

Les interactions médicamenteuses chez le patient âgé vivant avec le VIH

Drug-drug interactions in older patients living with HIV

M. Grégoire*



L'avènement des traitements antirétroviraux combinés a transformé l'infection par le VIH en maladie chronique en allongeant l'espérance et la qualité de vie des patients [1].

Par conséquent, la prise en charge pharmacologique de ces patients s'est complexifiée du fait des médicaments associés pour traiter les comorbidités liées au vieillissement et qui conduisent bien souvent à une polymédication, mais également du fait des modifications physiologiques liées à l'âge [2]. La polymédication touche davantage le sujet vivant avec le VIH que le sujet séronégatif (près de 50 % versus moins de 15 %) [3]. Les sujets âgés vivant avec le VIH sont encore plus concernés par cette problématique (deux tiers de ces patients prennent régulièrement plusieurs médicaments, passé 50 ans), avec un risque d'avoir au moins 1 interaction médicamenteuse dans plus de 50 % des cas [3]. Logiquement, les classes thérapeutiques les plus concernées appartiennent aux domaines cardiovasculaire et neuropsychiatrique [2].

L'objectif de cette mise au point est de mieux connaître les principaux mécanismes des interactions médicamenteuses potentiellement observées chez le patient âgé vivant avec le VIH et d'alerter sur les principales associations à éviter, en s'appuyant sur des analyses de cas.

Mécanismes des interactions médicamenteuses

Lors de la prescription d'un médicament à un patient traité par antirétroviraux, l'influence de ces derniers sur l'efficacité ou la toxicité du nouveau médicament fait l'objet d'une certaine appréhension. Cependant, l'effet de ce nouveau médicament sur la pharmacologie des antirétroviraux déjà prescrits ne doit pas être relégué au second plan. Habituellement, on classe les interactions médicamenteuses en 2 caté-

gories : les interactions pharmacocinétiques (devenir du médicament dans l'organisme) et les interactions pharmacodynamiques (effet du médicament sur l'organisme). Les 1^{res} citées sont celles les plus souvent observées chez le patient âgé vivant avec le VIH.

La connaissance des mécanismes d'interaction est essentielle pour anticiper les risques associés aux coprescriptions dans cette population.

Mécanismes des interactions pharmacocinétiques

Des interactions pharmacocinétiques sont susceptibles d'être observées à chaque étape de la pharmacocinétique du médicament.

La 1^{re} étape clé de la pharmacocinétique d'un médicament administré per os est son absorption. Lors de cette étape, les antirétroviraux peuvent être des victimes de certains médicaments qui leur sont associés et qui vont le plus souvent diminuer leur absorption. Par exemple, la rilpivirine présente une absorption dépendante du pH gastrique. L'augmentation du pH gastrique observée au cours d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons est susceptible de fortement diminuer la quantité de rilpivirine absorbée et contre-indique cette association. De façon similaire, l'association avec des antagonistes de récepteurs H₂ et des antiacides doit être utilisée avec prudence. Le même type d'interaction est également observé avec l'atazanavir. Au contraire, dans certains cas, l'augmentation du pH gastrique permet d'augmenter l'absorption de l'antirétroviral ; c'est notamment le cas du raltégravir.

La classe des inhibiteurs d'intégrase est impactée par une baisse importante de la quantité absorbée, lorsque ces médicaments sont administrés concomitamment avec des sels cationiques d'ions di- ou trivalents (Ca²⁺, Mg²⁺, Al³⁺, Fe^{2/3+}, Zn²⁺). Ce phénomène est retrouvé pour l'ensemble de

* Laboratoire de pharmacologie clinique et de toxicologie du CHU de Nantes, Nantes.

