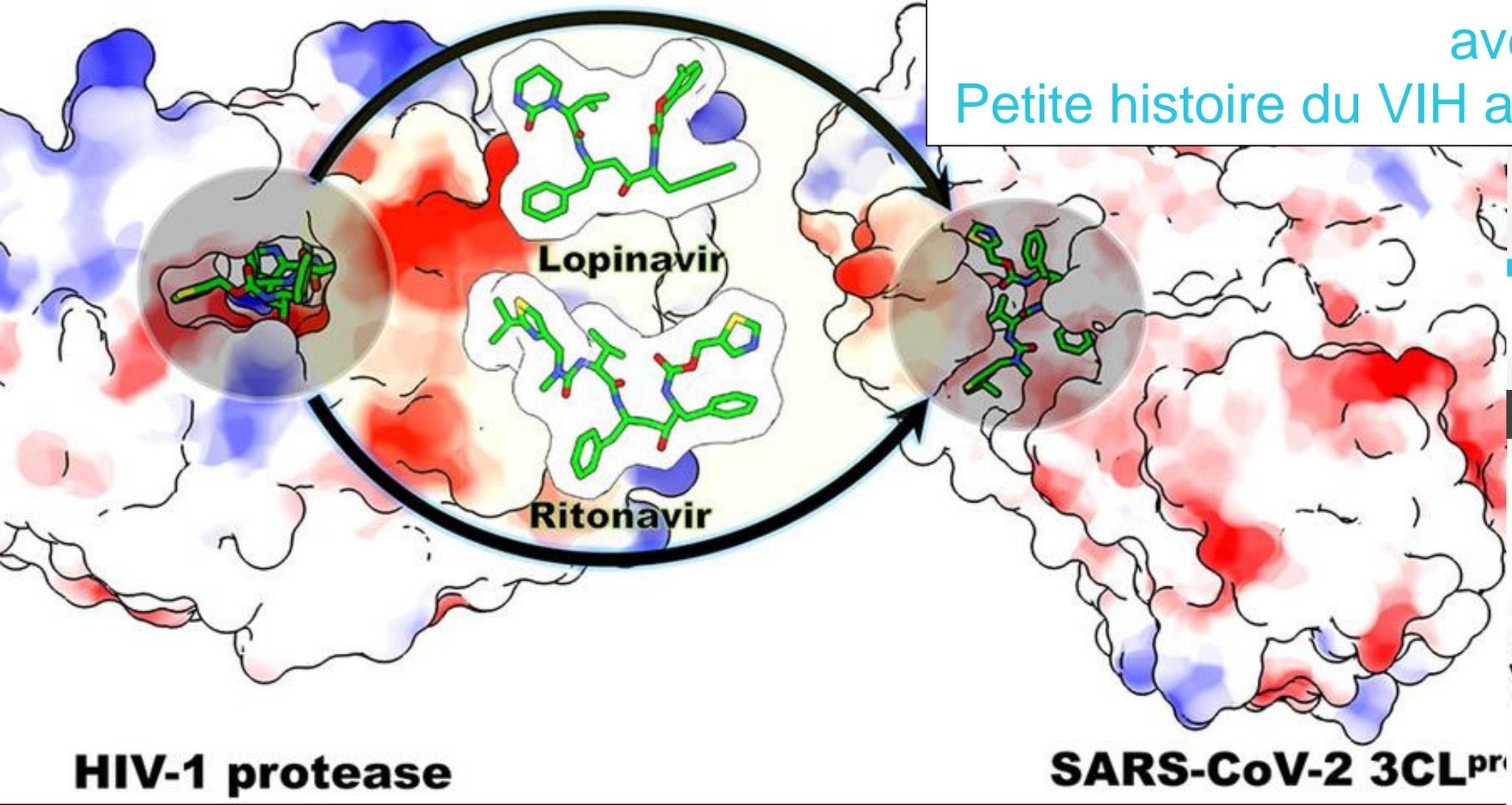


Les interactions médicamenteuses avec le ritonavir : Petite histoire du VIH au SARS-CoV2

Drug repurposing



Sylvain Goutelle

16 novembre 2023



La découverte du ritonavir

- Brevet laboratoire Abbott 1989
- Ritonavir commercialisé en 1996 (Norvir® en France)
- Cible = **protéase du VIH**
 - Protéolyse post-transcriptionnelle des protéines gag et gag-pol
 - Indispensable à la formation de particules virales actives
- Développement d'inhibiteurs de structure peptidomimétique basés sur la symétrie C₂ de la protéase

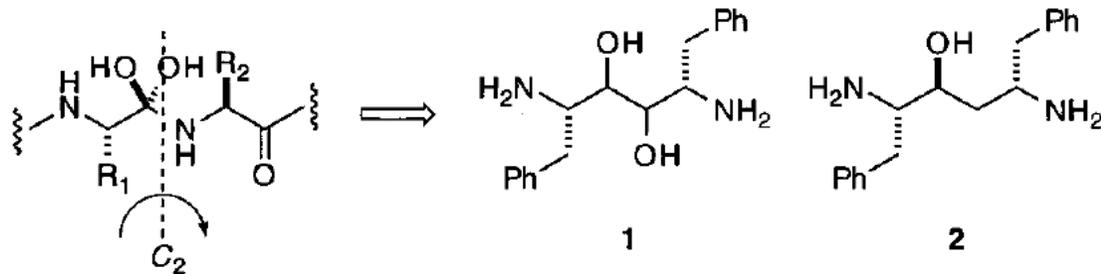
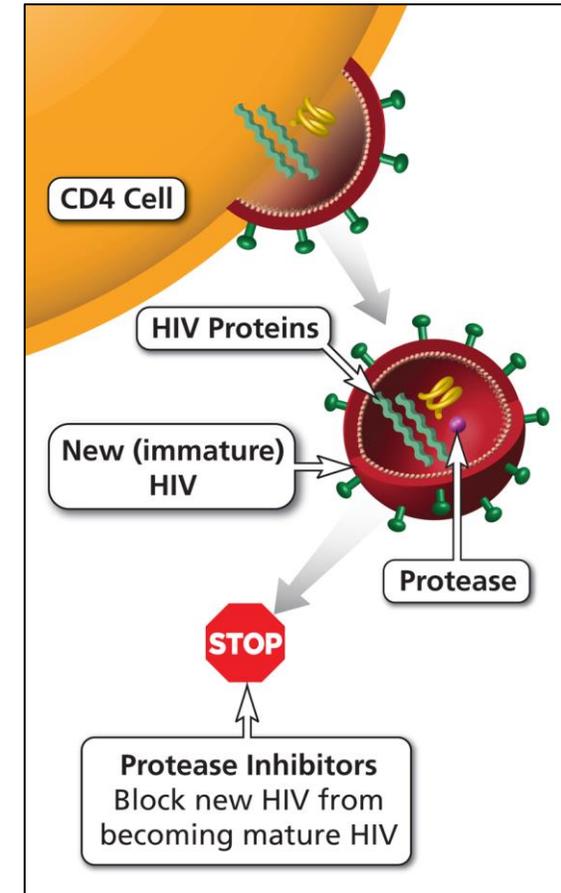
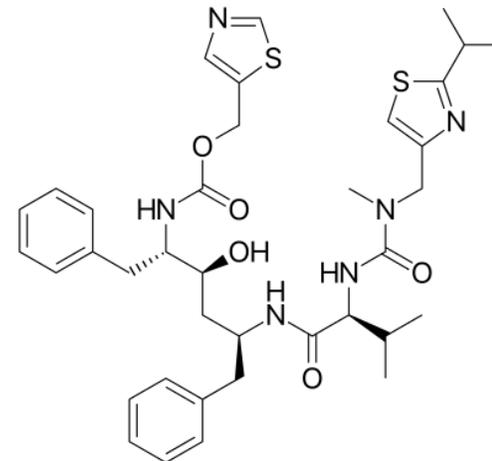


