Opinion pharmaceutique

Interaction entre les corticostéroïdes inhalations et les antirétroviraux combinés au ritonavir, cobicistat ou atazanavir seul.

Patient(e) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ DDN : \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

# Téléphone : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Après avoir analysé le dossier de votre patient(e), j’ai relevé un problème relié à sa pharmacothérapie.

Interaction entre

* Budésonide (Pulmicort, Symbicort, Rhinocort)
* Fluticasone (Flovent, Advair, Flonase, Avamys)
* Mométasone (Asmanex, Zenhale, Nasonex)

Et

* Atazanavir/Cobicistat (Evotaz)
* Darunavir/Cobicistat (Prezcobix)
* Élvitégravir/Cobicistat/Emtricitabine/Ténofovir (Stribild, Genvoya)
* Atazanavir/Ritonavir (Reyataz/Norvir)
* Darunavir/Ritonavir (Prezista/Norvir)
* Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)
* Atazanavir (Reyataz)

Une augmentation du risque de toxicité des corticostéroïdes peut survenir lors de l’administration concomitante avec un antirétroviral ci-haut. Voici pourquoi1-27 :

* Le cobicistat, le ritonavir et les inhibiteurs de la protéase (IP) sont des inhibiteurs du cytochrome (CYP) 3A4.
	+ Les corticostéroïdes ci-haut sont des substrats de ce CYP.
	+ Cette inhibition peut accroître leurs concentrations plasmatiques et leur risque de toxicité

Pour de plus amples informations, voici des études évaluant les interactions ci-haut1-27 :

* Fluticasone + ritonavir 2, 3, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 27 :
	+ ↑ de 350 fois la SSC du fluticasone et diminution de 86% de la SSC du cortisol plasmatique.
	+ Cette interaction a fait l’objet d’une alerte de Santé Canada en 2004 et la monographie du ritonavir précise que son association avec le fluticasone constitue un risque d’effets secondaires sérieux.
	+ L’accumulation du corticostéroïde peut engendrer un syndrome de cushing et potentiellement une suppression de l’axe hypothalamo-hypophysaire qui pourrait mener à une insuffisance surrénalienne. Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature.
* Mométasone + ritonavir ou cobicistat
	+ A éviter en raison du risque d’interaction suspectée similaire au fluticasone.
* Budésonide + ritonavir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 27 :
	+ Tout comme le fluticasone, mais de façon moins marquée, sa concentration plasmatique peut s’accumuler en présence d’un puissant inhibiteur du CYP3A4.
	+ En effet, quelques cas de syndromes de Cushing et d’insuffisance surrénalienne ont été rapportés dans la littérature avec **budésonide** et ritonavir.
* Ciclésonide + kétoconazole 10, 11, 27 :
	+ ↑ SSC du métabolite actif du ciclésonide de 3,5 fois. Ce qui est nettement inférieur à ce qui a été observé avec le fluticazone. Cette augmentation est jugée cliniquement non significative.
* Béclométhasone + ritonavir 7, 8, 27 :
	+ Ce corticostéroïde est métabolisé autrement que par le CYP3A4.
	+ Une étude transversale suggère la prévalence moins importante d’insuffisance surrénalienne comparativement aux autres corticostéroïdes.
	+ Des études pharmacocinétiques avec ritonavir seul ou darunavir/ritonavir ont démontré qu’il n’y avait pas d’interaction significative.
	+ *Le béclométhasone est le corticostéroïde en inhalation suggéré comme solution de rechange avec les inhibiteurs du CYP3A4*.

Options thérapeutiques possibles1-27 :

**Fluticasone**

 \*Contre-indication\*

Solution de rechange

* Béclométhasone

Fluticasone 125 μg = Béclométhasone 100 μg

**Budésonide et mométasone**

 \*A éviter\*

Solution de rechange

* Béclométhasone

Budésonide 200 μg = Béclométhasone 100 μg

Mométasone 200 μg = Béclométhasone 100 μg

* Les patients actuellement sous traitement avec cette association et la tolérant peuvent conserver leur thérapie en autant qu’un suivi étroit des effets indésirables et de l’efficacité des corticostéroïdes soit exercé.

Suivi :

* Surveiller toxicité des corticostéroïdes
	+ Syndrome de Cushing : faciès lunaire, acné, bosse de bison, excitation/insomnie, hypertension, ostéoporose, intolérance au glucose, risque accru d’infection, augmentation de l’appétit et gain de poids, augmentation de la pilosité, facilité à faire des ecchymoses, stries mauves sur l’abdomen.
	+ Suppression de l’axe hypothalamo-hypophysaire : mélanodermie, fatigue, faiblesse, hypotension, perte de poids, troubles digestifs. Un cortisol plasmatique et ACTH peuvent être effectués si soupçon d’une suppression surrénalienne.

Suggestion de la pharmacie ou nouvelle prescription

|  |
| --- |
| Date : \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_Patient(e) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ DDN : \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_# Téléphone : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| Rx : Ren : \_\_\_\_\_Médecin : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Licence : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Adresse : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_#Téléphone : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ #Télécopieur : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| Certification du prescripteur Je certifie que : * cette ordonnance est une ordonnance originale,
* le pharmacien identifié précité est le seul destinataire,
* l’original ne sera pas réutilisé.
 |

Veuillez svp nous faire parvenir une copie de cette page avec votre conduite à tenir.

