



Questions

Q1 Paxlovid

Laquelle des affirmations suivantes concernant le *Paxlovid* pour le traitement de la COVID-19 est fausse ?

- 1. Il peut réduire le taux d'hospitalisation.
- 2. Il peut réduire le taux de décès.
- 3. Il est contre-indiqué avec les médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A.
- 4. Il peut être commencé cinq jours après l'apparition des symptômes.

Résumé formatif : Le 22 décembre 2021, la FDA a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) pour l'antiviral expérimental nirmatrelvir en association avec l'inhibiteur de la protéase du VIH-1 ritonavir (*Paxlovid*) pour le traitement oral de la COVID-19 légère à modérée chez les patients ambulatoires de ≥ 12 ans, d'au moins 40 kg et à risque élevé d'évolution vers une atteinte grave, y compris l'hospitalisation ou le décès. Le *Paxlovid* a été le premier médicament antiviral oral à être autorisé aux États-Unis et au Canada pour le traitement de la COVID-19.

Le nirmatrelvir inhibe la principale protéase (Mpro) du SRAS-CoV-2 et empêche la réplication virale. Le ritonavir est inactif contre le SRAS-CoV-2, mais il augmente les concentrations sériques de nirmatrelvir en inhibant son métabolisme par le CYP3A.

L'autorisation de l'association nirmatrelvir/ritonavir était basée sur un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo (EPIC-HR) mené auprès de 2 246 adultes non vaccinés et non hospitalisés atteints d'une infection à SRAS-CoV-2 confirmée en laboratoire, dont les symptômes étaient apparus dans les cinq jours précédant la randomisation et qui présentaient au moins un facteur de risque associé à la progression vers une maladie grave. L'association nirmatrelvir à 300 mg et ritonavir à 100 mg administrée deux fois par jour pendant cinq jours a réduit de 88 % par rapport au placebo les hospitalisations ou les décès liés à la COVID-19 jusqu'au 28e jour (0,8 % c. 6,3 %). Il y a eu 12 décès dans le groupe placebo et aucun dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir. Delta était le principal variant du SRAS-CoV-2 dans les deux groupes.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'association nirmatrelvir/ritonavir dans l'étude EPIC-HR étaient la dysgueusie, la diarrhée, l'hypertension et la myalgie.

Le nirmatrelvir et le ritonavir sont des substrats du CYP3A. Les médicaments qui induisent ou inhibent le CYP3A influent sur les concentrations sériques des deux médicaments. La prise concomitante du *Paxlovid* et d'inducteurs puissants du CYP3A, comme la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou le millepertuis, peut diminuer les concentrations sériques de nirmatrelvir et de ritonavir et est par conséquent contre-indiquée.

Le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A. Il pourrait augmenter les concentrations sériques des médicaments métabolisés par le CYP3A. **L'utilisation du *Paxlovid* est contre-indiquée avec les médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations sériques élevées sont associées à des événements graves ou potentiellement mortels (p. ex., amiodarone, midazolam).** Les recommandations relatives à l'emploi concomitant d'autres substrats du CYP3A figurent sur la fiche signalétique de la FDA. Le ritonavir abaisse les concentrations sériques d'éthinylestradiol et peut ainsi réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés.