOVID® estimez-vous avoir suffisamment été informé des contraintes d'utilisations de cette spécialité, notam...un puissant inhibiteur enzymatique, le Ritonavir ?
21 réponses



Une majorité des médecins prescripteurs (57,1%), ont estimé ne pas avoir été assez informés des contraintes d'utilisations pharmacologiques du ritonavir.

Il semble nécessaire au vu des chiffres, d'améliorer la communication et la formation concernant cette spécialité et les contraintes d'utilisation du PAXLOVID®, particulièrement sur le rôle et les effets du Ritonavir en tant qu'inhibiteur enzymatique puissant.

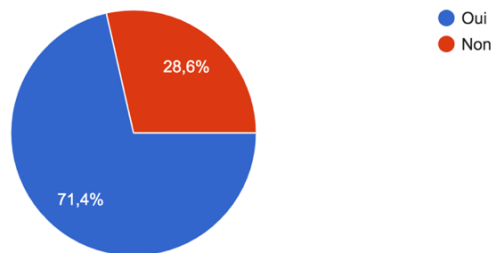
Un manque d'information a pu affecter la capacité des médecins à prescrire ce médicament, impactant le pronostic médical des patients atteints par la Covid-19.

- **Prescription et adaptation**

Les questions 5, 6, 7 et 8 traitent des besoins d'adaptations de traitements menés à l'instauration du traitement par PAXLOVID®.

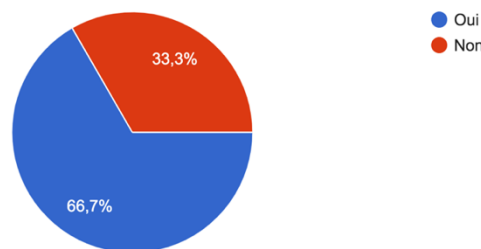
5. Les propriétés Pharmacologiques du Ritonavir vous ont-elles amené à ne pas pouvoir prescrire ce médicament ?

21 réponses



6. Les propriétés pharmacologiques du Ritonavir vous ont-elles amené à conduire des adaptations de traitements des patients, à l'instauration du médicament PAXLOVID® ?

21 réponses

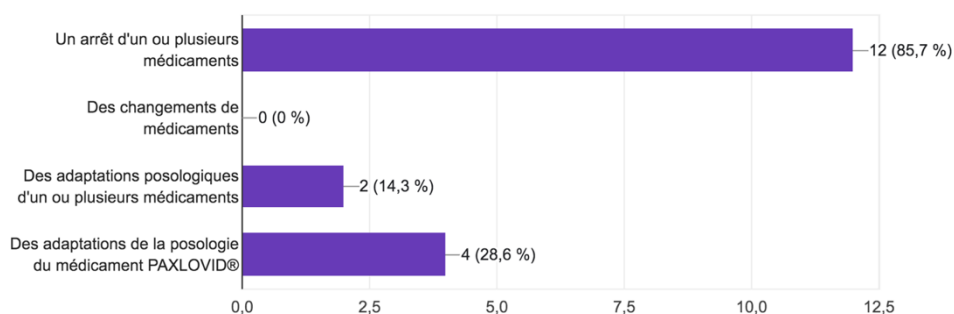


Le Ritonavir, dû à ses propriétés pharmacologiques inhibitrices et à moindre mesures inductrices, est un médicament dont la prescription peut nécessiter des adaptations de doses ou même contre-indiquer l'utilisation de certaines spécialités.

Les questions 5 et 6 mettent en avant cette possibilité : 71,4% des prescripteurs n'ont pas pu prescrire le PAXLOVID® à cause de la présence du ritonavir tandis que 66,7% ont dû faire des adaptations de traitements des patients.

7. Ces modifications de traitements ont-elles conduit à :

14 réponses



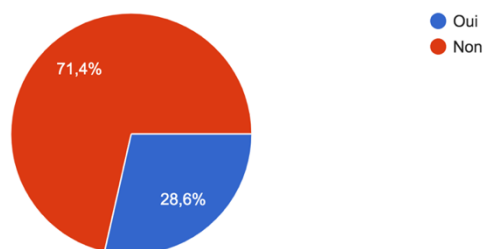
Dans la question 7 nous nous intéressons en détail sur les adaptations de traitements menées à l'instauration du PAXLOVID®.

Les modifications effectuées par les médecins ont conduit à :

- Des arrêts de traitements habituels (dans 85,7% des cas)
- Des adaptations de posologie du médicament PAXLOVID® (dans 28,6% des cas)
- Des adaptations de posologie d'un ou plusieurs médicaments habituels du patient (dans 14,3% des cas)

8. Avez- vous déjà effectué une adaptation de posologie du PAXLOVID® selon la fonction rénale du patient ?

14 réponses



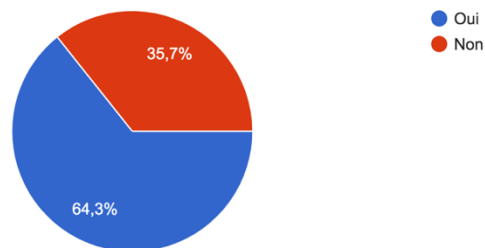
On remarque que pour 28,6% des prescripteurs, des adaptations de posologies ont été nécessaires chez des patients insuffisants rénaux modérés. Pour rappel chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min), la dose de Paxlovid doit être réduite en administrant 150 mg de nirmatrelvir et 100 mg de ritonavir toutes les 12 heures pendant 5 jours afin d'éviter un surdosage.

Les questions 5, 6 et 7 mettent en avant la complexité de prescription du PAXLOVID® chez les populations à risques de formes graves, qui sont le plus souvent des patients polymédiqués.

- **Place du pharmacien**

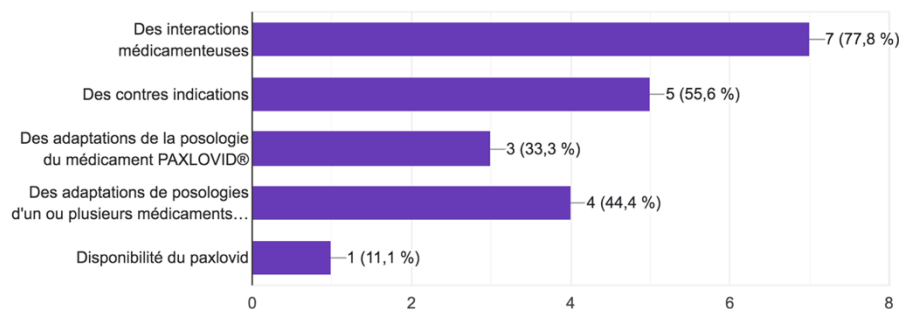
La dernière partie du questionnaire s'intéresse aux interventions pharmaceutiques.

9. Avez-vous déjà échangé avec un pharmacien à l'instauration d'un traitement par PAXLOVID® ?
14 réponses



Dans la question 9 nous remarquons qu'une majorité des médecins généralistes ont eu un échange avec un pharmacien à l'instauration du Paxlovid®.

10. Si oui, ces échanges concernaient :
9 réponses



Les principaux sujets abordés lors des échanges avec les pharmaciens sont les interactions médicamenteuses (77,8%) ainsi que les contre-indications (55,6%). Les ajustements de posologie, tant pour le PAXLOVID® (33,3%) que pour d'autres médicaments (44,4%) sont également des points de discussion importants.

Nous observons dans ces deux dernières questions niveau élevé de pluri-professionnalisme entre prescripteurs et pharmaciens, notamment dans l'expertise en pharmacologie pour laquelle le pharmacien se doit d'apporter une réponse précise afin de permettre une optimisation d'utilisation des traitements avec le PAXLOVID®.

4.1.1. Discussion

Le questionnaire semble indiquer que la prescription du PAXLOVID® est plus élevée parmi les médecins travaillant dans des établissements de santé collectifs. En effet, 61,9% des médecins interrogés interviennent dans ces structures où le contact direct avec des populations fragiles est plus important.

Cette proximité avec des patients fragiles pourrait expliquer pourquoi une majorité (63,6%) des médecins généralistes ont prescrit le PAXLOVID® au moins une fois, avec notamment 28,6% d'entre eux ayant effectué plus de 10 prescriptions. Cette tendance paraît à l'encontre des chiffres nationaux, où l'utilisation de PAXLOVID® reste encore relativement faible malgré son efficacité démontrée. (36)

La prescription de PAXLOVID® présente plusieurs défis majeurs : de nombreuses interactions médicamenteuses, des adaptations de traitement nécessaires ainsi que beaucoup de contre-indications.

Les médecins ont rapporté que 71,4% d'entre eux n'ont pas pu prescrire PAXLOVID® à cause de la présence d'un puissant modulateur enzymatique, le ritonavir. De plus, 66,7% ont dû ajuster les traitements de leurs patients pour intégrer PAXLOVID®. Ces adaptations incluent des arrêts de traitement (85,7%), des ajustements de la posologie du PAXLOVID® (28,6%) et des modifications des posologies d'autres médicaments (14,3%).

Une majorité des médecins (57,1%) ont estimé ne pas avoir été suffisamment informés sur les contraintes pharmacologiques du ritonavir, ce qui semble souligner un besoin crucial d'améliorer la communication et la formation autour de ce médicament.

Dans ce questionnaire, il en ressort que les pharmaciens ont joué un rôle important dans le parcours de prescription du PAXLOVID®. Une majorité de médecins (64,3%) ont échangé avec un pharmacien lors de l'initiation d'un traitement par PAXLOVID®, principalement pour

discuter des interactions médicamenteuses (77,8%) et des contre-indications (55,6%). Les pharmaciens ont également été consultés pour ajuster les posologies, que ce soit pour le PAXLOVID® (33,3%) ou pour d'autres médicaments (44,4%).

Ces échanges ont semblé essentiels pour garantir la prescription, en minimisant les risques liés aux interactions médicamenteuses et en assurant une administration sûre et efficace du traitement.

4.2. Étude de cas : Cohorte population en EHPAD

4.2.1. Contexte

L'épidémie de Covid-19 débuté en décembre 2019 à Wuhan en Chine, s'est vite propagée dans le monde entier. Ce virus même après les campagnes de vaccination continue de faire courir un risque sur la santé des populations les plus fragiles, principalement les personnes immunodéprimées et les patients de plus de 65 ans atteints de comorbidités ou de pathologies associées à un risque de formes graves (voir partie 2.1.3.).

Une thérapeutique médicamenteuse spécifique permet de prévenir les formes graves de la maladie, l'antiviral oral PAXLOVID® (nirmatrelvir/ritonavir), a obtenu en France, le 28 janvier 2022, une AMM pour réduire le risque de progression vers une forme grave de la COVID-19.

Les critères d'éligibilité au traitement par PAXLOVID® sont en premier lieu un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

Une adaptation de doses est nécessaire suivant les variations de la fonction rénale des patients avant l'instauration du traitement : une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min) implique une diminution de moitié de la dose de nirmatrelvir. Une insuffisance rénale sévère ou terminale contre indique l'utilisation du PAXLOVID®.

Enfin de nombreuses interactions seront à prévoir lors de l'initiation du traitement, elles sont dues à la présence dans cette spécialité d'un puissant inhibiteur enzymatique le ritonavir et peuvent contre indiquer la prescription du PAXLOVID®.

D'après les chiffres de l'étude Epi-phare sur l'utilisation de l'antiviral oral Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir) délivré dans les pharmacies de ville du 4 février au 27 octobre 2022, au moment de la délivrance de Paxlovid®, 7.7% des utilisateurs recevaient d'autres médicaments pour lesquels l'association avec le Paxlovid® est contre-indiquée (traitement hypolipémiant (simvastatine) ou antiarythmique), et 17.2% des médicaments pour lesquels l'association avec le Paxlovid® est non recommandée : il s'agissait principalement d'un traitement antihypertenseur (bisoprolol (7.8%), anticoagulant (7.1%) ou anxiolytique (3.3%) (36).

Dans cette étude nous nous intéresserons à la gestion de certaines interactions chez une population d'Ehpad qui a bénéficié d'un traitement antiviral par PAXLOVID®.

4.2.2. Matériel et Méthode

Dans cette étude d'analyse de cas, nous avons introduit 5 patients (3 hommes et 2 femmes), de l'Ehpad Castelgirou, ayant eu une initiation de traitement par PAXLOVID® et l'ayant poursuivie pendant 5 jours.

L'âge des patients variait de 86 à 94 ans. Tous les patients avaient un risque de développer une forme grave de la Covid-19, en partie dû à leur âge ainsi qu'à la présence de comorbidités ou de pathologies associées.

Le critère d'inclusion dans cette étude de cas était l'initiation du traitement par la spécialité PAXLOVID® chez un patient d'un Ehpad pour lequel une interaction médicamenteuse a été relevé.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les adaptations de traitement faites pour ces patients, fragiles et en situation de polymédication afin de les confronter aux recommandations de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique.

La Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique a élaboré un tableau de médicaments qui présentent un risque d'interaction avec PAXLOVID®. Nous nous appuyerons sur le tableau partie 3.2.7 pour analyser les interactions présentes à l'instauration de la spécialité.

Pour cette étude nous avons utilisé deux logiciels pour recueillir les données des patients : Winpharma, un logiciel de gestion pour les pharmacies afin de récupérer les traitements des patients et Titan un logiciel de soin destiné à la prise en charge médicale et paramédicale des usagers d'établissement de santé afin de récupérer les observations médicales.

Pour l'analyse des interactions pharmacocinétiques nous nous sommes appuyés sur les données prédictives de DDI-predictor et de University of Liverpool.