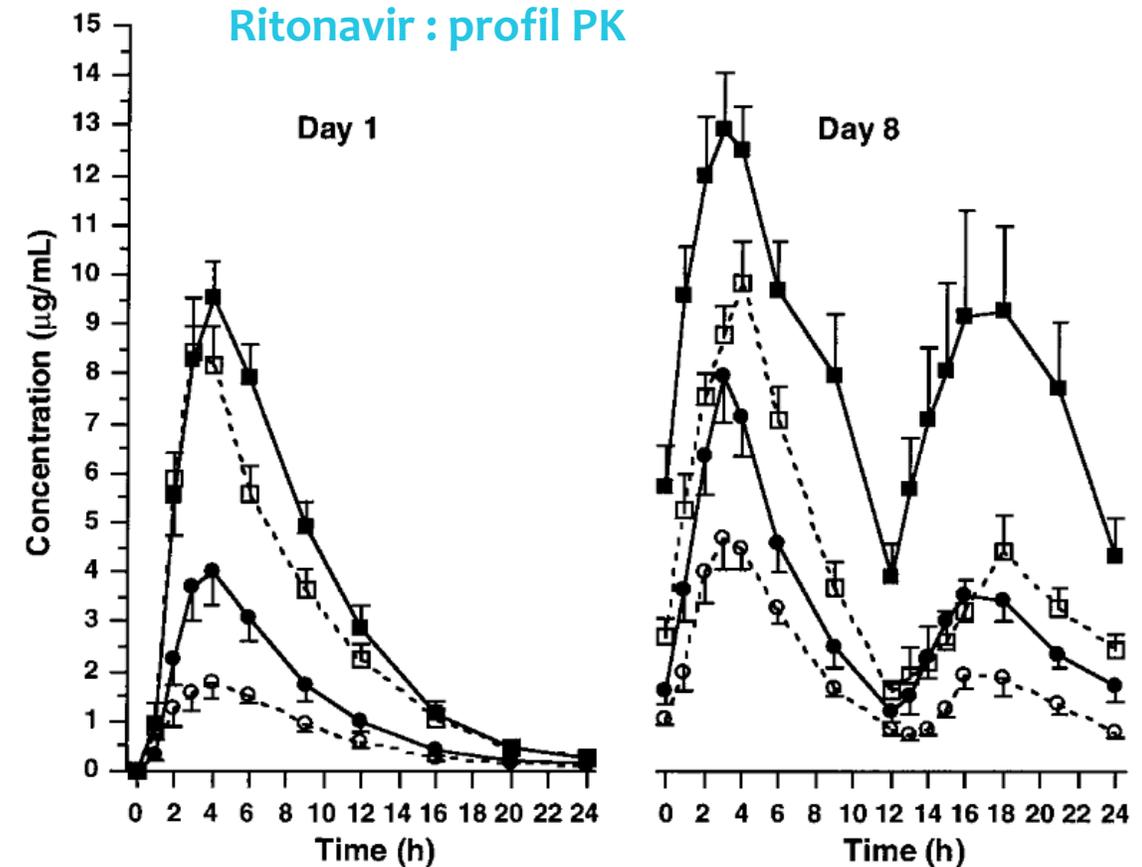
Figure 1. Design of symmetry-based inhibitors of HIV protease.



<https://clinicalinfo.hiv.gov>

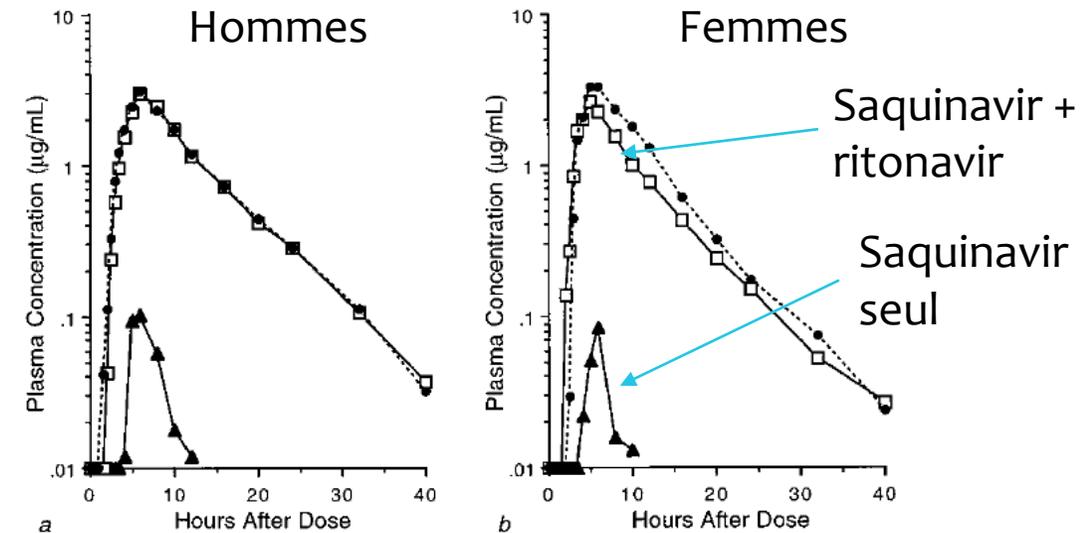
Pharmacologie du ritonavir et autres inhibiteurs de protéase du VIH

- Composants essentiels des premières tri-thérapies anti-VIH
- Profil pharmacocinétique
 - Biodisponibilité moyenne
 - Métabolisme hépatique intense (CYP3A4++)
 - **Demi-vie courte** (3-7 h)
- L'effet antiviral nécessite le maintien de concentrations plasmatiques élevées
- Schéma posologique à 2 à 3 prises/jour
- **Contrainte pour l'observance**



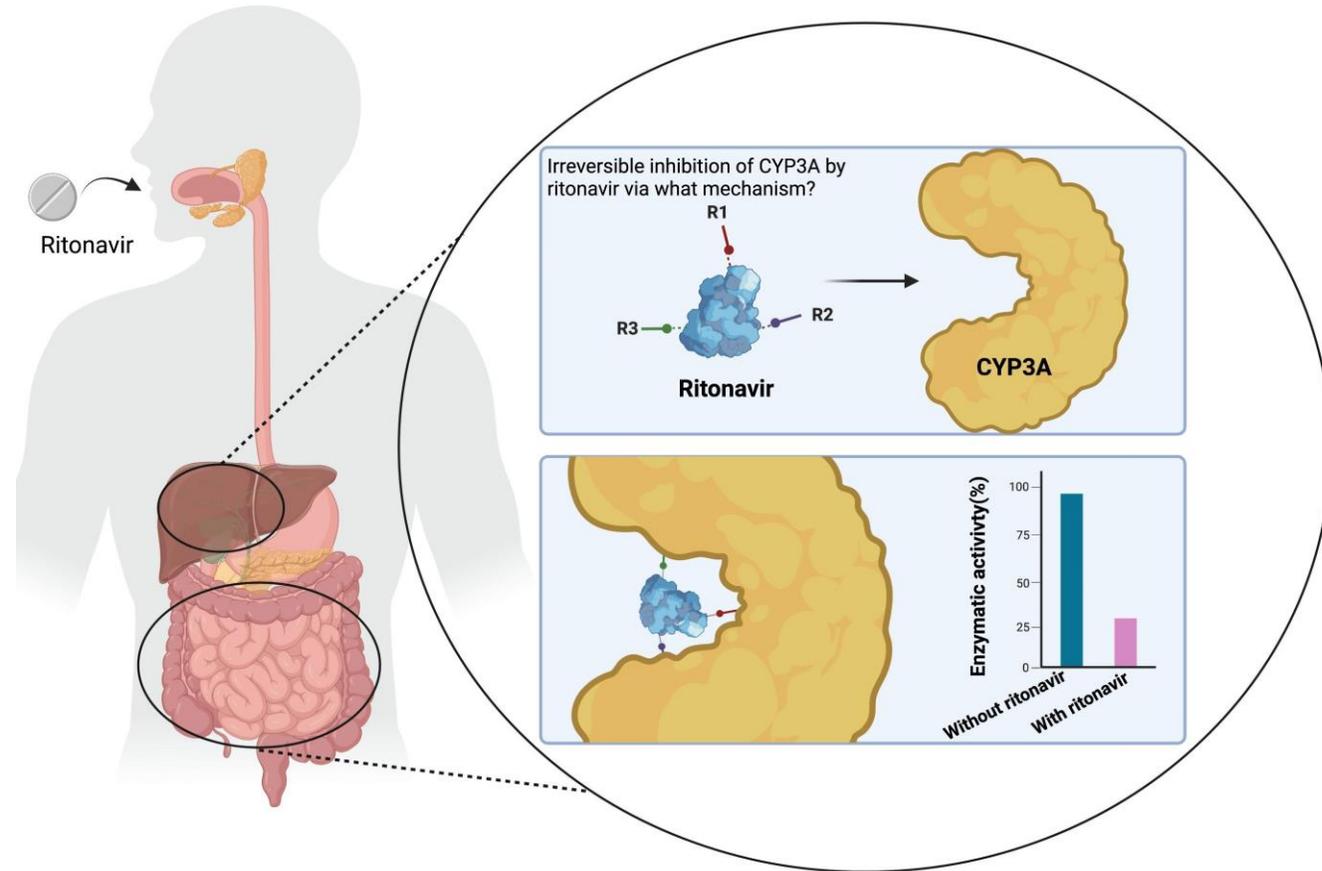
Le ritonavir comme booster des inhibiteurs de protéase du VIH

