

FICHE

Réponse rapide dans le cadre du COVID-19

Traitement par antiviral des patients à risque de forme grave de la Covid-19

Validée par le Collège le 20 janvier 2022

L'essentiel

- **Réponse rapide n°1** : Paxlovid® (nirmatrelvir / ritonavir) est un traitement antiviral anti-SARS-CoV-2 indiqué dans le traitement de la Covid-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la Covid-19.
- **Réponse rapide n°2** : Paxlovid® est à administrer dès que possible après le diagnostic de Covid-19, dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et pendant 5 jours.
- **Réponse rapide n°3** : Pour les patients qui ne présentent pas de contre-indication, la HAS recommande de prescrire Paxlovid® pour les patients adultes à risque de forme grave de Covid-19, c'est-à-dire :
 - quel que soit leur l'âge et leur statut vaccinal, les patients sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque citée en annexe 1 ;
 - les patients au-delà de 65 ans présentant des facteurs de risques de développer des formes graves tels qu'énumérés en annexes 2 et 3, en particulier lorsque ces personnes ne sont pas ou pas complètement vaccinées.
- **Réponse rapide n°4** : L'utilisation concomitante de Paxlovid® et de médicaments qui dépendent fortement du CYP3A ou qui sont de puissants inducteurs du CYP3A est contre indiquée ([cf. tableau 1](#)).
- **Réponse rapide n°5** : Il existe une liste importante de médicaments qui ne sont pas contre indiqués mais qui nécessitent une adaptation du traitement et une surveillance rapprochée en association avec Paxlovid® ([cf. tableau 2](#)).

Contexte

Ces réponses rapides concernent des patients atteints de la Covid-19 dans le cadre des soins de premiers recours.

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

Cette fiche a pour objectif d'accompagner les professionnels de santé dans la conduite du traitement antiviral contre la Covid 19.

Rappel

Ces préconisations élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de leur publication sont susceptibles d'évoluer en fonction de nouvelles données.

Indications

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

Pour les patients qui ne présentent pas de contre-indication, la HAS recommande de prescrire Paxlovid® pour les patients adultes à risque de forme grave de Covid-19, c'est-à-dire :

- quel que soit leur l'âge et leur statut vaccinal, les patients sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque citée en annexe 1 ;
- les patients au-delà de 65 ans présentant des facteurs de risques de développer des formes graves tels qu'énumérés en annexes 2 et 3, en particulier lorsque ces personnes ne sont pas ou pas complètement vaccinées.

Contre-indications

Paxlovid® est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) ; ou ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh).

Paxlovid® est contre-indiqué avec les médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP3A4 (pour lesquels des concentrations élevées sont associées à des réactions graves et/ou engageant le pronostic vital) ([cf. tableau 1](#)).

Paxlovid® est contre-indiqué avec les médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4, la co-administration pouvant entraîner une réduction des concentrations plasmatiques (associée à un risque de perte de réponse virologique et de résistance potentielle) ([cf. tableau 1](#)).

Informations sur le Paxlovid®

Caractéristiques

Paxlovid® est un antiviral qui prévient la réplication virale.

Posologie, mode d'administration

La posologie est de 2 comprimés de nirmatrelvir (soit 300 mg) avec 1 comprimé de ritonavir (100 mg) pris ensemble par voie orale, toutes les 12 heures, pendant 5 jours.

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

Efficacité

Les données de l'analyse intermédiaire de l'étude EPIC-HR portant sur 1 361 patients (soit 45 % de l'effectif total de l'étude) 678 patients dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir et 683 dans le groupe

placebo suggèrent une réduction du risque de progression vers une forme grave de la Covid-19 (hospitalisation liée à la Covid-19 ou décès toutes causes à J28) de 87,8 % chez les patients ayant des symptômes \leq 5 jours avant la première dose.

Tolérance

La population d'analyse de la tolérance a inclus 1 349 patients. Les effets indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés (\geq 1 %) dans le groupe Paxlovid® que dans le groupe placebo ont été la dysgueusie (3,7 % *versus* 0,1 %) et la diarrhée (1,9 % *versus* 0,3 %). À noter que la dysgueusie est un effet très fréquent et connu du ritonavir.