Si vous avez besoin d’information complémentaire, n’hésitez pas à communiquer avec moi.

Cordialement,

Pharmacien(ne) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Pharmacie : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

#Téléphone : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ #Télécopieur : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Références :

1. Monographie : Budésonide (Mylan-Budesonide AQ), Mylan Pharmateucicals ULC, Ontario, Canada, 16 mai 2018.
2. Monographie : Stribild (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir disoproxil fumarate) Gilead Sciences, Ontario, Canada, 17 septembre 2018.
3. Saberi P, Phengrasamy T and Nguyen DP. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. HIV medicine 2013: 1-11.
4. Kedem E, Shahar E, Hassoun G et al. Iatrogenic Cushing’s syndrome due to coadministration of ritonavir and inhaled budesonide in an asthmatic human immunodeficiency virus infected patient. J Asthma. 2010; 47 (7): 830–831.
5. Gray D, Roux P, Carrihill M et al. Adrenal suppression and Cushing’s syndrome secondary to ritonavir and budesonide. S Afr Med J. 2010; 100 (5): 296–297.
6. Yoganathan K, David L, Williams C et al. Cushing’s syndrome with adrenal suppression induced by inhaled budenoside due to a ritonavir drug interaction in a woman with HIV infection. Int J STD AIDS 2012; 23: 520-521.
7. Boyd A, Hadigan C, Pau A. Darunavir/ritonavir Does Not Significantly Increase Plasma Concentrations of Orally Inhaled Beclomethasone in Healthy Volunteers. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, 2012, Abstract 611.
8. Boyd A, Penzak S, Nieman L et al. Co-administration of Orally Inhaled Beclomethasone Dipropionate and HIV Protease Inhibitor Does Not Significantly Alter Adrenal Function in Healthy Volunteers. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, 2012, Abstract 610.
9. Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme F et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. Can Respir J 2012; 19 (2): 127-164.
10. Monographie : Ciclésonide (Alvesco), AstraZeneca Canada Inc., Ontario, Canada, 19 janvier 2017.
11. Foisy MM, Yakiwchuk, Chiu I et al. Adrenal suppression and Cushing’s syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone : a review of the literature. HIV Med, 2008, 9(6): 389-396.
12. Monographie : Fluticasone (Flovent HFA/Diskus), GlaxoSmithKline Inc., Ontario, Canada, 26 avril 2018.
13. Santé Canada. Renseignements importants sur l’innocuité-interaction médicamenteuse entre le propionate de fluticasone (Flonase/Flovent/Advair) et le ritonavir (Norvir/Kaletra). Disponible :
<http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2004/14261a-fra.php>. Publié 22 janvier 2004. Consulté le 18 juin 2015.
14. Molimard M, Girodet PO, Pollet C et al. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: prevalence and clinical presentation. Drug Saf 2008; 31 (9): 769-774.
15. Monographie : Mometasone(Asmanex Twisthaler), Merck, Québec, Canada, 24 janvier 2018.
16. Swaris B, Teo S, Monterio E. Tamsulosin induced retrograde ejaculation and intramuscular steroid induced Cushing’s syndrome in a patient with Ritonavir-boosted antiretroviral regimen. BHIVA 2014, Liverpool UK, 1-4 april 2014, abstract P336.
17. Jain L. Iatrogenic Cushing’s as a recognised complication of concomitant ritonavir and steroid use: A systematic review of cases and recommendations for clinical practice. BHIVA 2014, Liverpool UK, 1-4 april 2014, abstract P177.
18. Ramanathan R, Pau AK, Busse KH et al. Iatrogenic Cushing syndrome after epidural triamcinolone injections in an HIV type 1-infected patient receiving therapy with ritonavir –lopinavir. Clinical infectious diseases. 2008; 47:e97-9.
19. Danaher PJ, Salsbury TL, Delmar JA. Metabolic derangement after injection of triamcinolone into the hip of an HIV-infected patient receiving ritonavir. Orthopedics, 2009, 32(6): 450.
20. Dort K, Padia S, Wispelwey B et al. Adrenal suppression due to an interaction between ritonavir and injected triamcinolone: a case report. AIDS Res Ther. 2009;6:10.
21. Yombi JC, Maiter D, Belkhir L et al. Iatrogenic Cushing’s syndrome and secondary adrenal insufficiency after a single intraarticular administration of triamcinolone acetonide in HIV-infected patients treated with ritonavir. Clin Rheumatol. 2008;27 Suppl 2:579-82.
22. Hyle EP, Wood BR, Backman ES et al. High frequency of hypothalamio-pituitary-adrenal axis dysfunction after local corticosteroid injection in HIV-infected patients on protease inhibitor therapy. J Acquir immune defic syndr. 2013 aug 15; 63(5): 602-8.
23. Molloy A, Matheson NJ, Meyer PAR et al. Cushing’s syndrome and adrenal axis suppression in a patient treated with ritonavir and corticosteroid eye drops. AIDS, 2011, 25(10): 1337-1338.
24. Monographie : Methyprednisolone (Depo-Medrol), Pfizer Canada Inc., Québec, Canada, 19 janvier 2015.
25. Monographies des inhibiteurs de la protéase.
26. Monographie : Genvoya (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir alafénamide) Gilead Sciences, Ontario, Canada, 17 septembre 2018.
27. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : http://www.guidetherapeutiquevih.com