- Le ritonavir sera peu utilisé comme IP : efficacité antivirale limitée (résistance), forte dose, tolérance médiocre
- Son principal intérêt vient de son effet **inhibiteur enzymatique = booster des IP**
- Co-administration ritonavir + IP
 - ↑ biodisponibilité
 - ↑ AUC
 - ↑ demi-vie
- Lopinavir + ritonavir : 1^{ère} association dans un même comprimé (2000)
- Atazanavir + ritonavir : 1^{ère} association avec 1 prise/jour (2003)



	Effet RTV sur Cmax	Effet RTV sur AUC
Saquinavir	x4.7	X36
Indinavir	x1.4	X8
Nelfinavir	x4.5	x10

Ritonavir : multiples effets sur les cytochromes et transporteurs

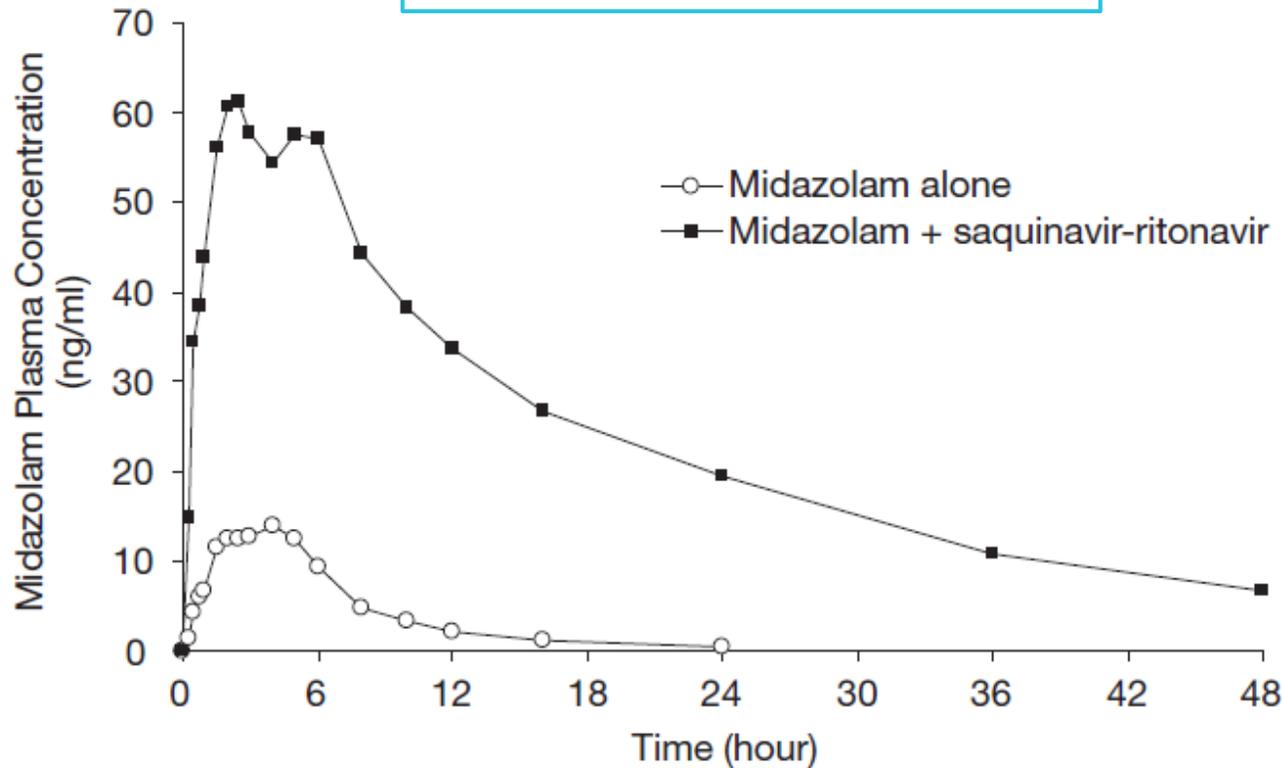


- Inhibiteur puissant de certains CYP
 - CYP3A4 +++
 - CYP2D6
- Inhibiteur de la glycoprotéine-P
- L'effet booster augmente l'effet inhibiteur des autres IP
- Risque de **surexposition et toxicité** des médicaments substrats co-administrés (midazolam, fentanyl, statines, colchicine, AOD...)

Ritonavir : multiples effets sur les cytochromes et transporteurs

RTV + midazolam (CYP3A4)

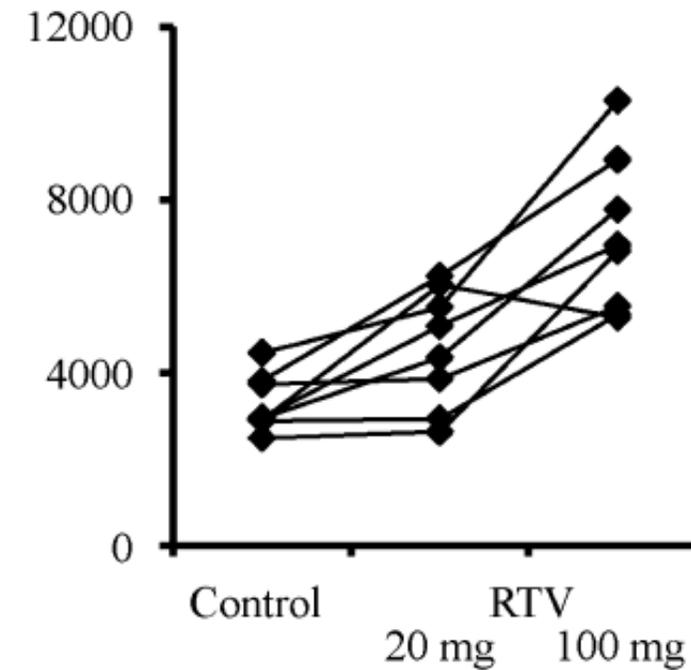
- C_{max} x 4
- AUC x 12



RTV + fexofénadine (P-gP)

- C_{max} x 2.7
- AUC x 2.2

Fexofenadine AUC₀₋₂₄ (pg × h/mL)

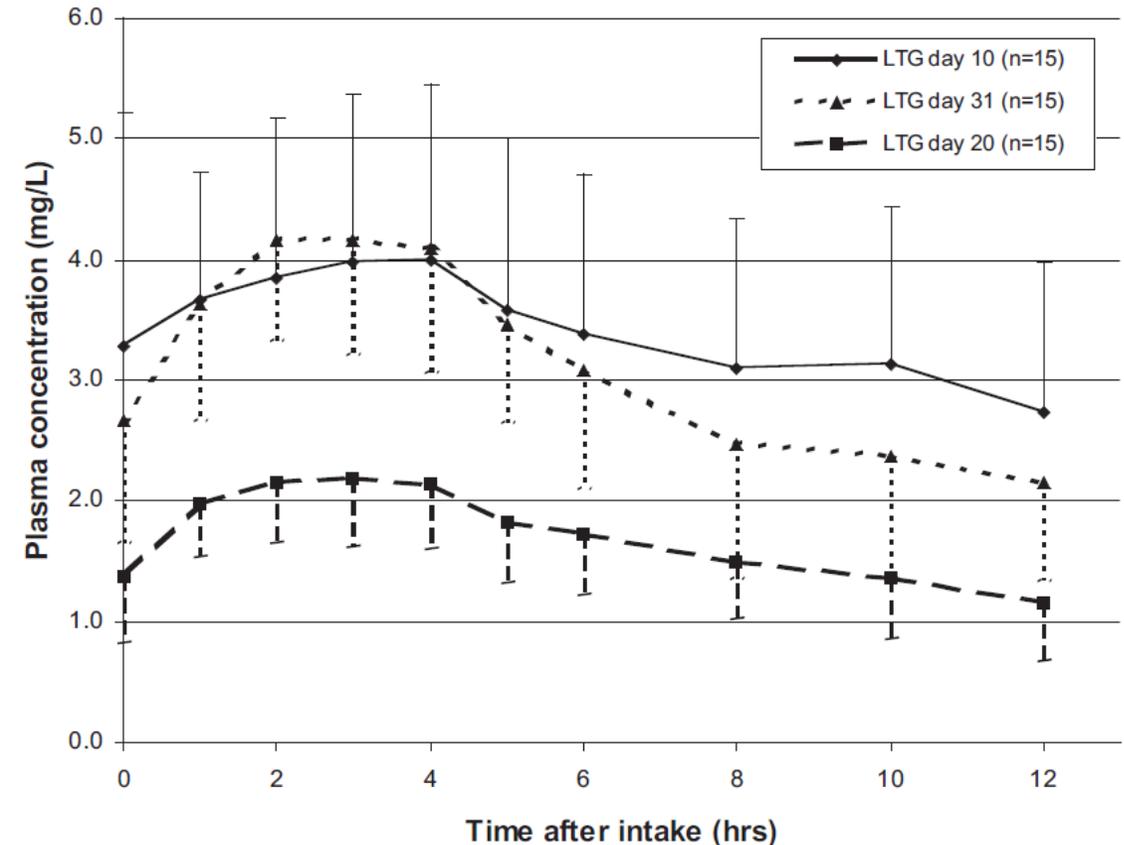


Ritonavir : multiples effets sur les cytochromes et transporteurs

- **Inducteur d'autres CYP**
 - CYP2C19 ++
 - CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6
- Inducteur des glucuronyl-transférases (UGT)
- Risque de **sous-exposition/inefficacité** des médicaments substrats co-administrés (voriconazole, olanzapine, bupropion, lamotrigine, oestro-progestatifs...)

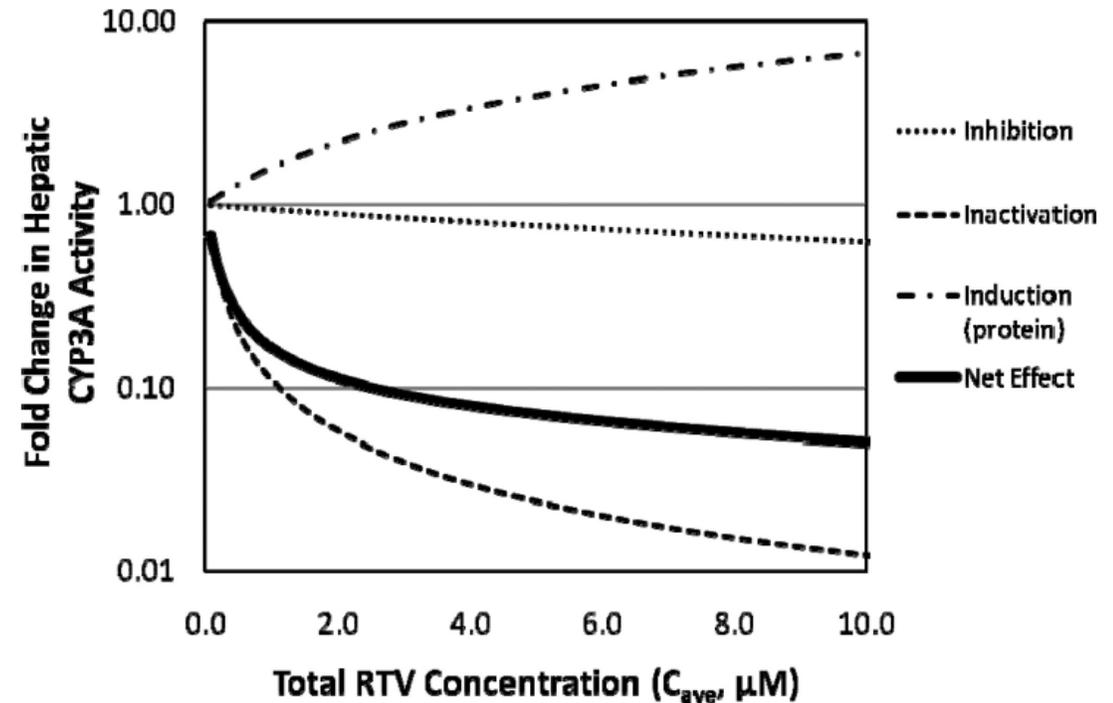
RTV + lamotrigine (UGT)

- AUC x 0.5
- Dose X2 nécessaire

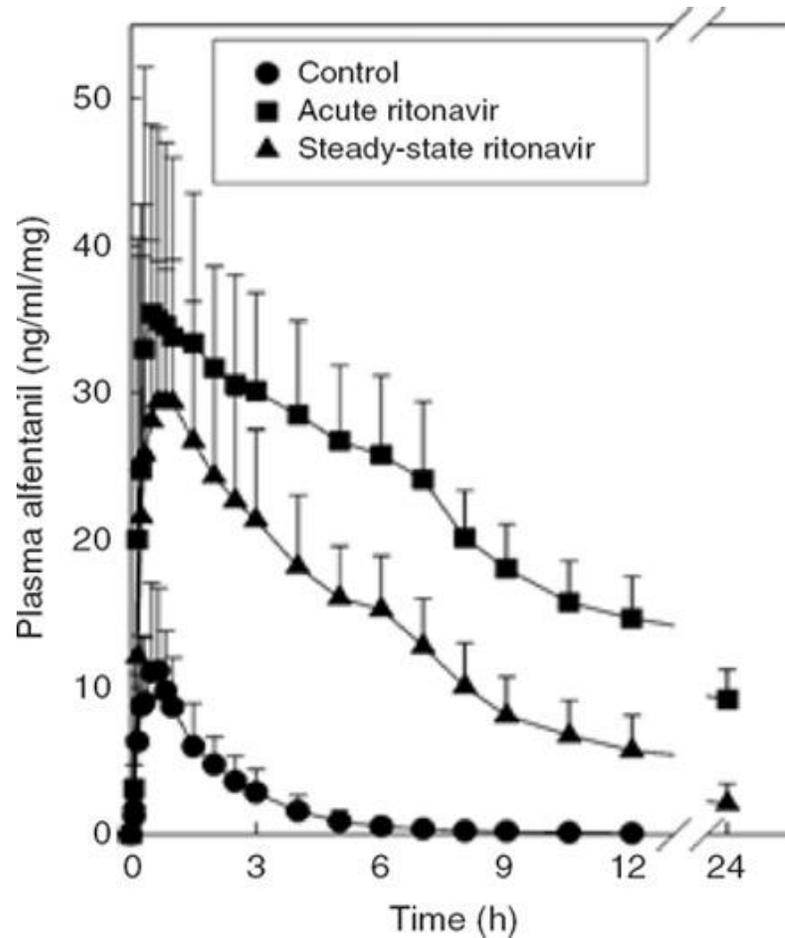


Ritonavir : complexité des interactions

- Des effets complexes, **dose- et temps-dépendants**, parfois opposés
- **CYP3A4**
 - Inhibition compétitive rapide
 - Inhibition irréversible (liaison covalente)
 - Induction partielle plus lente (récepteurs nucléaires PXR)
 - Auto-inhibition et auto-induction du RTV
 - **Effet net = inhibition**
- Résultats d'études parfois contradictoires selon design (dose unique versus doses répétées de RTV) et molécule