Points forts⁺⁺

- » Les sujets âgés vivant avec le VIH sont particulièrement concernés par le risque d'interaction médicamenteuse du fait de nombreuses comorbidités.
- » Les mécanismes de ces interactions sont variés, tant sur le plan pharmacocinétique que sur le plan pharmacodynamique.
- » Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont, pour certains, inducteurs enzymatiques, alors que les inhibiteurs de la protéase sont le plus souvent inhibiteurs.
- » Les antirétroviraux sont souvent la cause de l'interaction, mais peuvent également en pâtir.
- » Plusieurs sites Internet et applications sont actuellement disponibles pour vérifier le risque d'interactions et sont complémentaires de la concertation pluridisciplinaire.

cette classe d'antirétroviraux dont le mécanisme d'action passe par la chélation du Mg^{2+} , cofacteur essentiel au fonctionnement de l'intégrase du VIH. Une fois absorbés, de nombreux médicaments passent par une étape de métabolisation hépatique avant leur élimination de l'organisme. C'est le cas de tous les antirétroviraux actuellement utilisés en dehors des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Cette transformation en métabolites plus hydrophiles, plus faciles à éliminer par les émonctoires, est assurée par des enzymes hépatiques de phase I (phase oxydative impliquant les cytochromes P450) et de phase II (phase de conjugaison impliquant des transférases comme les UDP-glucuronosyltransférases) et est l'objet de la plupart des interactions observées avec les antirétroviraux. Les cytochromes P450 sont également présents au niveau entérocytaire, où ils limitent l'absorption de certains xénobiotiques. L'activité métabolique de ces enzymes, mais également de certains transporteurs transmembranaires associés (comme la P-glycoprotéine (P-gp)), peut être augmentée par certains médicaments (figure 1). Le mécanisme moléculaire de l'induction fait intervenir des facteurs de transcription nucléaires qui permettent d'augmenter la synthèse de ces enzymes dans les cellules concernées. Il existe une inertie liée au délai d'induction de

la synthèse protéique qui permet d'expliquer que le niveau maximal d'induction ne soit atteint que 2 à 4 semaines après l'instauration d'un traitement par un inducteur et que le retour à l'état basal ne soit observé qu'après le même délai. Parmi les antirétroviraux, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse comptent 3 inducteurs puissants des cytochromes 3A4, 2B6 et de la P-gp, l'éfavirenz, la névirapine et l'étravirine. Certains inhibiteurs de la protéase, comme l'association darunavir/ritonavir, peuvent aussi réguler positivement l'activité de certaines enzymes et limiter l'efficacité de certains médicaments coadministrés, comme les estroprogestatifs. D'autres médicaments et classes médicamenteuses sont des inducteurs enzymatiques et sont donc susceptibles de diminuer l'efficacité des antirétroviraux : les rifamycines, et notamment la rifampicine, le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine ou encore le millepertuis.

Le mécanisme de l'inhibition enzymatique est plus simple que celui de l'induction, et cet effet apparaît immédiatement à l'instauration du médicament inhibiteur, tout en disparaissant dès son arrêt (figure 2, p. 214). Ce mécanisme s'explique par un antagonisme compétitif au niveau du site actif de l'enzyme qui bloque la transformation des autres substrats moins affines que l'inhibiteur. Parmi les

Mots-clés

Antirétroviraux
Interactions médicamenteuses
Sujet âgé
VIH

Highlights

- » Older patients living with HIV are particularly concerned about the risk of drug interactions because of many comorbidities.
- » The mechanisms of these interactions are varied, both in terms of pharmacokinetics and in terms of pharmacodynamics.
- » Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors are, for some, enzyme inducers, while protease inhibitors are most often inhibitory.
- » Antiretroviral drugs are often the cause of the interaction, but can also be the victims.
- » Several websites and applications are currently available to check the risk of interactions and are complementary to multidisciplinary consultation.

Keywords

Antiretroviral therapy
Drug-drug interactions
Older patient
HIV

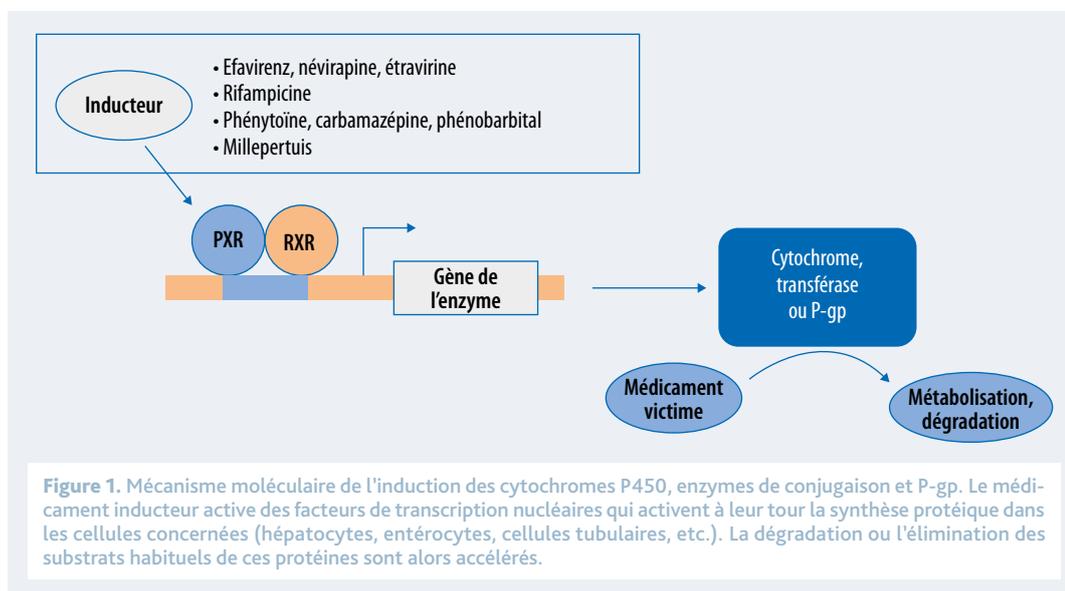
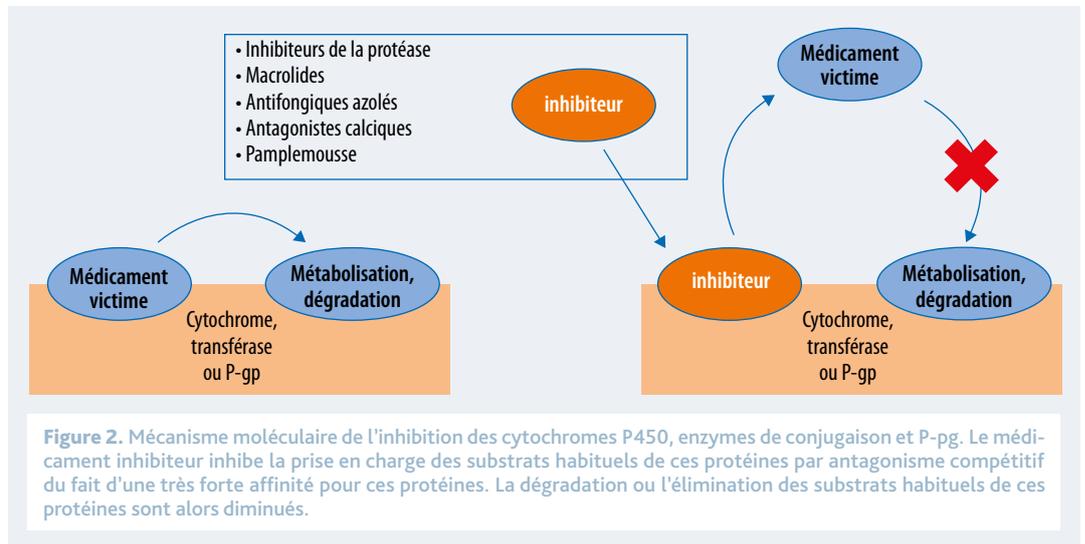


Figure 1. Mécanisme moléculaire de l'induction des cytochromes P450, enzymes de conjugaison et P-gp. Le médicament inducteur active des facteurs de transcription nucléaires qui activent à leur tour la synthèse protéique dans les cellules concernées (hépatocytes, entérocytes, cellules tubulaires, etc.). La dégradation ou l'élimination des substrats habituels de ces protéines sont alors accélérés.



antirétroviraux, les inhibiteurs de la protéase sont des inhibiteurs enzymatiques puissants. Cette activité inhibitrice est renforcée par leur association à un "booster" pharmacologique (ritonavir ou cobicistat) dans la plupart des cas. D'autres médicaments et classes médicamenteuses sont également des inhibiteurs enzymatiques et sont donc susceptibles d'augmenter les concentrations d'antirétroviraux et, potentiellement, leur toxicité : les macrolides, les antifongiques azolés, les antagonistes calciques ou encore le pamplemousse.

Enfin, l'étape de l'élimination rénale peut également être le siège d'interactions. Par exemple, le dolutégravir et le bictégravir sont des inhibiteurs des transporteurs rénaux OCT2 et MATE-1, impliqués dans la sécrétion de la metformine, et limitent l'excrétion de cette dernière, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, notamment chez le patient âgé qui présente une fonction rénale dégradée. Par ailleurs, ces 2 transporteurs sont également impliqués dans la sécrétion de la créatinine, ce qui explique une légère élévation de son taux sérique chez un patient traité par du dolutégravir ou du bictégravir.

Mécanismes des interactions pharmacodynamiques

Ce type d'interaction est beaucoup moins fréquent que les interactions pharmacocinétiques. Le principal exemple concerne la rilpivirine, qui est susceptible d'allonger l'intervalle QT. Un autre médicament allongeant également le QT pourra potentialiser cet effet. Ce risque semble cependant modéré, surtout

aux posologies actuelles de rilpivirine (25 mg). On peut également évoquer la synergie toxique entre le ténofovir et certains néphrotoxiques tubulaires, mais ce risque est également modéré et sans doute moins aigu avec la nouvelle formulation du ténofovir.

Caractéristiques du métabolisme et de l'élimination des principales classes d'antirétroviraux et risques associés

Les 4 inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse le plus souvent utilisés sont principalement éliminés par voie rénale sous forme inchangée (hormis l'abacavir, qui subit une métabolisation hépatique préalable). Les interactions entre ces molécules sont rares, excepté le risque de potentialisation de la néphrotoxicité, notamment avec le ténofovir.

Les 5 inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (éfavirenz, névirapine, étravirine, rilpivirine, doravirine) actuellement utilisés sont tous des substrats des cytochromes. L'éfavirenz, la névirapine et l'étravirine sont des inducteurs enzymatiques susceptibles de diminuer l'efficacité de certains médicaments coadministrés.

Les inhibiteurs de protéases sont tous des inhibiteurs enzymatiques, d'autant qu'ils sont la plupart du temps associés à un "boost" pharmacologique (ritonavir ou cobicistat). Cependant, leur profil est parfois plus complexe, et le darunavir "boosté" par du ritonavir est un inducteur de certaines enzymes. Les inhibiteurs d'intégrase sont des substrats des cytochromes, à l'exception du raltégravir, mais aussi et surtout des enzymes de conjugaison. S'ils ne sont

ni inducteurs, ni inhibiteurs d'enzymes, ils peuvent cependant en être victimes. De plus, le dolutégravir et le bictégravir sont des substrats de certains transporteurs rénaux impliqués dans la sécrétion de la metformine et de la créatinine (cf. *Mécanismes des interactions pharmacocinétiques*, supra).

Enfin, le maraviroc est un substrat du cytochrome 3A4, et sa posologie est à adapter en fonction des médicaments coadministrés.

Certaines des principales interactions observées chez le sujet âgé vivant avec le VIH sont développées ci-après sous la forme de cas cliniques schématiques associés à une analyse sous forme de mémo pour chaque cas.

