

Dans l'actualité - 23 décembre 2022

- [Les précédents textes](#)

Variant Omicron BQ.1.1 et antiviraux : inactivité des anticorps monoclonaux, mais activité de l'association nirmatrelvir + ritonavir maintenue

En France, en décembre 2022, le Sars-CoV-2 en circulation est le sous-lignage BQ.1.1 du variant Omicron BA.5 (1). Dans quelle mesure ce contexte modifie-t-il l'intérêt éventuel des anticorps monoclonaux spécifiques du Sars-CoV-2 et de l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* (Paxlovid®) ? Quelques études ont apporté des éléments de réponse.

In vitro : pas d'activité ou presque des anticorps monoclonaux.

Une équipe japonaise a testé in vitro l'activité neutralisante de plusieurs médicaments sur le sous-lignage BQ.1.1 du variant Omicron BA.5 (2).

Parmi les anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine S du Sars-CoV-2 et connus pour avoir in vitro une activité neutralisante importante sur une souche historique de ce virus, plusieurs sont apparus sans effet ou presque sur ce sous-lignage : l'association *tixagévimab* + *cilgavimab* (Evusheld®), l'association *casirivimab* + *imdévimab* (Ronapreve®) et le *sotrovimab* (Xevudy®) (2). Cela suggère une efficacité clinique vraisemblablement très réduite en cas d'infection par ce sous-lignage BQ.1.1.

Le constat a été différent avec le *nirmatrelvir*, qui inhibe une protéase indispensable à la réplication du virus, indépendamment des mutations affectant la protéine S qui caractérisent les variants du Sars-CoV-2 : in vitro, son activité sur ce sous-lignage est apparue du même ordre que celle sur une souche historique (2,3).

Études rétrospectives sur des bases de données de santé :

l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* reste probablement utile quand le variant Omicron prédomine.

Deux équipes ont publié des résultats d'études épidémiologiques sur l'utilisation de l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* en 2022 aux États-Unis d'Amérique, en période de prédominance du variant Omicron (4,5).

La plus vaste étude a inclus 699 848 adultes infectés par le Sars-CoV-2 entre avril et août 2022, et considérés comme à risque de forme grave de covid-19, car âgés d'au moins 50 ans ou du fait de leurs antécédents (4). 198 927 de ces patients ont reçu une prescription de *nirmatrelvir* + *ritonavir* dans les 5 jours suivant le diagnostic. 0,47 % d'entre eux ont été hospitalisés pour covid-19 dans les 30 jours suivants, versus 0,86 % de ceux n'ayant pas reçu cette prescription.

Après ajustements statistiques, notamment sur le statut vaccinal, la prescription de *ritonavir* + *nirmatrelvir* a été associée à un risque d'hospitalisation pour covid-19 environ 2 fois plus petit qu'en l'absence de cette prescription (risque relatif estimé (RRe) = 0,49 ; intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 0,46 à 0,53). Ce risque moindre a été observé dans toutes les tranches d'âge étudiées (de 18 à 49 ans ; de 50 à 64 ans ; 65 ans ou plus), ainsi que chez les patients considérés comme immunodéprimés. Le risque d'hospitalisation toutes causes confondues a aussi été moindre : RRe = 0,45 (IC95 : 0,43 à 0,48).

Le risque de mort durant une hospitalisation est aussi apparu moindre chez les patients ayant reçu une prescription de *nirmatrelvir* + *ritonavir* que chez ceux n'en ayant pas reçu : 0,01 % (29/198 927) versus 0,04 % (182/500 921).

L'autre étude a porté sur des adultes âgés de 50 ans ou plus infectés entre janvier et juillet 2022 (5). Parmi 44 551 patients considérés comme à risque de forme grave de covid-19, 12 541 ont reçu une prescription de *nirmatrelvir* + *ritonavir*. 0,55 % des patients ayant reçu la prescription ont été hospitalisés dans les 14 jours ou sont morts dans les 28 jours, versus 0,97 % de ceux ne l'ayant pas reçue. Après ajustements statistiques, le risque de mort toutes causes confondues a aussi été moindre dans le groupe ayant reçu la prescription, de façon statistiquement significative.

Les résultats de ces deux études sont fragilisés par le déséquilibre entre les groupes comparés concernant particulièrement la vaccination covid-19, plus fréquente chez les personnes ayant reçu l'association antivirale. Il est difficile de cerner dans quelle mesure ce déséquilibre est corrigé par les ajustements statistiques sans introduire d'autres biais.

Mais ces constats vont dans le sens de ceux effectués début 2022 en Israël (3).

Possibilité en France de rédiger une ordonnance de dispensation conditionnelle de nirmatrelvir + ritonavir valable jusqu'à 3 mois.

En France, les conditions de prescription de l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* ont évolué début décembre 2022. Il est dorénavant possible de rédiger une ordonnance dite de dispensation conditionnelle valable jusqu'à 3 mois, et non plus quelques jours seulement. Il s'agit de faciliter l'accès à ce traitement dès le début d'une infection par le Sars-CoV-2 documentée chez des personnes à risque accru d'évolution vers une forme grave de covid-19 (6,7).

Cette ordonnance « *peut être remise au patient en amont de toute infection par le Sars-CoV-2* » et doit comporter la mention « *si test antigénique ou PCR positif sous cinq jours suivant l'apparition des premiers symptômes* ». Ce résultat positif doit être enregistré dans le système d'information national de dépistage (SI-DEP) (7).

« *L'ordonnance de dispensation conditionnelle devient caduque dans un délai mentionné par le prescripteur sur l'ordonnance et qui ne peut excéder trois mois à compter de la date de la prescription* ».

Le médecin doit prévoir avec le patient l'éventualité de l'apparition, entre le moment de la rédaction de l'ordonnance et l'éventuelle dispensation, de situations rendant le traitement plus dangereux, voire contre-indiqué.

Il peut ainsi conditionner la dispensation à la présentation d'une mesure de la fonction rénale, en mentionnant un seuil dont l'atteinte doit conduire à ne pas dispenser le médicament. La dose de *nirmatrelvir* est à réduire en cas d'insuffisance rénale.

Le médecin doit recommander au patient « *de consulter un médecin avant de faire exécuter l'ordonnance de dispensation conditionnelle en cas de modification de son état de santé ou de la liste de ses traitements pris* », étant donné les multiples risques d'interactions médicamenteuses liées au *nirmatrelvir* et au *ritonavir*. Il doit aussi informer le patient qu'avant d'obtenir le médicament il doit lui-même confirmer au pharmacien « *l'absence de modification de son état de santé et de l'absence de modification de la liste de ses traitements pris* ».

Quand les conditions ne sont pas réunies, le pharmacien ne doit pas dispenser l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* et « *invite le patient à consulter son médecin sans délai* ».

En pratique. Ces données in vitro ou tirées de manière rétrospective de bases de données de santé sont de faible niveau de preuves pour étayer

des décisions de soins. Cependant, en période de prédominance du sous-lignage BQ.1.1 du variant Omicron BA.5, il paraît prudent de ne pas compter sur les anticorps monoclonaux pour réduire le risque de formes graves de covid-19.

L'efficacité de l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* ne semble pas modifiée par l'émergence de ce variant. Selon des résultats épidémiologiques fragiles, chez des personnes infectées en 2022 par le Sars-CoV-2, dont le risque d'hospitalisation pour covid-19 était d'environ 1 % et le risque de mort liée au covid-19 d'environ 4 pour 10 000, l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* paraît diminuer les risques d'hospitalisation et de mort. À condition de commencer le traitement dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes, d'adapter la dose en cas d'insuffisance rénale et de gérer avec soin les multiples interactions médicamenteuses.

L'ordonnance de dispensation conditionnelle valable jusqu'à 3 mois facilite l'accès à l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* dans un délai de 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Son maniement est délicat. L'utilisation d'une telle ordonnance implique d'anticiper un temps d'échange avec les patients concernés.

La vaccination et les gestes barrières restent utiles à la prévention.

Élaboré par la Rédaction
©Prescrire 23 décembre 2022

Sources :

- 1- Santé publique France "[Covid-19. Point épidémiologique du 15 décembre 2022, n° 146](#)". Site www.santepubliquefrance.fr consulté le 16 décembre 2022 : 5 pages.
 - 2- Imai M et coll. "[Efficacy of antiviral agents against Omicron subvariants BQ.1.1 and XBB](#)" *N Engl J Med* 2022 ; en ligne : 3 pages + supplementary appendix 8 pages.
 - 3- Prescrire Rédaction "[Nirmatrelvir + ritonavir \(Paxlovid®\) et covid-19. Probablement utile aussi en cas de variant Omicron prédominant](#)" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (469) : 849.
 - 4- Shah MM et coll. "[Paxlovid associated with decreased hospitalization rate among adults with covid-19 — United States, April–September 2022](#)" *MMW R* 2022 ; 71 (48) : 1531-1537.
 - 5- Dryden-Peterson S et coll. "[Nirmatrelvir plus ritonavir for early covid-19 in a large U.S. health system. A population-based cohort study](#)" *Ann Intern Med* 2022 ; en ligne : 9 pages.
 - 6- Prescrire Rédaction "[Nirmatrelvir + ritonavir comprimés \(Paxlovid®\) : éventuellement sur ordonnance de dispensation conditionnelle](#)" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (465) : 506-507.
 - 7- "Arrêté du 9 décembre 2022 modifiant l'arrêté du 1^{er} juin 2021 relatif aux mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé maintenues en matière de lutte contre la covid 19" *Journal Officiel* du 10 décembre 2022.
-