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

- risque d'effets indésirables graves dus à des interactions avec d'autres médicaments ([cf. tableau 2](#)). L'administration concomitante de certains médicaments peut nécessiter une adaptation de la posologie, ou une surveillance des effets thérapeutiques ou des effets indésirables. Pour certains médicaments, l'administration concomitante n'est pas recommandée et doit être évitée (cf. Résumé des caractéristiques du produit) ;
- hépatotoxicité ;
- risque de développement d'une résistance du VIH-1.

Populations particulières

Paxlovid® n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Paxlovid®

Aucune donnée de Paxlovid® n'est disponible chez l'enfant de moins de 18 ans.

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

Tableau 1. Médicaments dont l'utilisation concomitante avec Paxlovid® est contre-indiquée

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique
Augmentation ou diminution des concentrations du médicament concomitant	
Antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1	Alfuzosine
Analgésiques	Péthidine piroxicam propoxyphène
Antiangoreux	Ranolazine
Anticancéreux	Nélatinib Vénétoclax
Antiarythmiques	Amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnade, flécaïnade, propafénone, quinidine
Antigoutteux	Colchicine
Antihistaminiques	Astémizole, terfénaire
Antipsychotiques/Neuroleptiques	Lurasidone Clozapine, pimozide Quétiapine
Dérivés de l'ergot de seigle	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine
Antibiotiques	Acide fusidique
Hypolipémiants	Lovastatine, simvastatine Lomitapide
Inhibiteur de la PDE5 (phosphodiesterase cGMP-spécifique de type 5)	Avanafil Sildénafil Vardénafil
Sédatifs/hypnotiques	Clorzébate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam oral et triazolam
Diminution des concentrations de nirmatrelvir/ritonavir	
Préparations à base de plantes	Millepertuis
Anticonvulsivants	Carbamazépine
Anti-infectieux	Rifampicine

Tableau 2. Interaction de Paxlovid® avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique
Dérivés de l'amphétamine	↑ Amphétamine
Analgésiques	↑ Buprénorphine ↑ Norbuprénorphine ↑ Fentanyl ↓ Méthadone ↓ Morphine
Antiarythmiques	↑ Digoxine
Antiasthmatiques	↓ Théophylline
Médicaments anticancéreux	↑ Afatinib ↑ Abémaciclib ↑ Apalutamide ↑ Céritinib ↑ Dasatinib ↑ Nilotinib ↑ Vincristine ↑ Vinblastine ↑ Encorafenib ↑ Fostamatinib ↑ Ibrutinib
Anticoagulants	↑ Rivaroxaban ↑ Vorapaxar Warfarine : ↑ S-Warfarine ↓ R-Warfarine
Anticonvulsivants	↓ Divalproex ↓ Lamotrigine ↓ Phénytoïne
Antidépresseurs	↑ Amitriptyline ↑ Fluoxétine ↑ Imipramine ↑ Nortriptyline ↑ Paroxétine

	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Sertraline ↑ Désipramine
Antihistaminiques	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Fexofenadine ↑ Loratadine
Anti-infectieux	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Rifabutin ↑ Métabolite 25-O-désacétyl de la rifabutine ↓ Voriconazole ↑ Kétoconazole ↑ Itraconazole ↑ Érythromycine ↓ Atovaquone ↑ Bédaquiline Delamanide ↑ Clarithromycine ↓ 14-OH clarithromycine métabolite Sulfaméthoxazole/Triméthoprime
Inhibiteurs de la protéase du VIH	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Amprénavir ↑ Atazanavir ↑ Darunavir ↑ Fosamprénavir
Autres antirétroviraux	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Éfavirenz ↑ Maraviroc ↓ Raltégravir ↓ Zidovudine
Antipsychotiques	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Halopéridol ↑ Rispéridone ↑ Thioridazine ↑ Lurasidone
Agoniste du récepteur bêta2-adrénergique (longue durée d'action)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Salmétérol
Inhibiteurs des canaux calciques	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Amlodipine ↑ Diltiazem ↑ Nifédipine
Antagonistes de l'endothéline	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Bosentan

	↑ Riociguat
Antiviral à action directe sur le VHC	↑ Glécaprévir/pibrentasvir
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	↑ Atorvastatine ↑ Fluvastatine ↑ Pravastatine ↑ Rosuvastatine
Contraceptif hormonal	↓ Éthinylestradiol
Immunosuppresseurs	↑ Ciclosporine ↑ Tacrolimus ↑ Évérolimus
Médicaments hypolipémiant	↑ Lomitapide
Inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE5)	↑ Tadalafil
Sédatifs/hypnotiques	↑ Midazolam parentéral ↑ Métabolite de la norpéthidine ↑ Alprazolam ↑ Buspirone
Somnifère	↑ Zolpidem
Sevrage tabagique	↓ Bupropion
Stéroïdes	Propionate de fluticasone en inhalation, injectable ou intranasal Budésonide Triamcinolone ↑ Dexaméthasone ↑ Prednisolone
Thérapie substitutifs de l'hormone thyroïdienne	Lévothyroxine

↑↓ précise l'évolution de la concentration sanguine du médicament concerné lors de l'utilisation concomitante de Paxlovid®

Annexes. Les facteurs de risque de formes graves et de décès associés à la Covid-19

(D'après DGS urgent du 27/08/2021)

- Les personnes à très haut risque de forme grave (cf. 1.ci-dessous).
- Les personnes présentant des pathologies facteurs de risque de forme grave, selon la classification établie par la Haute Autorité de Santé (cf. : 3 ci-dessous).
- Les personnes sévèrement immunodéprimées.

1. Personnes à très haut risque de forme grave

- atteintes de cancers et de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie ;
- atteintes de maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés ; transplantés d'organes solides ; transplantés 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 Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale et les filières de santé maladies rares) (cf. 2 ci-dessous) ;
- atteintes de trisomie 21.

2. Liste spécifique établie par le COSV

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_maladies_rares_cosv_fmr-2.pdf

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 EBDP (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), tryglycémie 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 COVID19. (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 anti-facteur 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

3. Comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès dus à la Covid-19

Les pathologies/comorbidités identifiées par la HAS comme à risque avéré d'hospitalisation ou de décès sont les suivantes (cf. stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 de la HAS du 1^{er} mars 2021) :

Les pathologies déjà identifiées dans son rapport du 30 novembre à savoir :

1) Pour les pathologies à **très haut risque de décès** (RR > 3 dans la majorité des études) :

- les personnes atteintes de trisomie 21 surtout à partir de l'âge de 40 ans ;
- le fait d'avoir une transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques ;
- l'insuffisance rénale chronique terminale (insuffisants rénaux dialysés).

Pour les personnes présentant des affections préexistantes **rare et graves ou des handicaps graves**, le risque de formes graves ne peut être explicitement identifié à partir de la revue de la littérature. Dans ces situations, il n'existe pas de preuves scientifiques suffisantes concernant l'évolution d'une maladie Covid-19 mais un risque sensiblement accru est identifié par les spécialistes.

2) D'autres pathologies sont également à **haut risque de décès** (RR compris entre 1,5 et 3 dans la majorité des études) :

- le diabète (de type 1 et de type 2), et pour lequel il apparaît que le risque associé pourrait être plus élevé chez les diabétiques plus jeunes ;
- l'obésité (IMC > 30 kg/m²), ce risque augmente avec l'IMC (IMC > 40 kg/m²) et pourrait être plus élevé chez les plus jeunes ;
- les cancers en particulier s'il s'agit d'un cancer récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie. Les personnes atteintes de cancers hématologiques semblent plus à risque encore ;
- la BPCO et l'insuffisance respiratoire ;
- l'insuffisance cardiaque ;
- l'hypertension artérielle compliquée.