Sur DDI-predictor, nous utiliserons le ratio AUC (AUC du substrat administré en présence du médicament interagissant /AUC du substrat administré seul) :

- Un ratio AUC **supérieure à 1** implique une inhibition enzymatique ralentissant le métabolisme du médicament.
- Un ratio AUC **inférieure à 1** implique une induction enzymatique accélérant le métabolisme du médicament.
- Un ratio AUC **compris entre 0,5 - 2,0** n'entraîne pas de modification du traitement cependant une surveillance des effets secondaires est recommandée.
- Un Ratio AUC **inférieur ou égal à 0,5 ou supérieur à 2** entraîne une intervention pharmaceutique avec une potentielle adaptation de traitement (37).

La fonction rénale a été mesurée par CDK-EPI. Les différentes études effectuées chez les sujets âgés ont montré que la formule de Cockcroft sous-estimait le DFG et que cette sous-estimation augmente avec l'âge.

Les formules CKD-EPI et MDRD estiment en moyenne correctement le DFG chez les sujets âgés (38).

Dans la pharmacie affiliée à l'Ehpad, il a été décidé d'élaborer une surveillance systématique des ordonnances de PAXLOVID® avant la délivrance. Deux points étaient analysés : la fonction rénale et les interactions médicamenteuses.

4.2.3. Résultats

○ Cas clinique n°1

Mr D, 92 ans a présenté un test positif au Sars-Cov2 le 08/11/2023.

Antécédents médicaux	<ul style="list-style-type: none">○ Insuffisance rénale modérée○ Hypertension artérielle○ Antécédent de maladie vasculaire○ Hyper-uricémie
Traitements médicaux	<ul style="list-style-type: none">○ Jardiance® 10mg : 1-0-0○ Kayexalate : 1 cuillère-mesure le midi en si besoin○ Furosémide 40mg : 1-1-0○ Clopidogrel 75mg : 0-1-0○ Lercanidipine 20mg : 1-0-0○ Atorvastatine 40mg : 0-0-1○ Allopurinol 100mg : 1-0-0
Débit de filtration glomérulaire selon CKD-EPI	30.8 ml/mn/1.73 m2

❖ Ajustements thérapeutiques effectués lors de l'instauration du traitement Paxlovid® chez Monsieur D :

- Arrêt de l'inhibiteur calcique (Lercanidipine)
- Pas d'arrêt de l'Atorvastatine 40mg
- Mr D est atteint d'une insuffisance rénale modérée, avec un DFG de 30.8 ml/mn/1.73 m2. La dose du PAXLOVID® a été divisée par deux soit 1 comprimé de Nirmatrelvir (150mg) + 1 comprimé de Ritonavir (100mg) matin et soir pendant 5 jours.

❖ Étude du cas de Mr D et propositions d'alternatives thérapeutiques :

Ici, deux médicaments peuvent être source d'interaction médicamenteuse : le Lercanidipine, et l'Atorvastatine. De plus, Mr D présente une insuffisance rénale modérée.

Selon les Recommandations de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, la conduite à tenir est la **suspension des deux traitements pendant les 5 jours du traitement par PAXLOVID®.**

Atorvastatine	Lercanidipine																																														
<p>Selon DDI-Predictor, l'Atorvastatine est métabolisée à 68% par le CYP3A4 et son association avec le Ritonavir risque d'entraîner une augmentation de sa biodisponibilité d'un facteur de 2 à 3 et d'exposer ainsi le patient à plus de risques de développer des effets indésirables à type de myalgies, de myopathies ou bien à une rhabdomyolyse.</p> <p>Après l'analyse par DDI-predictor, on observe un AUC supérieur à 2, qui implique une intervention pharmaceutique, avec une potentielle adaptation de traitement. Ici il n'a pas été décidé d'arrêter ce médicament.</p> <table border="1" data-bbox="225 1111 730 1178"> <tr> <td>AUC RATIO</td> <td>AUC^{EM*}/AUC^{EM}</td> <td>2.16</td> <td>1.34 3.48</td> </tr> </table> <p>Il n'y a pas eu de bilan biologique avec analyse des CPK pendant la durée du traitement par PAXLOVID®.</p> <p>Néanmoins aucun effet indésirable mettant en cause l'Atorvastatine n'a été relevé le temps du traitement par PAXLOVID® chez Mr D.</p>	AUC RATIO	AUC^{EM*}/AUC^{EM}	2.16	1.34 3.48	<p>- Aucune étude concernant l'administration concomitante de la Lercanidipine avec le Paxlovid® n'a été effectuée.</p> <p>Cependant : sur le RCP de la Lercanidipine il est mentionné qu'une étude d'interaction avec le Kétoconazole, (<i>également un puissant inhibiteur du cytochrome CYP3A4</i>) a démontré une augmentation élevée des concentrations plasmatiques de Lercanidipine (multiplication par 15 de l'ASC et par 8 de la Cmax pour l'énantiomère S-Lercanidipine)(39).</p> <table border="1" data-bbox="783 875 1509 992"> <thead> <tr> <th rowspan="2">INTERACTOR KETOCONAZOLE 200-400 MG/D</th> <th colspan="5">Induction or Inhibition potency with respect to each CYP</th> </tr> <tr> <th>cyp3A4</th> <th>cyp2D6</th> <th>cyp2C9</th> <th>cyp2C19</th> <th>cyp1A2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>-0.98</td> <td>0</td> <td>-0.49</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="783 1039 1509 1155"> <thead> <tr> <th rowspan="2">INTERACTOR RITONAVIR 200-400 MG/D</th> <th colspan="5">Induction or Inhibition potency with respect to each CYP</th> </tr> <tr> <th>cyp3A4</th> <th>cyp2D6</th> <th>cyp2C9</th> <th>cyp2C19</th> <th>cyp1A2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>-0.79</td> <td>-0.22</td> <td>0.18</td> <td>1.3</td> <td>0.35</td> </tr> </tbody> </table> <p>Au vu des profils inhibiteurs du cytochrome 3A4 différents entre le kétoconazole et du ritonavir, on peut supposer une moindre augmentation des concentrations du lercanidipine en association au Paxlovid®.</p> <p>Lors de l'arrêt de la Lercanidipine, une surveillance étroite des mesures tensionnelles de Mr D a été mise en place : Il n'y a pas eu d'augmentation significative de la pression artérielle pendant l'arrêt du traitement anti hypertensif.</p> <table border="1" data-bbox="783 1597 1525 1816"> <thead> <tr> <th>Date</th> <th>Tension artérielle (Diastolique/Systolique)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>08/11/2023</td> <td>133 / 54</td> </tr> <tr> <td>08/11/2023</td> <td>134 / 67</td> </tr> <tr> <td>09/11/2023</td> <td>116 / 80</td> </tr> </tbody> </table>	INTERACTOR KETOCONAZOLE 200-400 MG/D	Induction or Inhibition potency with respect to each CYP					cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2		-0.98	0	-0.49	0	0	INTERACTOR RITONAVIR 200-400 MG/D	Induction or Inhibition potency with respect to each CYP					cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2		-0.79	-0.22	0.18	1.3	0.35	Date	Tension artérielle (Diastolique/Systolique)	08/11/2023	133 / 54	08/11/2023	134 / 67	09/11/2023	116 / 80
AUC RATIO	AUC^{EM*}/AUC^{EM}	2.16	1.34 3.48																																												
INTERACTOR KETOCONAZOLE 200-400 MG/D	Induction or Inhibition potency with respect to each CYP																																														
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2																																										
	-0.98	0	-0.49	0	0																																										
INTERACTOR RITONAVIR 200-400 MG/D	Induction or Inhibition potency with respect to each CYP																																														
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2																																										
	-0.79	-0.22	0.18	1.3	0.35																																										
Date	Tension artérielle (Diastolique/Systolique)																																														
08/11/2023	133 / 54																																														
08/11/2023	134 / 67																																														
09/11/2023	116 / 80																																														

Lors de la prescription de PAXLOVID® chez Monsieur D on a observé un manquement aux recommandations, il n'y a pas eu d'arrêt de l'Atorvastatine 40 mg.

Il n'est pas remonté de notions de douleurs musculaires chez Monsieur D, qui pourraient être en lien avec l'interaction de l'Atorvastatine avec le Ritonavir.

Néanmoins dans une prise en charge optimal du patient on aurait dû arrêter l'atorvastatine. Si l'arrêt de la statine est impossible, on aurait pu proposer, de la remplacer par la Pravastatine qui n'est pas métabolisée par le CYP3A4 et plus adaptée aux personnes âgées car elle n'est pas éliminée par voies rénales.

- **Cas clinique n°2**

Mme P, âgée de 87 ans a présenté un test antigénique positif au SARS-CoV2 le 03/11/2023.

Antécédents médicaux	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertension artérielle ○ Troubles dépressifs et anxieux ○ Douleurs neuropathiques ○ Antécédent de maladie vasculaire ○ Insuffisance rénale légère
Traitements médicaux	<ul style="list-style-type: none"> ○ Amlodipine 10mg : 1-0-0 ○ Atorvastatine 20mg : 0-0-1 ○ Prégabaline 50mg : 1-1-1 ○ Mirtazapine 15mg : 0-0-3 ○ Seresta[®] 10 mg : 1-0-1 ○ Kardégic 160mg : 0-1-0
Débit de filtration glomérulaire selon CKD-EPI	69.7 ml/mn/1.73 m ²

- ❖ **Ajustements thérapeutiques effectués lors de l'instauration du traitement Paxlovid**

- ® **chez Madame P :**

- Arrêt de l'Atorvastatine (*Se reporter au cas clinique n°1*)
- Mme P est atteinte d'une insuffisance rénale légère, avec un DFG de **69,7** ml/mn/1.73 m² la dose normale de PAXLOVID[®] a été administrée soit 2 comprimés de Nirmatrelvir (150mg) + 1 comprimé de Ritonavir (100mg) matin et soir pendant 5 jours.

- ❖ **Étude du cas de Mme P et adaptations thérapeutiques :**

Ici, deux médicaments peuvent être source d'interaction médicamenteuse : **l'Atorvastatine** (qui a été arrêté) et **l'Amlodipine** qui a été continué.

Selon les Recommandations de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, la conduite à tenir est la **suspension de de l'Atorvastatine pendant les 5 jours du traitement par PAXLOVID[®].**

Amlodipine

Même si les Recommandations de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique ne prévoient pas d'arrêt de ce traitement, une interaction existe entre l'Amlodipine et le Nirmatrelvir/Ritonavir. **L'Amlodipine est métabolisée à 63% par le CYP3A4**, des augmentations de concentrations sont à prévoir avec cette spécialité, ainsi que des risques d'hypotensions.

AUC RATIO

AUC^{EM*} / AUC^{EM}

1.99 1.26
3.14

Ici l'AUC ratio est inférieur à 2, ce qui signifie que l'interaction médicamenteuse est acceptable, aucune modification n'est attendue, mais une surveillance des effets indésirables est recommandée.

Il a été décidé de mettre en place une surveillance de la tension artérielle pendant toute la durée du traitement par PAXLOVID® :

Date	Systolique	Diastolique
03/11/2024	137	72
	125	56
06/11/2024	131	78
	142	81
07/11/2024	128	66
	114	57
08/11/2024	131	69

→ Aucune diminution de la tension artérielle chez Mme P n'a été relevée lors des 5 jours de traitement.

Lors de la prescription de PAXLOVID® chez Madame P les recommandations ont bien été respectés l'atorvastatine a été arrêtée et une surveillance de la tension a été mise en place, dû à la potentiel élévation des concentrations de l'amlodipine.

Aucune baisse de tension et aucune conséquences cliniques dû à l'arrêt de l'atorvastatine n'a été observé.

L'atorvastatine a été réintroduite 24h après l'arrêt du PAXLOVID®.

- Cas clinique n°3

Mr N, 86 ans a présenté un test positif au Sars-Cov2 le 03/11/2023.

Antécédents médicaux	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertension artérielle ○ Hypertrophie bénigne de la prostate
Traitements médicaux	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lercanidipine 10mg : 1-0-0 ○ Ramipril 5mg : 1-0-0 ○ Alfuzosine 10mg : 0-0-1
Débit de filtration glomérulaire selon CKD-EPI	63.6 ml/mn/1.73 m2

❖ Ajustements thérapeutiques effectués lors de l'instauration du traitement Paxlovid® chez Monsieur N :

- Arrêt de l'inhibiteur calcique (Lercanidipine) (*Se reporter au cas clinique n°1*)
- Mr N est atteint d'une insuffisance rénale légère, avec un DFG de 63.6 ml/mn/1.73 m2. La dose du PAXLOVID® a été conservée à 2 comprimés de Nirmatrelvir (150mg) + 1 comprimé de Ritonavir (100mg) matin et soir pendant 5 jours.

❖ Etude du cas de Mr N et propositions d'alternatives thérapeutiques :

Ici, deux médicaments peuvent être source d'interaction médicamenteuse : le Lercanidipine, et l'Alfuzosine.

Selon les Recommandations de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, la conduite à tenir est la **suspension du lercanidipine pendant les 5 jours du traitement par PAXLOVID®. L'alfuzosine est contre-indiqué avec l'utilisation du PAXLOVID®.**

Alfuzosine
<p>L'administration concomitante d'alfuzosine et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que le ritonavir est contre-indiquée. Cela peut augmenter les concentrations d'alfuzosine en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le nirmatrelvir/ritonavir, ce qui peut provoquer une hypotension sévère(33).</p> <p>Lors de l'arrêt de la lercanidipine et du maintien de l'alfuzosine, une surveillance des mesures tensionnelles de Mr.N a été mise en place au 1^e jour du traitement par PAXLOVID® et au 5^e jour du traitement.</p>

Date	Systolique	Diastolique
03/11/2023	175	84
07/11/2023	110	71
07/11/2023	133	77

On note une baisse de la tension artérielle de Mr.N entre le premier jour de prise de PAXLOVID® (03/11/2023) et le 5^e jour (07/11/2023), cette baisse de tension peut être imputable à l'alfuzosine.

Lors de la prescription de PAXLOVID® chez Monsieur N on a observé un manquement aux recommandations, il n'y a pas eu d'arrêt de l'alfuzosine.

On peut observer une baisse de tension au 5^e jour de la prise du PAXLOVID®, sans retentissement cliniques, chutes, hypotension, perte de connaissance.

Cette baisse de tension peut être imputable à l'alpha bloquant, responsable en surdosage d'hypotension orthostatiques, mais elle peut aussi être liée aux conséquences de la Covid-19 sur l'état du patient.

- **Cas clinique n°4**

Mme M, 94 ans a présenté un test positif au Sars-Cov2 le 06/11/2023.

Antécédents médicaux	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cancer du sein ○ Hypertension tension artérielle ○ Démence liée à Alzheimer ○ Douleurs neuropathiques
Traitements médicaux	<ul style="list-style-type: none"> ○ Letrozole 2,5mg : 1-0-0 ○ Amlodipine 10mg : 0-0-1 ○ Néбиволол 5mg : 1-0-0 ○ Risperidone 1mg : 0,5-0-0,5 ○ Seresta® 10mg : 0-0-1 ○ Mirtazapine 15mg : 0-0-2 ○ Fentanyl 25ug/h
Débit de filtration glomérulaire selon CKD-EPI	76,7 ml/mn/1.73 m2

❖ **Ajustements thérapeutiques effectués lors de l'instauration du traitement Paxlovid® chez Madame M :**

- Aucun ajustement thérapeutique
- Mme M est atteinte d'une insuffisance rénale légère, avec un DFG de 76,7 ml/mn/1.73 m2. La dose du PAXLOVID® a été conservée à 2 comprimés de Nirmatrelvir (150mg) + 1 comprimé de Ritonavir (100mg) matin et soir pendant 5 jours.

❖ **Etude du cas de Mme M et propositions d'alternatives thérapeutiques :**

Ici, deux médicaments peuvent être source d'interaction médicamenteuse : l'Amlodipine (*cf cas n°2*), et le fentanyl.

Selon les Recommandations de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique le Paxlovid est non-recommandé avec l'utilisation du fentanyl, notamment à cause d'augmentation des risques de surdosage chez les patients et des risques de dépression respiratoire.

Fentanyl

Le fentanyl est métabolisé majoritairement par le CYP3A4. L'administration concomitante avec le PAXLOVID® devrait augmenter les concentrations de fentanyl en raison de l'inhibition du CYP3A4, ce qui pourrait augmenter ou prolonger les effets indésirables du médicament et provoquer une dépression respiratoire potentiellement mortelle.

L'administration concomitante de ces deux spécialités nécessiterait un ajustement de la posologie et une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables, dont la dépression respiratoire potentiellement mortelle, la somnolence ou la rétention urinaire.

La dépression respiratoire est un effet pharmacologique dose-dépendant bien connu des morphiniques, pouvant avoir comme conséquence une hypoxémie et une hypercapnie voire un arrêt respiratoire.

Il a été décidé pour Mme M, d'effectuer des mesures régulières de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène tout au long du traitement par PAXLOVID® .

Date	Fréquence respiratoire (respiration/min)
06/11/2023	13
06/11/2023	14
07/11/2023	15
07/11/2023	11
08/11/2023	11

En physiologie (en situation normale de repos), la fréquence respiratoire normale est 12 à 20 cycles par minute chez l'adulte.

On peut noter à J3 après la prise du PAXLOVID® une diminution de la fréquence respiratoire chez la patiente.

Date	Saturation en oxygène (%)
06/11/2023	96
06/11/2023	98
07/11/2023	95
07/11/2023	97
07/11/2023	95
08/11/2023	96
09/11/2023	92
09/11/2023	92
10/11/2023	92
10/11/2023	93

En physiologie (en situation normale de repos), la saturation normale en oxygène est de 95% et 100% chez l'adulte.

On peut noter à J4 et J5 après la prise de PAXLOVID® une diminution de la saturation en oxygène chez Mme M.

**Il n'a pas été signalé de baisse significative de la tension artérielle chez Mme M.*

Lors de la prescription de PAXLOVID® chez Madame M on a observé un manquement aux recommandations, il n'y a pas eu d'arrêt du Fentanyl.

Sur le plan clinique il n'a pas été observé d'apnées, de cyanose, d'altération de la conscience, pouvant poser un diagnostic de détresse respiratoire. Néanmoins on note plusieurs évènements respiratoires (FR < 12 ou SpO₂ < 95), lors de l'ajout du PAXLOVID®.

Cependant dans le contexte d'un Covid-19 il est difficile de tirer des conclusions sur la cause de ces évènements respiratoires (interaction médicamenteuse ou évolution de l'infection).

De plus nous étions en présence d'une patiente très algique, habitué à la prise de morphinique, le risque de détresses respiratoire ici restait faible.

○ **Cas clinique n°5**

Mr G, 90 ans a présenté un test positif au Sars-Cov2 le 07/12/2022.

Antécédents médicaux	<ul style="list-style-type: none">○ Trouble dépressif○ Antécédent d'accident thromboembolique
Traitements médicaux	<ul style="list-style-type: none">○ Sertraline 25mg : 1-0-0○ Seresta® 10mg : 0-0-1○ Préviscan® 20mg : 0-0-1 (selon INR)
Débit de filtration glomérulaire selon CKD-EPI	86.1 ml/mn/1.73 m ²

❖ **Ajustements thérapeutiques effectués lors de l'instauration du traitement**

Paxlovid® chez Mr G :

- Aucun ajustement thérapeutique
- Mr G est atteint d'une insuffisance rénale légère, avec un DFG de 86.1 ml/mn/1.73 m². La dose du PAXLOVID® a été conservée à 2 comprimés de Nirmatrelvir (150mg) + 1 comprimé de Ritonavir (100mg) matin et soir pendant 5 jours.

❖ **Étude du cas de Mr G et propositions d'alternatives thérapeutiques :**

Ici, un médicament peut être source d'interaction médicamenteuse : le Préviscan® (*fluindione*).

Selon les Recommandations de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique le Paxlovid peut être administré avec l'Acenocoumarol et la Warfarine deux antivitamines K si une surveillance de l'INR avec adaptation éventuelle du traitement est mise en place.

On ne retrouve pas de recommandations spécifiques pour le Préviscan®, dû à la méconnaissance de son métabolisme.

