

## Les interactions médicamenteuses sous Paxlovid

### Introduction

La COVID 19 est une pathologie virale qui a entraîné près de 7 millions de décès dans le monde dont 160 000 en France depuis le début de la pandémie<sup>1</sup>. Elle est à l'origine de près de 460 000 hospitalisations en France entre mars 2020 et septembre 2021<sup>2</sup>. Dans sa forme bénigne, ses principaux symptômes sont un état fébrile associé à des céphalées, courbatures et de l'asthénie ainsi que des signes respiratoires (toux, ...), des signes digestifs (diarrhée) et une potentielle perte du goût et de l'odorat<sup>3</sup>.

Certaines populations sont plus à risques de développer une forme grave : <sup>4, 5, 6, 7</sup>

- Obèses (IMC > 30) ;
- Diabétiques de type 1 et 2 ;
- Pathologies respiratoires (BPCO, mucoviscidose, tuberculose, ...) ;
- Cancer ;
- Femmes enceintes ;
- Hypertension artérielle ;
- Immunodéprimés ;
- Plus de 60 ans ;
- ...

Une COVID grave est principalement caractérisée par une dyspnée<sup>6</sup>.

Le SARS-CoV-2 (syndrome coronavirus 2), un virus enveloppé à ARN simple brin de la famille des Coronaviridae est à l'origine de cette pathologie<sup>8, 9</sup>. Ce virus possède une protéine de spicule qui lui permet de se lier au récepteur à l'angiotensine convertase. Cette liaison entraînera une endocytose du virus dans diverses cellules. La protéase MPro joue un rôle dans la multiplication virale en clivant les polyprotéines en de multiples protéines fonctionnelles<sup>10, 11</sup>.

### Traitements spécifiques de la COVID 19

2 médicaments ont une AMM en France pour le traiter la COVID 19 : le sotrovimab (Xevudy) et le nirmatrelvir boosté par le ritonavir plus connu sous le nom de Paxlovid<sup>12</sup>.

Le sotrovimab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 dont l'activité est liée à sa liaison à un épitope du domaine de liaison au récepteur de la protéine de spicule du SARS-CoV-2. Il est indiqué à partir de 12 ans chez les patients qui sont à risque d'évolution vers une forme grave de COVID 19<sup>13</sup>.

Le paxlovid est quant à lui indiqué uniquement chez l'adulte à risque d'évolution vers une forme grave de COVID 19<sup>13</sup>. D'après les études menées par Pfizer, l'administration de Paxlovid réduirait de 88 % les risques de

décès et d'hospitalisation par rapport à l'administration d'un placebo<sup>15</sup>. L'administration se fait par voie orale avec une posologie de 300mg de nirmatrelvir et de 100mg de ritonavir répétée 2 fois par jour. La durée de traitement recommandée est de 5 jours. La dose doit être diminuée à 150 mg de nirmatrelvir (et 100 mg de ritonavir) chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 60 mL.min<sup>-1</sup>), le nirmatrelvir étant majoritairement éliminé sous forme intacte par voie rénale lorsqu'il est associé au ritonavir.

En l'absence de ritonavir, il va principalement être métabolisé par le CYP3A4.

Le nirmatrelvir est un inhibiteur de la protéase MPro.



Le ritonavir est un antirétroviral initialement utilisé en association dans le traitement des patients atteints du VIH 1<sup>16</sup>. Dans le Paxlovid, il est utilisé pour ses propriétés de potentialisateur pharmacocinétique : il va inhiber le métabolisme du nirmatrelvir par le CYP3A<sup>14</sup>. Mais son effet inhibiteur ne va pas se limiter au nirmatrelvir mais à toutes les molécules métabolisées par le CYP3A4 ce qui va entraîner des interactions médicamenteuses.

Des sociétés savantes, telles que la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique ont édicté des recommandations concernant les associations médicamenteuses possibles avec le Paxlovid<sup>17</sup>.

### **Paxlovid et médicaments indiqués dans le traitement des pathologies cardiovasculaires**

Parmi les potentielles interactions médicamenteuses liées au Paxlovid rapportées dans la littérature, on retrouve les interactions avec le vérapamil, certaines statines, ...

D'après une étude recensant les potentielles interactions médicamenteuses entre le Paxlovid et les médicaments cardioprotecteur se basant sur 6 bases de données, il a été mis en évidence que le Paxlovid peut potentiellement augmenter le risque de saignements pour les patients traités par Ticagrelor et Rivaroxaban (les concentrations de Rivaroxaban se normalisant 4 jours après la fin du traitement), il est donc recommandé d'ajuster la dose de ces traitements et de réaliser des bilans d'hémostases, en particuliers chez les sujets âgés souffrant de pathologie rénale chez qui le risque de surexposition est plus important<sup>18</sup>.

Pfizer contre-indique l'utilisation de Lovastatine et de Simvastatine et recommande d'utiliser les doses les plus faibles possibles de Rosuvastatine et d'Atorvastatine avec le Paxlovid en raison du risque d'augmentation des concentrations sanguines de ces statines qui pourra mener à une augmentation du risque de rhabdomyolyse<sup>18,19</sup>.

La prise de Paxlovid entraîne une augmentation des concentrations de vérapamil ce qui entraîne une bradycardie, une hypotension ainsi que des troubles du rythme cardiaque<sup>20</sup>.

## **Paxlovid et immunosuppresseurs**

L'association du Paxlovid au Tacrolimus entraîne une surexposition au Tacrolimus qui peut être à l'origine d'une néphrotoxicité, d'une neurotoxicité, d'une augmentation du risque d'infections ou encore des troubles digestifs<sup>21, 22</sup>.

La concentration sanguine de tacrolimus peut également être influencée par une hémolyse ou une diarrhée<sup>23</sup>.

Les demi-vies du tacrolimus et de la ciclosporine sont respectivement multipliées par plus de 7 pour le tacrolimus (232h vs 32h) et par plus de 3 pour la ciclosporine (25h vs 7h)<sup>24</sup>.

## **Conclusion**

Par le biais de ces quelques exemples d'interactions, il a été mis en évidence qu'il convient de respecter les recommandations et de mettre en place un suivi thérapeutique pharmacologique pour les médicaments métabolisés par le CYP3A4, en particulier lorsqu'il s'agit de médicament à marge thérapeutique étroite lors de l'instauration d'un traitement par Paxlovid.

*Julie DAVAZE SCHNEIDER*

## **Bibliographie**

1. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde. <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
2. Insee références. France, Portrait Social.
3. Covid-19 : reconnaître la maladie et ses symptômes, adopter les bons gestes. <https://www.ameli.fr/assure/covid-19/symptomes-gestes-barrieres-et-recommandations/covid-19-reconnaitre-la-maladie-et-ses-symptomes-adopter-les-bons-gestes>
4. Covid-19 : Personnes à risque de forme grave : Protégez-vous, Vaccinez-vous ! [https://www.lareunion.ars.sante.fr/covid-19-personnes-risque-de-forme-grave-protégez-vous-vaccinez-vous\(2022\)](https://www.lareunion.ars.sante.fr/covid-19-personnes-risque-de-forme-grave-protégez-vous-vaccinez-vous(2022))
5. La liste des comorbidités et des maladies associées à un risque de forme grave de Covid-19. *Ministère de la Santé et de la Prévention*. [https://sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/covid-19-la-strategie-vaccinale/article/la-liste-des-comorbidites-et-des-maladies-associees-a-un-risque-de-forme-grave\(2023\)](https://sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/covid-19-la-strategie-vaccinale/article/la-liste-des-comorbidites-et-des-maladies-associees-a-un-risque-de-forme-grave(2023))
6. Canada, A. de la santé publique du. Signes, symptômes et gravité de la COVID-19 : Guide à l'intention des cliniciens. [https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/document-orientation/signes-symptomes-gravite.html\(2020\)](https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/document-orientation/signes-symptomes-gravite.html(2020))
7. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. & Shi, Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* **19**, 141–154 (2021).
8. Lu, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* **395**, 565–574 (2020).
9. Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B. & Choe, H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* **23**, 3–20 (2022).

10. Bertholom, C. Sars-CoV-2 : émergence, aspects virologiques et diagnostiques. *Option/Bio* **31**, 21–23 (2020).
11. Hu, Q. et al. The SARS-CoV-2 main protease (Mpro): Structure, function, and emerging therapies for COVID-19. *MedComm* **3**, e151 (2022).
12. Les traitements contre le Covid-19. *Ministère de la Santé et de la Prévention*  
[https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-le-covid-19/article/les-traitements-contre-le-covid-19\(2023\)](https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-le-covid-19/article/les-traitements-contre-le-covid-19(2023))
13. Résumé des Caractéristiques du Produit : Xevudy.
14. Résumé des Caractéristiques du Produit : Paxlovid.
15. Burki, T. K. The role of antiviral treatment in the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med* **10**, e18 (2022).
16. Résumé des Caractéristiques du Produit : Ritonavir.
17. SFPT : Recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid).
18. S K, S. R. et al. Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: A evidence-based review from six databases. *Diabetes Metab Syndr* **16**, 102451 (2022).
19. Vuorio, A., Kovanen, P. T. & Raal, F. Cholesterol-lowering drugs for high-risk hypercholesterolemia patients with COVID-19 while on Paxlovid™ therapy. *Future Virol* 10.2217/fvl-2022–0060 doi:10.2217/fvl-2022-0060.
20. Haque, O. I., Mahar, S., Hussain, S. & Sloane, P. Pharmacokinetic interaction between verapamil and ritonavir-boosted nirmatrelvir: implications for the management of COVID-19 in patients with hypertension. *BMJ Case Rep* **16**, e252677 (2023).
21. Michael, S., Heilbronner, R., Lloyd, C. M. & Levitin, H. W. Paxlovid-Induced Tacrolimus Toxicity in the Treatment of COVID-19: A Case Report. *Cureus* **15**, e35489.
22. Prikis, M. & Cameron, A. Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) and Tacrolimus Drug-Drug Interaction in a Kidney Transplant Patient with SARS-2-CoV infection: A Case Report. *Transplant Proc* **54**, 1557–1560 (2022).
23. Berar Yanay, N., Bogner, I., Saker, K. & Tannous, E. Paxlovid-Tacrolimus Drug–Drug Interaction in a 23-Year-Old Female Kidney Transplant Patient with COVID-19. *Clin Drug Investig* **42**, 693–695 (2022).
24. Lemaitre, F. et al. Therapeutic drug monitoring and dosage adjustments of immunosuppressive drugs when combined with nirmatrelvir/ritonavir in patients with COVID-19. *Therapeutic Drug Monitoring* (2022) doi:10.1097/FTD.0000000000001014.