Application pratique

Cas n° 1 (endocrinologie, cardiologie, néphrologie)

Un patient de 72 ans, traité pour une infection par le VIH par l'association dolutégravir + rilpivirine 50 mg/25 mg par jour, est également traité pour un diabète de type 2 bien équilibré par metformine 1 000 mg matin et soir et pour une hypertension artérielle par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Son débit de filtration glomérulaire est par ailleurs habituellement supérieur à 60 mL/min. Un soir d'été, il est admis aux urgences pour des douleurs abdominales intenses associées à des vomissements. Le bilan gazeux retrouve une acidose avec des lactates à 6 mmol/L. Le débit de filtration glomérulaire est abaissé à 19 mL/min. L'analyse toxicologique caractérise une prise d'ibuprofène récente.

Nota bene : l'augmentation des concentrations plasmatiques de la metformine, lorsqu'elle est associée au dolutégravir, est de l'ordre de 150 %. Ceci s'explique par le blocage par le dolutégravir des transporteurs rénaux OCT2 et MATE-1, qui permettent habituellement la sécrétion rénale de metformine [4]. Il est actuellement recommandé de se limiter à une posologie de metformine de 1 000 mg/j en association avec le dolutégravir, mais le risque d'acidose lactique est modéré. Cela reste cependant un facteur important à prendre en compte chez les patients traités par metformine, au même titre que la déshydratation, la prise d'AINS ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, qui sont susceptibles d'être la cause d'une insuffisance rénale aiguë, comme celle observée dans ce cas. Le risque associé à la prise concomitante de bictégravir et de metformine semble plus limité mais est également à surveiller.

Par ailleurs, toujours dans le traitement du diabète de type 2, les incrétinomimétiques peuvent ralentir la vidange gastrique et ainsi modifier la vitesse d'absorption des médicaments associés, dont les antirétroviraux. Un dosage des concentrations plasmatiques de ces derniers est conseillé.

Cas n° 2 (psychiatrie, neurologie, cardiologie)

Une patiente de 58 ans infectée par le VIH depuis 15 ans, traitée par quétiapine (150 mg/j en forme à libération prolongée) au long cours pour un trouble bipolaire est mise sous darunavir 800 mg "boosté" par 100 mg de ritonavir pour limiter les risques de résistance liés à une inobservance chronique. Elle est admise 2 jours plus tard aux urgences pour des syncopes et un ralentissement psychomoteur important. L'électrocardiogramme relève également un allongement du QT.

Nota bene : la quétiapine est un substrat du cytochrome P450 3A4 dont l'activité est inhibée par l'association darunavir/ritonavir. Le surdosage de la quétiapine a, dans ce cas, conduit à un ralentissement psychomoteur, mais peut dans certains cas entraîner le coma. L'allongement du QT est aussi associé au surdosage.

Il est actuellement recommandé de diviser par 6 la posologie de quétiapine en cas d'association à un inhibiteur de cytochrome [5]. De nombreux anti-psychotiques sont également substrats de cytochromes inhibés par les inhibiteurs de la protéase et les "boosts". Par ailleurs, le risque d'allongement du QT associé à la prise de certains psychotropes, anti-infectieux ou antiarythmiques peut être augmenté en cas d'association à la rilpivirine (cf. *Mécanismes des interactions pharmacodynamiques*, supra).

Dans le domaine des psychotropes, les antidépresseurs sont également des substrats des cytochromes P450. En cas d'association à un "boost", il est le plus souvent nécessaire de commencer par la plus faible posologie et d'adapter ensuite à la clinique. Les anxiolytiques et sédatifs associés aux benzodiazépines sont également substrats de ces enzymes, mais seul le midazolam est formellement contre-indiqué en association avec un "boost" [6]. Parmi les anticonvulsivants, la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital sont des inducteurs enzymatiques qui peuvent diminuer l'efficacité de certains médicaments, dont les antirétroviraux.