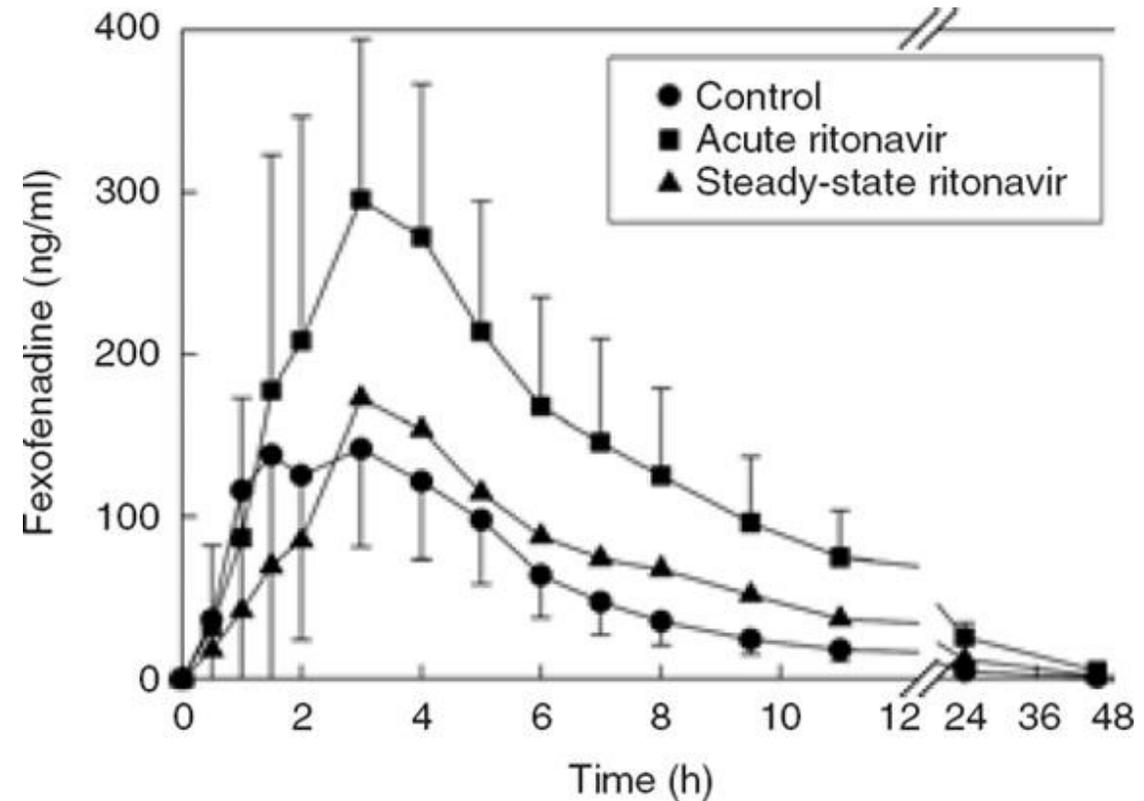


Ritonavir : complexité des interactions



Effet inhibiteur du RTV (CYP3A4, P-gP)

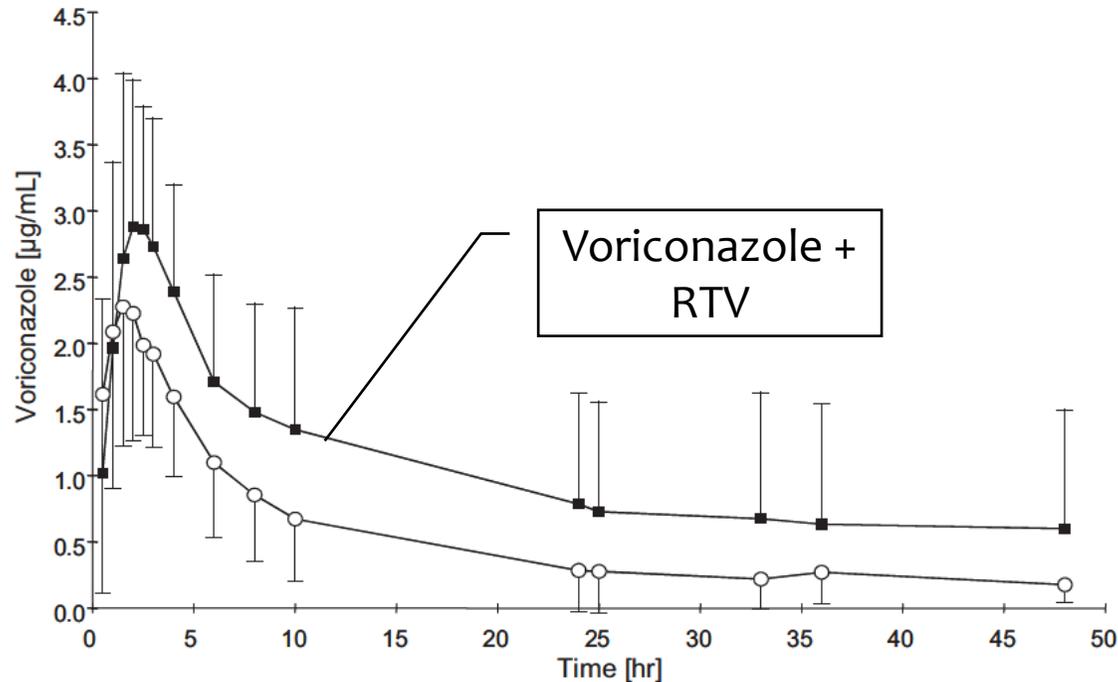
- Maximum après la 1^{ère} dose
- S'atténue mais persiste à doses répétées