Pour rappel les normes de l'INR sont entre 2-3 :

- Un INR supérieur à 4 expose à un risque hémorragique
- Un INR inférieur à 2 expose à un risque d'évènement thromboembolique

Previscan®

Si pour les AVK coumariniques, le CYP 2C9 constitue la principale voie de métabolisme, son implication pour le métabolisme de la fluindione est en revanche moins bien démontrée. On retrouve l'implication du CYP 2C9 au niveau de son métabolisme hépatique, mais le CYP 1A2 semble aussi influencer son élimination(40).

D'après DDI-predictor le Previscan® semble métabolisé uniquement par le CYP2C9.

SUBSTRATE	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
FLUINDIONE	0	0	0.74	0	0

Ici l'AUC ratio est supérieur à 0,5, ce qui signifie que l'interaction médicamenteuse est acceptable, aucunes modifications n'est attendue, mais une surveillance des effets indésirables est recommandée.

AUC RATIO	AUC ^{EM*} /AUC ^{EM}	0.88

Il n'y a pas eu de surveillance particulière de l'INR de Mr G pendant la période de traitement par PAXLOVID®.

Lors de la prescription de PAXLOVID® chez Monsieur G les recommandations ont bien été respectés.

Néanmoins au vu de l'appartenance du Previscan® à la famille des antivitamines K et de la méconnaissance de son métabolisme, il aurait été intéressant par mesure de précautions de mettre en place une surveillance de l'INR.

Aucun impact clinique chez Monsieur G n'a été relevé durant la prise de PAXLOVID®.

4.2.4. Discussion

Dans notre analyse de cas clinique plusieurs différences avec les recommandations de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique ont été observées sans pour autant qu'il y ait eu de retentissements cliniques pour les patients.

Par exemple selon les recommandations :

- Cas numéro 1 (*Mr D*), l'inhibiteur de la HMG-CoA réductase (*Atorvastatine*) aurait dû être arrêté pendant les 5 jours du traitement par PAXLOVID®.
- Dans le cas numéro 3 (*Mr N*), l'alphabloquant (*Alfuzozine*) est contre indiqué avec le PAXLOVID®.
- Cas numéro 4 (*Mme M*), le fentanyl est non recommandé avec le PAXLOVID®.

Les recommandations médicales sont basées sur des études scientifiques et des protocoles standardisés, conçus pour optimiser les soins. Cependant, elles ne tiennent parfois pas compte des particularités individuelles des patients, notamment leur contexte clinique global. Chaque patient peut avoir des comorbidités ou des antécédents médicaux qui influencent leur prise en charge.

Un choix intéressant a été mené alors qu'il n'était pas prévu dans les recommandations :

- Cas numéro 2 (*Mme P*) et 4 (*Mme M*), patients traités par Amlodipine une surveillance de la tension à J1, J4 et J5 pour *Mme P* et J1, J2, J3 et J5 pour *Mme M* a été mise en place. Cette surveillance n'apparaît pas dans les recommandations, mais au vu de l'interaction entre l'Amlodipine et le Ritonavir (même si elle reste acceptable), ces mesures de précautions sont pertinentes.

Enfin quelques optimisations auraient pu être mises en place :

- Cas numéro 5 (*Mr G*), patient traité par Previscan®, les recommandations de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique ont bien été respectées. Néanmoins au vu de la classe thérapeutique à laquelle appartient le Previscan®, il aurait été intéressant de mettre en place des mesures de prévention comme la mesure de l'INR du patient.

5. Conclusion

Cette thèse a exploré l'utilisation du PAXLOVID® dans la prise en charge de la COVID-19 au sein d'une population vulnérable, notamment les résidents d'EHPAD.

L'étude a mis en évidence le défi de l'adaptation du PAXLOVID® chez les patients âgés polymédiqués.

Les résultats obtenus montrent que, malgré les recommandations de la Société Française de Pharmacologie, les praticiens rencontrent des difficultés à adapter la prescription du PAXLOVID® aux profils cliniques spécifiques de leurs patients.

Ces difficultés s'expliquent par l'apparition récente de cette spécialité et par les nombreuses interactions médicamenteuses pas toujours connues du ritonavir.

Une grande majorité des praticiens ont exprimé leur manque d'informations sur les contraintes pharmacologiques liées à ce traitement.

La faible taille de l'échantillon étudié, bien que représentative des résidents d'EHPAD, constitue une limite importante de cette étude. Elle réduit la portée des conclusions et souligne la nécessité de recherches plus larges pour valider ces observations.

Cependant, l'analyse des cas sélectionnés révèle l'importance cruciale d'une collaboration étroite entre les médecins et les pharmaciens.

Afin d'améliorer l'utilisation du PAXLOVID® dans des populations à risque, il paraît essentiel de renforcer la formation des professionnels de santé sur les spécificités pharmacologiques du traitement et d'encourager une approche multidisciplinaire dans la gestion des patients polymédiqués.

Ces mesures permettront de minimiser les risques associés aux interactions, offrant ainsi une meilleure protection aux populations les plus vulnérables face à la COVID-19.

Bibliographie

1. Bitar D, Emmanuelli J. Syndrome respiratoire aigu sévère. 2003;
2. World Health Organization. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient – Arabie Saoudite [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON422>
3. (MERS-CoV) - point épidémiologique international et national deux ans après l'identification de cet agent pathogène émergent.pdf. [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/article/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers-cov-point-epidemiologique-international-et-national-deux-ans-apres-l-identification-de-cet-ag>
4. Santé Publique France. Chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
5. Semenzato L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Weill A, Zureik M. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France: Étude de cohorte de 66 millions de personnes.
6. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. [Internet]. 23 juin 2020 Disponible sur :<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0234765>
7. Sophie T. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. 2020;
8. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. Gene Rep [Internet]. juin 2020 Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452014420300960>
9. Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV). Pathol Biol [Internet]. mars 2009 Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0369811408000436>
10. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. Rev Médecine Interne [Internet]. juin 2020 Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866320301648>
11. Bertholom C. Réponse immunitaire associée au Sars-CoV-2. Option/Bio [Internet]. janv 2021 Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0992594521000180>
12. Dorgham K, Quentric P, Gökkaya M, Marot S, Parizot C, Sauce D, et al. Distinct

cytokine profiles associated with COVID-19 severity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. juin 2021

Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674921006515>

13. Ministère du travail de la santé et des solidarités. La liste des comorbidités et des maladies associées à un risque de forme grave de Covid-19 [Internet]. France; 2023 févr. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/vaccin-covid-19/article/la-liste-des-comorbidites-et-des-maladies-associees-a-un-risque-de-forme-grave#:~:text=atteintes%20de%20cancers%20et%20de,allogreffe%20de%20cellules%20souches%20h%C3%A9matopo%C3%AF%C3%A9tiques>

14. De Prost N, Audureau E, Heming N, Gault E, Pham T, Chaghouri A, et al. Clinical phenotypes and outcomes associated with SARS-CoV-2 variant Omicron in critically ill French patients with COVID-19. *Nat Commun* [Internet].

Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-33801-z>

15. Laëtitia LG. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Suivi des patients Covid-19 en ambulatoire – Place de l’oxymètre de pouls. 2021;

16. Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 (23/03/22). [Internet].

Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>

17. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 22 août 2022

Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2795489>

18. Galmiche S, Cortier T, Charmet T, Schaeffer L, Chény O, Von Platen C, 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* [Internet]. juin 2023 Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666524723000058>

19. Inserm. Coronavirus et Covid-19 Du simple rhume au syndrome respiratoire aigu sévère. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>

20. Vidal - Stéphane Korsia-Meffre. Actualisation de l’ANSM sur l’utilisation des traitements contre la Covid-19. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30075-actualisation-de-l-an-sm-sur-l-utilisation-des-traitements-contre-la-covid-19.html#:~:text=Deux%20des%20trois%20anticorps%20monoclonaux,19%20sont%20d%C3%A9sormais%20sans%20efficacit%C3%A9.&text=Le%209%20f%C3%A9vrier%202023%20l,pour%20traiter%20la%20Covid%2D19>

21. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*

[Internet] Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-020-00532-2>

22. Emile E. PAXLOVID, PF-07321332 et ritonavir, comprimés pelliculés de 150 mg et 100 mg respectivement. [Internet] Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/medicaments/paxlovid-150-mg-100-mg-cp-pellic-234196.html>

23. Velkury® Resume des caractéristiques du produit.pdf. [Internet] Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/veklury-epar-product-information_fr.pdf
24. AVIS SUR LES MEDICAMENTS molnupiravir LAGEVRIO 200 mg Gélule Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM.pdf. [Internet] Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/ctap37_lagevrio_aap_avisdef.pdf
25. roactemra-epar-product-information_fr.pdf. [Internet] Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf
26. OMS. L'OMS met à jour ses lignes directrices sur les traitements contre la COVID-19. In. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/10-11-2023-who-updates-guidelines-on-treatments-for-covid-19>
27. Laëtitia LG. Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19 Traitement de la Covid-19. 2023;
28. dgs-urgent__2022__22_paxlovid.pdf. [Internet] Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent__2022__22_paxlovid.pdf
29. 20220912-aap-paxlovid-rapport-n03-21-01-2022-au-06-05-2022.pdf. [Internet] Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/09/13/20220912-aap-paxlovid-rapport-n03-21-01-2022-au-06-05-2022.pdf>
30. Antonopoulou I, Sapountzaki E, Rova U, Christakopoulos P. Inhibition of the main protease of SARS-CoV-2 (Mpro) by repurposing/designing drug-like substances and utilizing nature's toolbox of bioactive compounds. *Comput Struct Biotechnol J* [Internet]. 2022 Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2001037022000848>
31. Dai W, Zhang B, Jiang XM, Su H, Li J, Zhao Y, et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science* [Internet]. 19 juin 2020 Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb4489>
32. Joyce RP, Hu VW, Wang J. The history, mechanism, and perspectives of nirmatrelvir (PF-07321332): an orally bioavailable main protease inhibitor used in combination with ritonavir to reduce COVID-19-related hospitalizations. *Med Chem Res* [Internet]. oct 2022 Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00044-022-02951-6>
33. Résumé des caractéristiques du produit PAXLOVID® anx_160856_fr.pdf. [Internet] Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231120160856/anx_160856_fr.pdf
34. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES DANS LE CADRE D'ASSOCIATIONS DE MÉDICAMENTS AVEC LE NIRMATRELVIR/RITONAVIR (PAXLOVID) [Internet]. Disponible sur: <https://sfpt->

fr.org/recospaxlovid

35. Vincent Richard (Pharmacomédicale.org. INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-protease-du-vih>

36. epi-phare_utilisation_paxlovid_20221124.pdf. [Internet] Disponible sur: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/11/epi-phare_utilisation_paxlovid_20221124.pdf

37. Moreau F, Simon N, Walther J, Dambrine M, Kosmalski G, Genay S, et al. Does DDI-Predictor Help Pharmacists to Detect Drug-Drug Interactions and Resolve Medication Issues More Effectively? Metabolites [Internet]. 17 mars 2021
Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2218-1989/11/3/173>

38. Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, Letavernier E, Clerici C, Boffa JJ, et al. GFR Estimation Using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI Equations in the Elderly. Am J Kidney Dis [Internet]. nov 2012
Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027263861201044X>

39. Résumé des caractéristiques du produit Previscan® base de données publique des médicaments.pdf. [Internet] Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68133651&typedoc=R>

40. Pauline R. PREVISCAN® (fluindione) : histoire d'un médicament franco-français : de sa mise sur le marché à sa fin programmée. 2020;

ANNEXE

- **Annexe I : Liste des comorbidités et des maladies associées à un risque de forme grave de Covid-19**

Les personnes atteintes de comorbidité(s) sont les personnes :

- atteintes de cancers et de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie
- atteintes de maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés
- transplantées d'organes solides
- transplantées par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- atteintes de poly-pathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes
- atteintes de certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection (liste spécifique établie par le COS et les filières de santé maladies rares)
- atteintes de trisomie 21
- atteintes de mucoviscidose

Les pathologies à haut risque de formes graves sont :

- Angiopathie de moyamoya
- APECED : ou polyendocrinopathie auto-immune de type 1
- CADASIL et leucoencéphalopathies vasculaires familiales apparentées
- Cardiopathies congénitales syndromiques cyanogènes avec insuffisance cardiaque instable
- Cavernomes cérébraux héréditaires
- Déficits du trafic intracellulaire chez les enfants (NBAS : neuroblastoma amplified sequence)
- Déficits immunitaires héréditaires :
- Patients avec déficits en AIRE, en NFBK2, et en interféron
- Patients avec un défaut de production et/ou de réponse à l'interféron alpha (ce qui inclut les défauts IFNAR, UNC, TLR3)
- SASH3 : une forme ultra exceptionnelle qui associe parfois une neutropénie à un déficit lymphocytaire
- Dissections des artères cervicales et cérébrales héréditaires
- Epidermolyses bulleuses héréditaires sévères avec atteinte cardiaque ou rénale (formes syndromiques) ou type EBDR (formes multi-systémiques)
- Fibrose pulmonaire associée aux connectivites (sclérodémie systémique, polyarthrite rhumatoïde, autres connectivites)
- Fibrose pulmonaire idiopathique
- Fibrose pulmonaire secondaire aux pneumoconioses (pathologies pulmonaires professionnelles).

- Fibroses pulmonaires congénitales syndromiques ventilation dépendantes
- Hernie de coupole diaphragmatique (uniquement pour les patients sous oxygène ou avec traitement anti HTAP)
- Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)
- Hypertension Pulmonaire associée aux maladies respiratoires chroniques (HTP-MRC)
- Hypertension Pulmonaire Thrombo-Embolique Chronique (HTP-TEC)
- Incontinentia pigmenti
- Maladies à risque de décompensation aiguë en cas de fièvre, uniquement pour les cas très instables : maladies d'intoxication, maladies énergétiques
- Handicap neurologique lourd
- Maladies auto-immunes systémiques rares :
- Patients sous corticothérapie à forte dose de manière prolongée
- Patients recevant ou qui vont recevoir des immunosuppresseurs et du RITUXIMAB
- Maladies bulleuses auto immunes (Pemphigus et Pemphigoides) nécessitant corticothérapie prolongée et/ou Rituximab
- Maladies neurodégénératives avec troubles sévères de la déglutition conduisant à des fausses routes
- Maladies rares digestives : Patients immunodéprimés ou sous immunosuppresseurs (au sens large incluant les biothérapies)
- Maladies rares du foie sous immunosuppresseurs, en particulier les hépatites auto-immunes (avec ou sans greffe)
- Malformations artério-veineuses cérébrales
- Mucoviscidose
- Neuropathies et myopathies associées à une insuffisance respiratoire avec CVF < 70% ou une insuffisance cardiaque
- Pancréatites auto-immunes (sous immunosuppresseurs ou non) de type 1 (maladie à IgG4)
- Pancréatites auto-immunes (sous immunosuppresseurs ou non) de type 2
- Pancréatites chroniques compliquées de diabète (type 3, pancréatoprive) peu importe l'âge (toutes causes rares confondues de pancréatite chronique : génétique (PRSS1, SPINK1, CTSC, CFTR, CPA1, CaSR, Cel-Cyb), tryglycéridémie sur FCS ou MCS, idiopathique , malformations pancréatiques ...)
- Pathologies osseuses constitutionnelles avec insuffisance respiratoire, avec syndromes restrictifs / déformation thoracique ou insuffisance rénale ou atteinte pluriorganes ou déficit immunitaires
- Patients atteints de sclérose en plaques ou de rhumatismes inflammatoires chroniques ET sous traitement anti-CD20
- Patients atteints de vascularites (vascularite à ANCA, néphropathie du purpura rhumatoïde etc etc) de glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux IgA, de glomérulonéphrite à dépôts de C3 et recevant à un traitement immunosuppresseur les exposant à un risque accru de forme sévère de Covid-19

- Patients porteurs d'un lupus disséminés soumis à un traitement immunosuppresseur les exposant à un risque accru de forme sévère en cas de Covid-19. (Vacciner de préférence en dehors de toute poussée)
- Patients présentant un SNI (SNLGM ou HSF) actif ou une GEM active et/ou soumis à un traitement immunosuppresseur les exposant à un risque accru de forme sévère en cas de Covid-19 (corticothérapie prolongée, anti CD20, mycophénolate mofétil,, azathioprine, cyclophosphamide, anticalcineurines (Ciclosporine, Prograf))
- Personnes ayant une complication immunitaire sous la forme d'anticorps dirigés contre leur principe thérapeutique habituellement utilisé (par exemple hémophilie avec anticorps anti-facteur VIII ou antifacteur IX)
- Personnes souffrant de maladies hémorragiques constitutionnelles qui utilisent un médicament en essai clinique
- Personnes souffrant de maladies hémorragiques constitutionnelles qui ont une comorbidité identifiée (hépatite C, HTA, diabète...)
- Scléroses latérales amyotrophiques (SLA)
- Syndrome de Brugada
- Thromboses veineuses cérébrales

Les personnes sévèrement immunodéprimées sont les personnes :

- Ayant reçu une transplantation d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques.
- Sous chimiothérapie lymphopéniante.
- Traitées par des médicaments immunosuppresseurs forts, comme les antimétabolites (cellcept, myfortic, mycophénolate mofétil, imurel, azathioprine) et les AntiCD20 (rituximab : Mabthera, Rixathon, Truxima).
- Dialysées chroniques après avis de leur médecin traitant qui décidera de la nécessité des examens adaptés.
- Au cas par cas, les personnes sous immunosuppresseurs ne relevant pas des catégories susmentionnées ou porteuses d'un déficit immunitaire primitif.

Site internet : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/vaccin-covid-19/article/la-liste-des-comorbidites-et-des-maladies-associees-a-un-risque-de-forme-grave#:~:text=atteintes%20de%20cancers%20et%20de,allogreffe%20de%20cellules%20souches%20h%C3%A9matopo%C3%AF%C3%A9tiques>

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

*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.*

Date : _____

Signatures de :

L'étudiant

et

du Président du jury

ASSOCIATION FIXE NIRMATRELVIR-RITONAVIR DANS LA PRISE EN CHARGE DU COVID-19 EN MEDECIN DE VILLE : ETUDE DES AVANTAGES ET DES LIMITES D'UTILISATION RENCONTRES AU SEIN D'UNE POPULATION A RISQUE

RESUME EN FRANÇAIS :

Cette thèse explore l'utilisation de l'association fixe nirmatrelvir-ritonavir, connue sous le nom de PAXLOVID®, dans la gestion du COVID-19 par les médecins de ville et en particulier chez les populations à risque. La pandémie de COVID-19 a entraîné un besoin urgent de traitements efficaces, notamment pour les populations vulnérables qui présentent un risque accru de complications sévères.

Le PAXLOVID®, un antiviral qui combine le nirmatrelvir et le ritonavir. Cette dernière molécule présente un risque d'interactions médicamenteuses complexes. Pour cette thèse, nous avons mené une étude de cas au sein d'un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, afin d'évaluer les avantages et les limites de ce traitement en situation réelle. Les résultats ont permis de mieux comprendre les obstacles rencontrés lors de son utilisation.

RESUME EN ANGLAIS :

NIRMATRELVIR-RITONAVIR FIXED-DOSE COMBINATION IN THE MANAGEMENT OF COVID-19 IN OUTPATIENT SETTINGS: A STUDY OF THE BENEFITS AND LIMITATIONS OF USE IN AN AT-RISK POPULATION

This dissertation explores the use of the fixed-dose combination nirmatrelvir-ritonavir, known as PAXLOVID®, in the management of COVID-19 by clinicians, particularly in at-risk populations. The COVID-19 pandemic has led to an urgent need for effective treatments, particularly for vulnerable populations at increased risk of severe complications.

PAXLOVID®, an antiviral that combines nirmatrelvir and ritonavir. Ritonavir presents a risk of complex drug interactions. For this dissertation, we conducted a case study in a nursing home for dependent elderly people, to assess the benefits and limitations of this treatment in a real-life situation. The results provided a better understanding of the obstacles encountered during its use.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES : ritonavir, interaction médicamenteuse, population fragiles, adaptation de traitement, coopération multidisciplinaire

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Laboratoire de Pharmacologie – Université Toulouse III – Paul Sabatier

Faculté des Sciences Pharmaceutiques – 35 chemin des Maraîchers 31400 Toulouse

Directeur de thèse : GHEDIN Damien