Cas n° 3 (endocrinologie, cardiologie)

Le cas d'un patient de 79 ans, traité par clopidogrel, warfarine et simvastatine en prévention secondaire du risque athérombotique après une embolie pulmonaire et un syndrome coronarien aigu stenté, est présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire pour un échec virologique sans résistance sous abacavir/lamivudine + rilpivirine. L'association ténofovir/emtricitabine/cobicistat/elvitégravir est rapidement envisagée, mais n'est pas retenue en raison des interactions potentielles. En effet, les 3 molécules déjà prescrites sont toutes à risque d'interaction avec un "boost".

Nota bene : le clopidogrel est un promédicament qui est métabolisé en métabolite actif par les cytochromes P450 (notamment le 2C19). L'association à un inhibiteur enzymatique est donc susceptible de diminuer son efficacité [7]. L'utilisation d'un autre antiagrégant, comme l'acide acétylsalicylique, peut, dans ce cas, être envisagée. Concernant les anticoagulants, l'élimination des anti-vitamines K passe par l'oxydation par les cytochromes P450 et l'utilisation d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques peut faire fortement varier l'INR. Lors de l'introduction de la nouvelle molécule et à chaque modification posologique, un suivi étroit de l'INR est recommandé. Concernant les nouveaux anticoagulants oraux, ils sont tous substrats des cytochromes P450 3A4 et/ou de la P-gp et sont donc tous à utiliser avec beaucoup de précaution avec les inhibiteurs enzymatiques qui augmentent le risque de saignement [8].

Enfin, concernant l'emploi des statines, l'usage de la simvastatine avec un "boost" est contre-indiqué en raison d'une augmentation de l'exposition supérieure à 30 fois la normale attendue, qui expose le patient à une toxicité musculaire, qui peut secondairement aller jusqu'à la rhabdomyolyse [9]. Il est recommandé de commencer le traitement par atorvastatine par la plus faible dose, sans dépasser 20 mg/j. Enfin, la pravastatine, la rosuvastatine et la fluvastatine sont des médicaments dont le risque d'interaction avec un "boost" est plus faible.

Cas n° 4 (pneumologie, médecine interne)

Une patiente de 64 ans, tabagique, est traitée par budésonide + formotérol inhalés pour une exacerbation d'asthme allergique persistant. Par ailleurs, cette patiente est traitée par ténofovir/emtricitabine + atazanavir + ritonavir pour une infection à

VIH. Après 8 semaines de traitement, la patiente se présente chez son médecin généraliste avec un syndrome de Cushing avéré sans prise systémique de corticoïdes.

Nota bene : une augmentation des concentrations plasmatiques de budésonide et de fluticasone métabolisés par le CYP3A4 a été décrite lors de l'association avec les inhibiteurs de la protéase "boostés" [10]. L'association est donc déconseillée afin d'éviter la survenue d'événements indésirables associés classiquement à la corticothérapie par voie systémique (syndrome de Cushing et insuffisance surrénalienne à l'arrêt). Si des corticoïdes inhalés sont nécessaires, il convient de privilégier la béclométasone.

De nombreuses autres associations entre anti-rétroviraux inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques et substrats de ces enzymes, comme la colchicine (risque léthal avec les inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp), certaines dihydropyridines, la méthadone, certains immunosuppresseurs, comme le tacrolimus ou la ciclosporine, ou encore les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 sont à utiliser avec prudence.

Principales sources d'informations

Ces 20 dernières années, de nombreux sites Internet et applications permettant de vérifier le risque d'interaction médicamenteuse ont vu le jour. Dans le domaine du VIH, la référence est la plateforme gérée par l'université de Liverpool¹. Il existe d'autres plateformes, mais leur niveau de performance reste à évaluer [11]. La limite des approches populationnelles proposées par les bases de données est qu'elles n'intègrent pas la très grande variabilité pharmacocinétique des médicaments entre les patients, et notamment le patient âgé. Ces approches se fondent sur des données moyennes, et certains patients peuvent au contraire présenter des paramètres extrêmes, lesquels les rendent plus à risque en cas d'interaction médicamenteuse.

L'utilisation de ces outils ne doit cependant pas faire oublier l'importance de la concertation pluridisciplinaire pour le choix des médicaments à administrer chez ces patients, et la discussion avec un pharmacologue expert du domaine peut permettre de moduler les informations disponibles avec ses outils et, surtout, de trouver des solutions pour la prise en charge des interactions [12].

1. www.hiv-druginteraction.org

Conclusion

Les patients âgés vivant avec le VIH sont une population en constante augmentation, qui doit appeler à la plus grande vigilance en raison d'une

fragilité accrue et de comorbidités liées à l'âge qui entraînent une polymédication fréquente et parfois risquée. La prise en charge de ces patients nécessite une concertation pluridisciplinaire dont le pharmacologue doit être partie prenante. ■

M. Grégoire déclare avoir des liens d'intérêts avec Gilead, ViiV, Janssen, MSD.

Références bibliographiques

1. Eyawo O et al. Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):174.
2. Marzolini C et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(9):2107-11.
3. Halloran MO et al. Polypharmacy and drug-drug interactions in older and younger people living with HIV: the POPPY study. *Antivir Ther* 2019;24:193-201.
4. Cattaneo D et al. Dolutegravir and metformin: a clinically relevant or just a pharmacokinetic interaction? *AIDS Lond Engl* 2018;32(4):532-3.
5. Sampson MR et al. Dosing recommendations for que-tiapine when coadministered with HIV protease inhibitors. *J Clin Pharmacol* 2019;59(4):500-9.
6. Schmitt C et al. Effect of saquinavir-ritonavir on cytochrome P450 3A4 activity in healthy volunteers using midazolam as a probe. *Pharmacotherapy* 2009;29(10):1175-81.
7. Itkonen MK et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(1):219-28.
8. Nisly SA, Stevens BN. Ritonavir- or cobicistat-boosted antiretroviral therapy and direct oral anticoagulants: A case for apixaban. *Int J STD AIDS* 2019;30(7):718-22.
9. Chauvin B et al. Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(10):815-31.
10. Colpitts L et al. Iatrogenic cushing syndrome in a 47-year-old HIV-positive woman on ritonavir and inhaled budesonide. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2017;16(6):531-4.
11. Aoudi I et al. Comparison of five online free access expert databases (OFAED) to check DDI between ARV drugs and co-prescribed medications from a French cohort of HIV-infected outpatients. International workshop on clinical pharmacology of antiviral therapy, 22-24 mai 2018, Baltimore. [Internet]. Disponible sur: http://regist2.virology-education.com/presentations/2018/Antiviralpk/32_le.pdf
12. Taburet AM et al. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : annexe pharmacologique. Conseil national du sida et des hépatites virales, mars 2018.

 **e.journal**
en direct de l'**EACS 2019**
17th European AIDS Conference
Bâle (Suisse), 6-9 novembre 2019

Sous l'égide de

Avec le soutien institutionnel de

 **la lettre**
DE L'INFECTIOLOGUE

 **GILEAD**

Ne manquez pas les temps forts
de l'EACS 2019 dès le 6 novembre

 www.edimark.fr/EACS/2019/ej

SITE RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Coordonnateur
Pr Valérie Pourcher (Paris)

Rédacteurs
Dr Jean-Philippe Madiou (Paris)
Dr Romain Palich (Paris)

MERCREDI 6 NOV.

JEUDI 7 NOV.

VENDREDI 8 NOV.



Sous l'égide de **La Lettre de l'Infectiologue** - Directeur de la publication : Claudie Damour-Terrasson - Rédacteur en chef: Dr Jean-Luc Meynard (Paris)

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité.

Cet e-journal est édité par Edimark SAS, 44, rue de Prony, CS 10107, 75017 Paris - Tél.: 01 46 67 63 00 - Fax: 01 46 67 63 10