À ces comorbidités à haut risque de décès, s'ajoutent les pathologies suivantes dont les résultats concordent désormais dans la plupart des études identifiées :

- les maladies hépatiques chroniques et en particulier la cirrhose ;
- les troubles psychiatriques ;
- la démence ;
- les personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral.

La HAS confirme également que, si l'influence des comorbidités identifiées ci-dessus est marquée, le cumul de ces comorbidités mérite également d'être considéré dans la priorisation des personnes à vacciner. Si quelques études renseignent sur l'influence des polyopathologies chroniques (≥ 3 comorbidités) sur le risque de décès, **toutes indiquent que les personnes polyopathologiques dans une tranche d'âge donnée ont un risque de décéder proche des personnes de la tranche d'âge supérieure ne présentant pas** de polyopathologies. Les personnes polyopathologiques qui sont atteintes des comorbidités identifiées ci-dessus apparaissent donc particulièrement à risque de décès, et ce d'autant plus qu'elles sont âgées.

Ainsi, la HAS souligne l'attention particulière qui devra être portée sur le repérage par les professionnels de santé des personnes polyopathologiques qui devront être vaccinés en priorité.

Enfin, les nouvelles données issues d'une étude américaine portant sur les femmes enceintes indiquent désormais que la grossesse est un facteur de risque indépendant de développer des formes graves qu'il s'agisse des hospitalisations ou des décès associés à la Covid-19. Bien que ce risque soit plus faible (RR de l'ordre de 1,7) que pour les patients âgés ou présentant des comorbidités, celui-ci semble augmenter avec l'âge de la mère (> 35 ans) et avec la présence de comorbidités telles que l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires.

D'autres comorbidités ont un rôle encore discutable et ne sont donc pas à ce stade prises en considération pour la priorisation. Il s'agit :

- des personnes présentant une coronaropathie ;
- des personnes atteintes d'une maladie inflammatoire et/ou auto-immune qui pourraient également être à risque, mais les arguments sont moins robustes, sauf peut-être en ce qui concerne la présence d'une corticothérapie ;
- des personnes vivant avec le VIH ; en effet, il apparaît dans plusieurs études que ce risque découlerait plutôt de la plus grande fréquence chez ces personnes de certaines comorbidités elles-mêmes à risque. La lymphopénie T CD4+ présente ou passée pourrait toutefois avoir un impact délétère.

Ressources

Ces réponses rapides évolueront avec le développement des connaissances sur le COVID-19. Elles viennent compléter les sites, documents et guides développés par les sociétés savantes.

Voir toutes les réponses rapides de la Haute autorité de Santé dans le cadre du COVID-19 : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168585/fr/toutes-les-reponses-rapides-de-la-has

Liens utiles et informations à relayer

Pour les professionnels

Lien vers le site internet de la Société de pathologie infectieuse de langue française : https://www.infectiologie.com/fr/actualites/COVID-19-nouveau-coronavirus_-n.html

Lien vers le site du Collège de la médecine générale (CMG) Coronacliv : <https://lecmg.fr/coronacliv/>

Documents des CNP/sociétés savantes/ministère/etc.

Lien vers le site du ministère des Solidarités et de la Santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/>

Lien vers le site du Haut conseil de la Santé publique : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/PointSur/2>

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Décision n° xxxx.0000/DC/SEM du 20 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité PAXLOVID. 20 janvier 2022. Saint-Denis La Plaine : HAS 2022.
2. Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Prise en charge de premier recours des patients atteints de Covid-19. Mise à jour le 20 janvier 2022. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2020.

Méthode d'élaboration et avertissement

La méthode retenue pour cette réponse rapide est basée sur une synthèse narrative des données disponibles les plus pertinentes, les recommandations nationales et internationales, ainsi que sur une consultation des parties prenantes (par voie électronique).

Validation par le collège de la HAS en date du 20 janvier 2022.

Ces réponses rapides sont élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de leur publication, elles sont susceptibles d'évoluer en fonction de nouvelles données.

Ces réponses rapides sont fondées sur ce qui apparaît souhaitable ou nécessaire au moment où elles sont formulées. Elles ne prennent pas en compte les capacités d'approvisionnement en équipements de protection individuelle.