Ritonavir : complexité des interactions

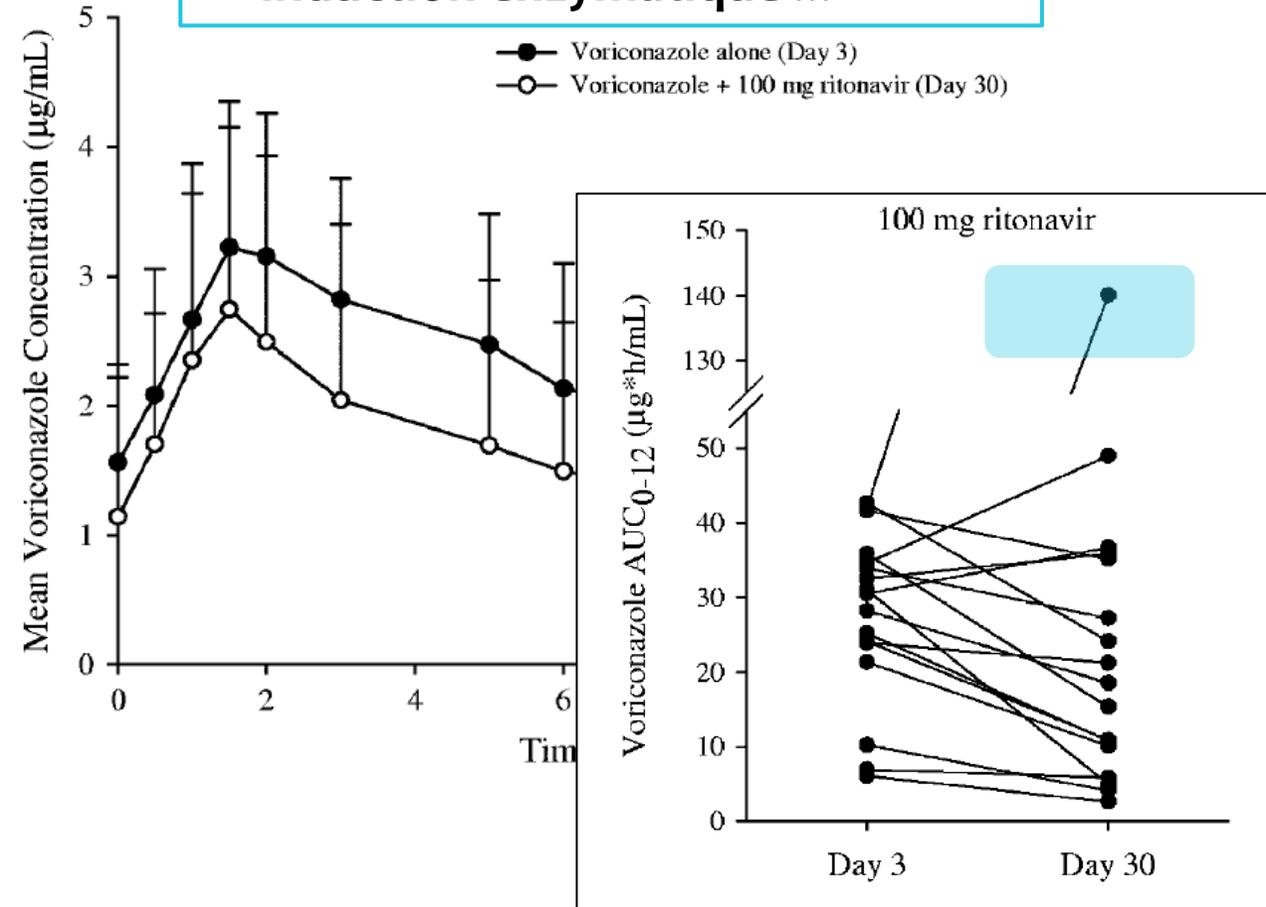
Voriconazole + RTV sur 48h

- AUC vorico x 4.6
- Inhibition enzymatique



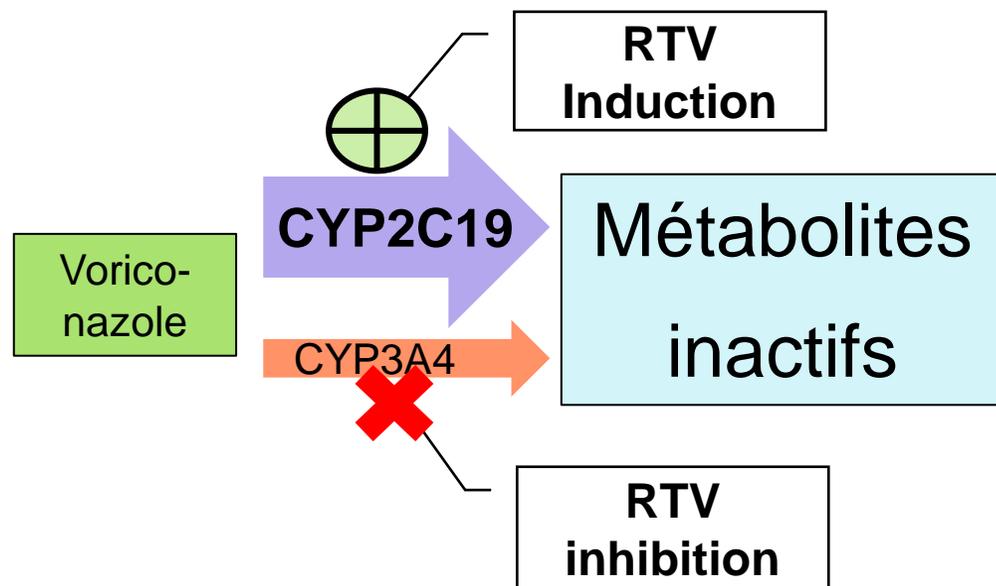
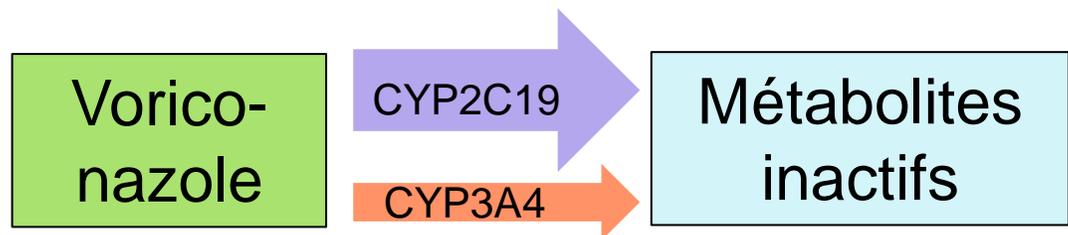
Voriconazole + RTV sur 10 j

- AUC vorico x 0.6
- Induction enzymatique !!!

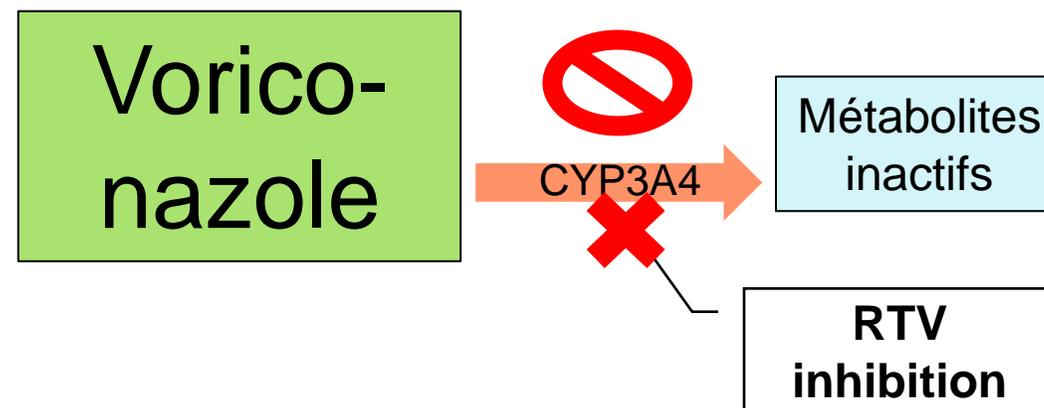


Ritonavir : complexité des interactions

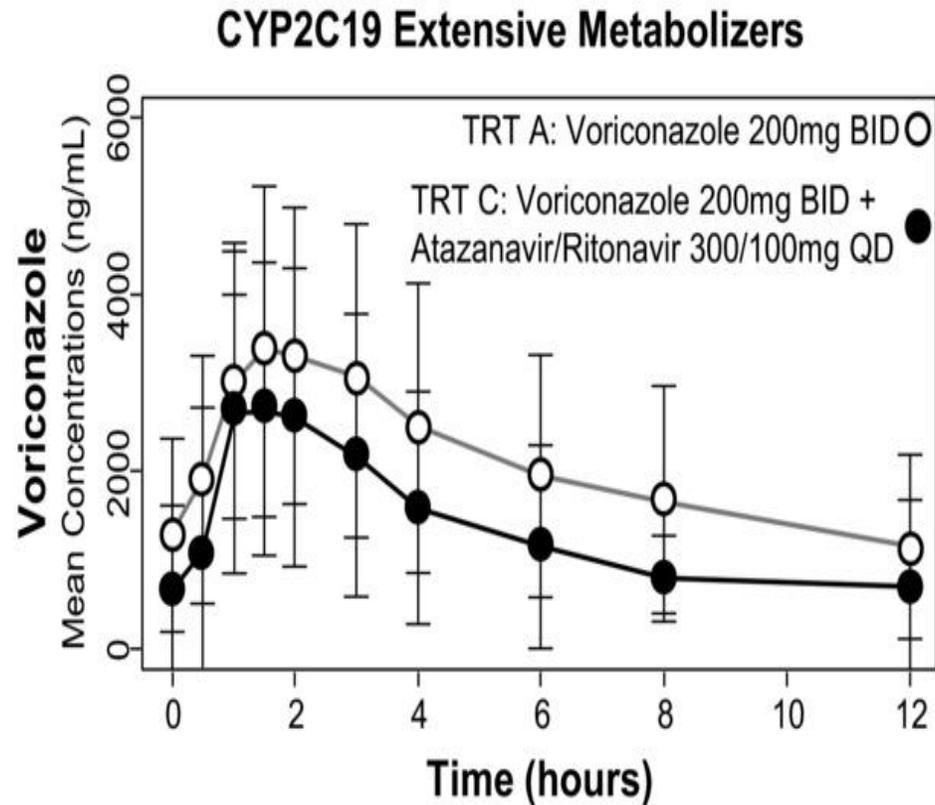
Métaboliseurs normaux CYP2C19



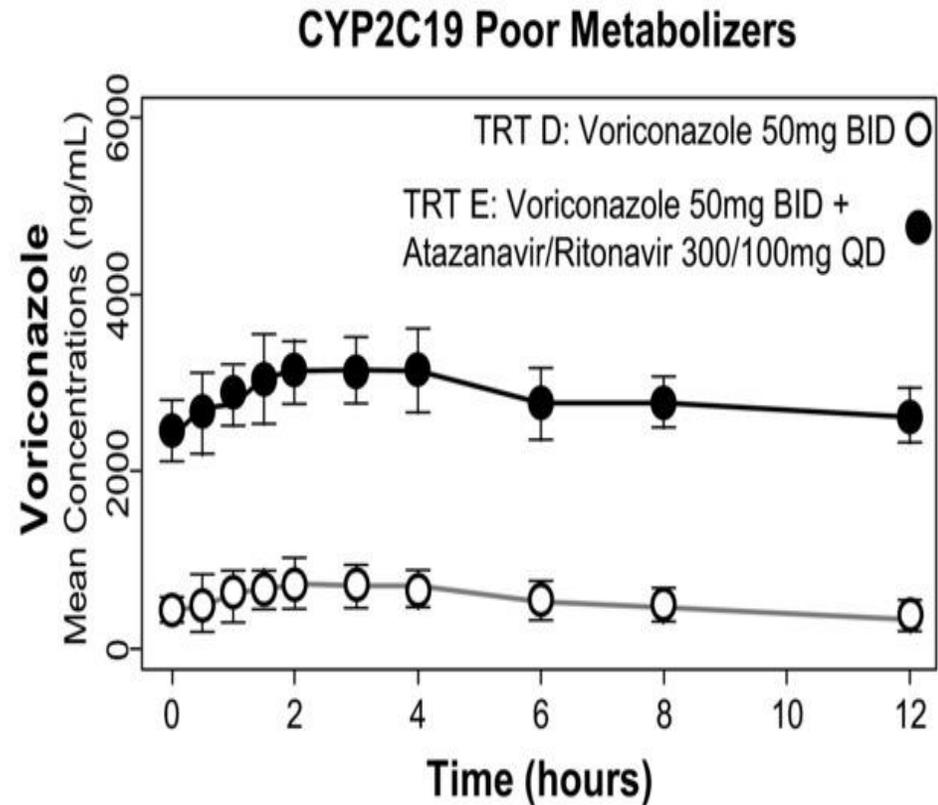
Métaboliseurs lents CYP2C19



Ritonavir : complexité des interactions



Génotype sauvage CYP2C19
Métabolisme CYP2C19 > CYP3A4
Effet inducteur RTV sur CYP2C19 l'emporte



Génotype muté CYP2C19
Métabolisme CYP2C19 << CYP3A4
Effet inhibiteur RTV sur CYP3A4 l'emporte

Ritonavir : une foule d'interactions médicamenteuses

	ATV	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/c /FTAF	DRV/r	LPV	RTV
Anxiolytics/Hypnotics/Sedatives								
Alprazolam	■	■	■	■	■	■	■	■
Bromazepam	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Bupirone	■	■	■	■	■	■	■	■
Chlordiazepoxide	■	■	■	■	■	■	■	■
Clobazam	■	■	■	■	■	■	■	■
Clorazepate	■	■	■	■	■	■	■	■
Diazepam	■	■	■	■	■	■	■	■
Estazolam	■	■	■	■	■	■	■	■
Flunitrazepam	■	■	■	■	■	■	■	■
Flurazepam	■	■	■	■	■	■	■	■
Hydroxyzine	■	■	■	■	■	■	■	■
Lorazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lormetazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Melatonin	◆	◆	■	◆	◆	■	■	■
Midazolam (oral)	●	●	●	●	●	●	●	●
Midazolam (parenteral)	■	■	■	■	■	■	■	■
Oxazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Temazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Triazolam	●	●	●	●	●	●	●	●
Zaleplon	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Zolpidem	■	■	■	■	■	■	■	■
Zopiclone	■	■	■	■	■	■	■	■

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction - may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
▲	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected

	ATV	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/c /FTAF	DRV/r	LPV	RTV
Antiarrhythmics								
Amiodarone	●	●	●	●	●	●	●	●
Bepridil	●	●	●	●	●	●	●	●
Digoxin	■	■	■	■	■	■	■	■
Disopyramide	●	●	●	●	●	●	●	●
Dofetilide	●	●	●	●	●	●	●	●
Dronedarone	●	●	●	●	●	●	●	●
Flecainide	●	●	●	■	■	■	●	●
Lidocaine (Lignocaine)	■	●	■	■	■	■	■	■
Mexiletine	◆	■	■	■	■	■	■	■
Propafenone	■	■	■	■	■	■	■	●
Quinidine	●	●	●	●	●	●	●	●

	ATV	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/c /FTAF	DRV/r	LPV	RTV
Calcium Channel Blockers								
Amlodipine	■	■	■	■	■	■	■	■
Diltiazem	■	■	■	■	■	■	■	■
Felodipine	■	■	■	■	■	■	■	■
Nicardipine	■	■	■	■	■	■	■	■
Nifedipine	■	■	■	■	■	■	■	■
Nisoldipine	■	■	■	■	■	■	■	■
Nitrendipine	■	■	■	■	■	■	■	■
Verapamil	■	■	■	■	■	■	■	■

Ritonavir : une foule d'interactions médicamenteuses

RESEARCH LETTERS | VOLUME 352, ISSUE 9142, P1751-1752, NOVEMBER 28, 1998

 Download Full Issue



Purchase

Fatal interaction between ritonavir and MDMA

[Prof JA Henry](#)  • [IR Hill](#)

Published: November 28, 1998 •

[Br J Clin Pharmacol](#). 2010 Jan; 69(1): 99–101.

doi: [10.1111/j.1365-2125.2009.03555.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03555.x)

PMCID: [PMC2830603](#)

PMID: [20078618](#)

Severe toxicity related to a pharmacokinetic interaction between docetaxel and ritonavir in HIV-infected patients

[Olivier Mir](#), [Bernadette Dessard-Diana](#), [Agnès Lillo-Le Louet](#),¹ [Pierre Loulergue](#),² [Jean-Paul Viard](#),² [Anne Langlois](#),³

[Catherine Durdux](#), and

[Br J Clin Pharmacol](#). 2011 Apr; 71(4): 621–623.

doi: [10.1111/j.1365-2125.2010.03849.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03849.x)

PMCID: [PMC3080653](#)

PMID: [21395657](#)

Extreme bradycardia due to multiple drug–drug interactions in a patient with HIV post-exposure prophylaxis containing lopinavir–ritonavir

[Rachel Puech](#),¹ [Marie-Claude Gagnieu](#),² [Caroline Planus](#),¹ [Bruno Charpiat](#),¹ [André Boibieux](#),³ [Tristan Ferry](#),³ and

[Michel Tod](#)¹

Ritonavir : gestion des interactions dans l'infection à VIH

- Patients souvent jeunes à l'instauration
- **Traitement chronique par IP boosté** dans le cadre d'une trithérapie
- Co-traitements ajoutés secondairement
- Prescription et suivi majoritairement par les **spécialistes infectiologues**

Review Journal of INTERNAL MEDICINE
doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02301.x

Drug–drug interactions in the treatment of HIV infection: focus on pharmacokinetic enhancement through CYP3A inhibition

Me  HIV Drug Interactions  UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Annexe pharmacologique (mars 2018)

Tableaux des principales interactions entre ARV et médicaments associés

Sauf indications contraires, les sites consultés sont :

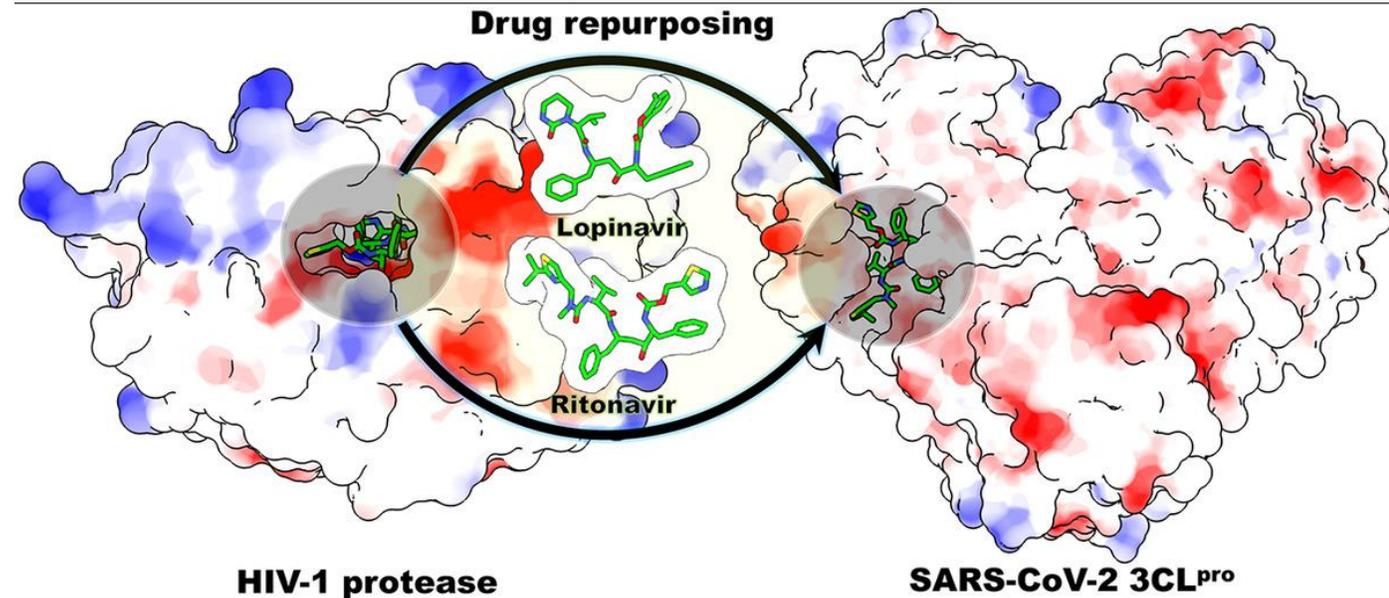
- <http://www.eacsociety.org> : European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines v8.2, janvier 2017
- <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version octobre 2017.
- <http://www.hiv-druginteractions.org>
- <http://www.hep-druginteractions.org>

Ritonavir : repositionnement dans le COVID19

- Printemps 2020: 1^{ère} vague de COVID19 en Europe
- **Stratégies de repositionnement** de médicaments existants
 - Hydroxychloroquine
 - Lopinavir + ritonavir
- Protéase du SARS-CoV2 comme cible des IP
- Usage compassionnel et essais cliniques
- Pas d'efficacité démontrée, abandon rapide de LPV + RTV

Why Are Lopinavir and Ritonavir Effective against the Newly Emerged Coronavirus 2019? Atomistic Insights into the Inhibitory Mechanisms

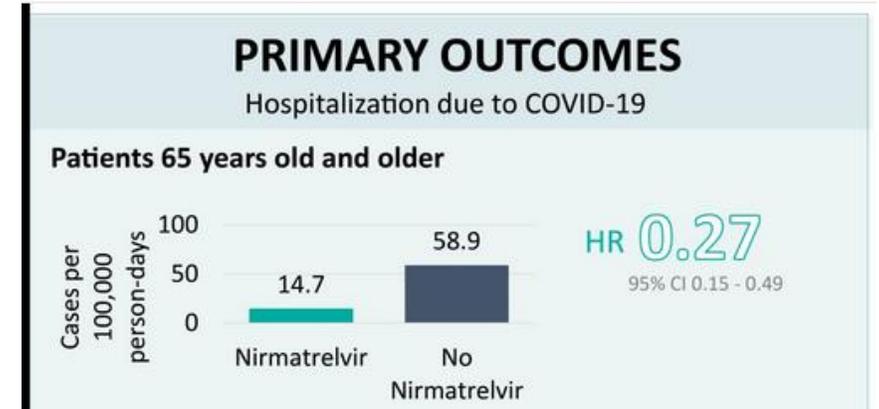
Bodee Nutho, Panupong Mahalapbutr, Kowit Hengphasatporn, Nawanwat Chainuwong Pattarangoon, Nattapon Simanon, Yasuteru Shigeta, Supot Hannongbua*, and Thanyada Rungrotmongkol*



L'arrivée du Paxlovid® : Nirmatrelvir + Ritonavir

- **Nirmatrelvir** = inhibiteur sélectif de la protéase 3C-like du SARS-CoV-2
- Pharmacocinétique proche des IP du VIH
 - Substrat CYP3A4
 - Demi-vie courte
- **Ritonavir = booster**

- En 2022-2023 : **traitement de 1^{ère} intention** du COVID non-grave
 - Réduit l'évolution vers les formes graves de COVID
 - Reste actif sur les souches mutées



Ritonavir : repositionnement dans le COVID19

Arrivée d'un nouveau médicament contre la Covid-19 : la France déploie le Paxlovid® en ville

publié le : 02.02.22

📌 Communiqués de presse de Olivier Véran | Communiqués et dossiers de presse | Coronavirus | COVID-19 | Santé



Le **Paxlovid®** est un nouvel antiviral commercialisé par les **laboratoires Pfizer**. Ce traitement a obtenu son autorisation de mise sur le marché le vendredi 28 janvier 2022 et une autorisation d'accès précoce octroyée par les autorités sanitaires françaises. **La France sera le 1er pays de l'Union Européenne à mettre à disposition ce médicament.**

Son objectif est d'**empêcher la multiplication du virus**, et donc de réduire l'aggravation de la maladie de façon précoce à partir de l'apparition des symptômes. Il est indiqué dans le **traitement de la Covid-19 chez les adultes symptomatiques** ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un **risque élevé d'évolution vers une forme grave** de la Covid-19.

Les résultats obtenus lors des essais cliniques montrent une **réduction de la survenue d'une hospitalisation ou d'un décès de 85,2 %** pour les patients, à condition d'être administré le plus vite possible et dans les cinq jours suivant l'apparition des premiers symptômes.

Paxlovid® peut être prescrit par tout médecin dans le cadre d'un accès précoce. Il sera disponible en pharmacie de ville et en pharmacie à usage intérieur. Ainsi pour tenir compte des délais d'approvisionnement et respecter la prise du médicament dans les délais de 5 jours après l'apparition des symptômes, il est nécessaire que le patient consulte très rapidement dès l'apparition des symptômes et se rende ensuite chez le pharmacien après la prescription médicale.

Nirmatrelvir + Ritonavir : comment gérer les interactions ?

- **Prescription large** ville + hôpital, prescripteurs **non-spécialistes**
- Patients de tous âges
- **Patients à risque d'interaction +++** : patients âgés, patients greffés, patients sous anticancéreux...
- Traitement aigu à débiter sans tarder
- Traitement Paxlovid® court (5 jours) : inhibition enzymatique maximale
- Situations à risque très élevé d'interactions médicamenteuses majeures



Nous rappelons qu'il existe un risque important d'interactions médicamenteuses avec Paxlovid qu'il importe de prendre en compte avant toute initiation de ce traitement. En effet, plusieurs cas ont été rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

- Chez les patients polymédiqués, la prise en charge des interactions médicamenteuses peut être complexe et nécessite d'envisager une **approche pluridisciplinaire** impliquant des médecins et des spécialistes en pharmacologie clinique.
- Un avis spécialisé est notamment nécessaire préalablement à l'initiation du Paxlovid en cas d'association avec un immunosuppresseur, dont le tacrolimus, afin d'ajuster la dose de l'immunosuppresseur, ainsi que le suivi thérapeutique pharmacologique pendant et après le traitement par Paxlovid.

Nirmatrelvir + Ritonavir : dispositif d'aide à la prescription et à la dispensation

- **SFPT** : liste et outil de recherche des interactions
- **Numéro vert** accessible aux médecins et pharmaciens
 - Confirmation de l'indication
 - Gestion des interactions médicamenteuses
 - Posologie (fonction rénale)
- Implication des **laboratoires de pharmacologies + CRPV**



DGS-URGENT

DATE : 22/12/2022

RÉFÉRENCE : DGS-URGENT N°2022-86

TITRE : POINT DE SITUATION SUR LES TRAITEMENTS CONTRE LA COVID-19

Pour les situations complexes, la DGS recommande d'anticiper les adaptations de traitement et de suivi qui seront à prendre en cas de recours au Paxlovid® au cours d'une consultation de suivi systématique ou d'une consultation dédiée. Les pharmaciens d'officine peuvent également solliciter ce dispositif en cas d'interrogation au moment de la délivrance du Paxlovid®.

Le numéro vert est le suivant :



Paxlovid® : dispositif d'aide à la prescription et à la dispensation



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

ACCUEIL	AVIS DE LA SFPT	CONGRÈS 2024	GROUPES DE TRAVAIL	VIE DE LA SFPT	JOURNAUX	ADHÉSION
---------	-----------------	--------------	--------------------	----------------	----------	----------

Publié dans Recommandations et publications.

RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES NIRMATRELVIR/RITONAVIR (PAXLOVID)

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaires
<i>Antiagrégants</i>			
Aspirine	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Prasugrel	Diminution AUC 45% mais vraisemblable conservation de l'effet clinique	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines : un avis cardiologique spécialisé doit être pris
Clopidogrel	Diminution de l'activité antiagrégante mais vraisemblable conservation de l'effet clinique	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines : un avis cardiologique spécialisé doit être pris
Ticagrélor	Augmentation de l'exposition avec risque de saignement	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament	

Les interactions médicamenteuses avec le ritonavir : qu'avons-nous appris?

- Concept de « **booster** » pharmacologique
 - Progrès dans l'infection à VIH
 - Intérêt de « booster » plus sélectif que le ritonavir pour limiter les interactions (ex: cobicistat)
- Le ritonavir, une « **boîte de Pandore** »
 - Ampleur et complexité inattendues des interactions avec le ritonavir
 - Pour 1 interaction recherchée, des dizaines d'interactions potentielles non-souhaitées
- Une **gestion inédite des interactions** dans le cas du Paxlovid®
 - Apport des connaissances acquises chez les patients VIH+
 - Mobilisation importante des pharmaciens pharmacologues
 - Gestion des interactions à adapter selon le contexte d'utilisation d'un médicament
- Gestion des interactions médicamenteuses : une compétence attendue des pharmaciens