

FICHE

Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19

Traitement par Paxlovid® des patients à risque de forme grave de Covid-19

Validée par le Collège le 20 janvier 2022

Mise à jour le 18 mai 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 ayant un risque élevé d'évolution vers une forme grave de la Covid-19.
- **Réponse rapide n°2** : Paxlovid® est à administrer précocement 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 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 incomplètement 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 précocement après le diagnostic de Covid-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

Effacité

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

Tolérance

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

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, flécaïnide, 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

Le tableau ci-dessous est reproduit avec l'autorisation de la **Société française de pharmacologie et de thérapeutique** (<https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>)¹.

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

Pour toute demande d'information sur le Paxlovid®, ses interactions ou déclarer un effet indésirable, contacter le CRPV de votre région : [Contacter votre CRPV - RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE \(rfcrpv.fr\)](#)

Pour toute demande d'adaptation thérapeutique avec le Paxlovid® et de suivi des concentrations des médicaments associés, contacter le laboratoire de Pharmacologie du service de pharmacologie de votre CHU : [Liste des Laboratoires de Pharmacologie des CHU.pdf \(sfpt-fr.org\)](#)

¹ Afin de rechercher un médicament dans le tableau 2 : raccourci clavier : CTRL F puis taper le nom du médicament

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaires
<i>Antiagrégants</i>			
Aspirine	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Prasugrel	Diminution AUC 45% mais vraisemblable conservation de l'effet clinique	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines : un avis cardiologique spécialisé doit être pris
Clopidogrel	Diminution de l'activité antiagrégante mais vraisemblable conservation de l'effet clinique	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines : un avis cardiologique spécialisé doit être pris
Ticagrélor	Augmentation de l'exposition avec risque de saignement	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament	
<i>Anticoagulants</i>			
Acenocoumarol, Warfarine	Amplitude de l'effet faible	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Surveillance de l'INR et adaptation éventuelle du traitement
Apixaban	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban avec majoration du risque de saignement	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Dabigatran	Pas de modifications significatives dans l'AUC ou la Cmax du dabigatran quand il est administré simultanément au ritonavir ; pas de modification du temps de thrombine.	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé ; la prudence est conseillée chez les insuffisants rénaux légers ou modérés	
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)	

Médicaments de l'angor et de l'insuffisance cardiaque

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

Antiarythmiques

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

Antihypertenseurs

IEC/ARA2/Diurétiques	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Inhibiteurs calciques - sauf Lercanidipine, Verapamil, Diltiazem	Selon le substrat	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Lercanidipine, Verapamil, Diltiazem		Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé
Béta-bloquants -(Atenolol, Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol - sauf Bisoprolol)	L'amplitude attendue est faible pour : Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol ainsi que pour Atenolol (élimination rénale)	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Bisoprolol		Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)

Hypolipémiants

Inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase	Très important pour la simvastatine	Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé	Contre-indication de l'utilisation de la lovastatine et de la simvastatine avec le Nirmatrelvir/Ritonavir (RCP)
Lomitapide	Augmentation de l'exposition d'un facteur 27 avec les inhibiteurs puissants	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Antipsychotique			
Clozapine	Risque d'allongement du QTc	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Quétiapine	Augmentation de l'exposition d'un facteur 6,5	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	

Antidépresseurs

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

Anxiolytiques et apparentés

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

Médicaments anticonvulsivants

Carbamazépine	Risque d'échec du traitement antiviral	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)
Phénobarbital	Risque d'échec du traitement antiviral	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)
Phénytoïne	Risque d'échec du traitement antiviral	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)
Valproate	Faible amplitude attendue sur la durée du traitement antiviral	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Lamotrigine	Risque de diminution des concentrations de lamotrigine mais faible amplitude attendue sur la durée du traitement antiviral	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Levetiracétam	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé

Immunosuppresseurs

Tacrolimus	Augmentation de l'exposition au tacrolimus en moyenne d'un facteur 40	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	Administer 1/8ème de la dose journalière (DJ) en tacrolimus le 1er jour du traitement par Nirmatrelvir/Ritonavir et reprise 1/2 dose le matin à J6 puis 3/4 de dose à J7 puis reprise à J8 à la posologie préalable au traitement antiviral. Alternative pour les patients à faible risque immunologique : Initiation du Nirmatrelvir/Ritonavir 12h après la dernière prise de tacrolimus et reprise 24h après la dernière dose du traitement antiviral. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible.
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	Administer 1/5 de la dose journalière (DJ) les jours de traitements par Nirmatrelvir/Ritonavir. La reprise se fera à 1/2 DJ à J6 puis 3/4 de la DJ à J7 puis reprise à J8 à la posologie préalable au traitement antiviral. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible.
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	Administer 1/8 de la dose journalière (DJ) à J1, J3 et J5 puis reprise à la posologie préalable au traitement antiviral à J7. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible.
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 1/8 de la dose journalière (DJ) à J1, J3 et J5 puis reprise à la posologie préalable au traitement antiviral à J7. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible.
Acide Mycophenolique (sel sodique ou mycophenolate)	Diminution de l'exposition en acide mycophénolique: Amplitude d'effet faible	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	Si le traitement par acide mycophénolique est nécessaire, le maintien de la posologie de l'immunosuppresseur est possible.
Prednisone	Augmentation de l'exposition à la prednisone : faible amplitude d'effet attendue	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	Le maintien de la posologie de l'immunosuppresseur est possible. Au besoin, une adaptation de la posologie avec réduction d'un tiers de la DJ de la prednisone peut être proposée.

Médicaments anticancéreux

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

Médicaments de pneumologie

Béta-2 mimétique inhalés	Augmentation d'exposition attendue mais effet clinique modeste	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Corticoïdes inhalés	Augmentation d'exposition attendue mais effet clinique modeste	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Sildénafil, Tadalafil, Vardenafil, Avanafil	Augmentation de l'exposition	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Bosentan	Augmentation de l'exposition d'un facteur 5 à l'équilibre	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	

Antalgiques et anti-inflammatoires non opiacés

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

Antalgiques opiacés

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

Antibactériens

Aminosides	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Bêta-lactamines	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Fluoroquinolones	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Fosfomycine	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Glycopeptides	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Oxazolidinones	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Polymyxines	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Sulfamides	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé

Tetracyclines	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Macrolides - sauf Erythromycine	Augmentation attendue des concentrations de certains macrolides (clarithromycine)	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Chez les patients à risque d'allongement du QTc, un monitoring de l'ECG est recommandé
Erythromycine	Augmentation possible de l'exposition à l'erythromycine et troubles du rythme	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	

Antituberculeux

Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Rifampicine	Forte diminution des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir attendue	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Rifabutine	Possible baisse des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir. Augmentation de l'exposition en rifabutine en moyenne d'un facteur 4	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	

Antifongiques

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

Antirétroviraux

Inhibiteurs de protéases boostées (Darunavir/r, Atazanavir/r, Lopinavir/r)	Augmentation de l'exposition des inhibiteurs de protéase	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Monitoring des événements indésirables (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 Nirma-trelvir/ritonavir possible. Une modifica-tion 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 do-ravirine 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 ma-raviroc	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Tenofovir	Augmentation de l'exposition au te-nofovir attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcrip-tase inverse (Abacavir, Emtricitabine, La-mivudine)	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 gléca-prévir	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Voxaliprevir	Augmentation de l'exposition du voxaliprevir attendue, possible éléva-tion 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	

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	
Naloxegol	Augmentation importante de l'exposition du Naloxegol.	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament	

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 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 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. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Tixagévimab 150 mg / Cilgavimab 150 mg, solution injectable (Evusheld). Résumé des caractéristiques du produit. Mis à jour le 20/04/2022. <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/tixagevimab-150-mg-cilgavimab-150-mg-solution-injectable-evusheld>
2. Haute Autorité de Santé. Décision n° 2022.0023/DC/SEM du 20 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité PAXLOVID. Saint-Denis La Plaine : HAS 2022.
3. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence – Synthèse d'avis- 6 avril 2022 PF-07321332 / ritonavir PAXLOVID 150 mg/100 mg, comprimé pelliculé - Première évaluation. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334227/fr/paxlovid-pf-07321332/-ritonavir-covid-19
4. 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.

Validation de la mise à jour par la présidente de la HAS en date du 18 mai 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.

Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19 Traitement par Paxlovid® des patients à risque de forme grave de Covid-19, méthode de réponse rapide, 20 janvier 2022 – Mise à jour en mai 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr