

## Maladie covid-19 sans signe de gravité et molnupiravir

Pas d'efficacité clinique chez des patients vaccinés

● Un vaste essai randomisé, sans procédure d'aveugle, a inclus en 2021-2022 près de 26 000 patients atteints d'une maladie covid-19 malgré une vaccination antérieure, et n'ayant pas de signe de gravité de la maladie mais des facteurs de risque d'aggravation. Dans cet essai, l'ajout du *molnupiravir* à des soins symptomatiques n'a pas réduit la mortalité (environ 0,03 % des patients), ni évité des hospitalisations (environ 1 %).

Chez les patients atteints d'une maladie covid-19 sans signe de gravité, à risque accru de forme grave, l'association *nirmatrelvir* (un antiviral) + *ritonavir* (un inhibiteur enzymatique), débutée dans les 5 jours suivant le début des symptômes, est une option efficace pour diminuer le risque d'hospitalisation pour covid-19 ou de mort (1).

Le *molnupiravir*, un autre antiviral, a été évalué aussi dans cette situation dans un essai randomisé, en double aveugle, versus placebo, ayant inclus 1 433 adultes n'ayant pas reçu de vaccination covid-19. En 2021, cet essai semblait montrer une efficacité du *molnupiravir* pour réduire le risque d'hospitalisation pour aggravation de la maladie. Mais ce résultat était fragile car une différence notable d'efficacité avait été relevée entre les données issues des 775 premiers patients inclus dans l'essai et celles issues des 658 patients suivants (2).

Mi-2023, on dispose des résultats d'un autre essai, randomisé, sans procédure d'aveugle, chez 25 708 adultes quasiment tous vaccinés contre la maladie covid-19. Cet essai a comparé 5 jours de traitement par *molnupiravir* + soins symptomatiques versus soins symptomatiques seuls. Les patients avaient une maladie covid-19 ayant débuté depuis 5 jours ou moins, sans signe de gravité, et étaient à risque de forme grave de la maladie (3).

**Pas de réduction de la mortalité, ni du risque d'hospitalisation.** Cet essai a été réalisé entre décembre 2021 et avril 2022, période où le variant Omicron du Sars-CoV-2 était prédominant. Les patients avaient une maladie covid-19 symptomatique depuis en moyenne 2 jours, confirmée biologiquement. 93 % des patients avaient reçu trois doses de vaccin covid-19. Les patients étaient considérés à risque de forme grave de maladie covid-19 en raison : d'un âge supérieur à 50 ans, un seuil relativement bas vu les données disponibles ; d'une affection chronique, surtout une affection pulmonaire, une hypertension artérielle, une obésité, un diabète, ou une affection immunitaire (1,3).

Dans les 28 jours suivant le tirage au sort, 3 patients du groupe *molnupiravir* sur 12 774 sont morts, versus 5 patients sur 12 934 du groupe soins symptomatiques seuls. La proportion de patients morts ou hospitalisés quelle que soit la cause (critère principal d'évaluation) a été de 1 % dans chaque groupe (3).

**Nouveau signal d'effets indésirables de type allergique.** Le profil d'effets indésirables du *molnupiravir* est encore mal connu. Il comporte surtout des : anémies, éruptions cutanées, céphalées, sensations vertigineuses, nausées, vomissements, diarrhées (2). Depuis sa commercialisation aux États-Unis d'Amérique, des angioedèmes, des réactions anaphylactiques, des réactions d'hypersensibilité, des érythèmes et des urticaires ont été rapportés aussi (4).

Les données publiées de l'essai présenté ci-dessus apportent très peu d'informations complémentaires sur les effets indésirables du *molnupiravir*. 9 patients du groupe *molnupiravir* ont eu au moins un trouble cardiaque considéré grave, versus 3 patients du groupe soins symptomatiques seuls, sans autre précision. 145 patients (1,1 %) du groupe *molnupiravir* ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, lié au médicament selon les investigateurs (c'est-à-dire un effet indésirable) (3).

**En pratique** En février 2023, la Commission d'autorisation de mise sur le marché (CHMP) de l'Agence européenne du médicament a émis un avis défavorable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le *molnupiravir* dans le traitement de la maladie covid-19 (5). Cet avis est cohérent avec les données d'évaluation.

©Prescrire

### Noms commerciaux des médicaments en France F, Belgique B et Suisse CH

*molnupiravir* – F B CH (–)

*nirmatrelvir* + *ritonavir* – F B CH PAXLOVID®

### Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Covid-19, formes légères à modérées" Premiers Choix Prescrire, actualisation novembre 2022.
- 2- Prescrire Rédaction "Molnupiravir (Lagevrio®) et maladie covid-19 débutante sans signe de gravité. Pas de progrès démontré, y compris chez des patients non vaccinés à risque élevé d'aggravation" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (461) : 176 (version numérique complète : 5 pages).
- 3- Butler CC et coll. "Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with covid-19 at increased risk of adverse outcomes (Panoramic) : an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial" *Lancet* 2023 ; **401** (10373) : 281-293 + appendix : 189 pages.
- 4- FDA "Fact sheet for healthcare providers : emergency use authorization for Lagevrio (molnupiravir) capsules" février 2023 : 20 pages.
- 5- EMA "Refusal of the marketing authorisation for Lagevrio (molnupiravir)" 24 février 2023 : 2 pages.