

Bulletin de l'ISMP Canada

Volume 8, Numéro 3

Le 19 mai 2008

Interactions médicamenteuses en prophylaxie post-exposition au VIH

Le traitement utilisé en prophylaxie post-exposition au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) consiste en des associations d'antirétroviraux. Ces médicaments peuvent être pris pendant quatre semaines pour réduire le risque d'infection par le VIH chez les personnes qui ont pu être exposées au VIH, que ce soit dans le cadre de leur travail (p. ex., piqûre d'aiguille) ou autrement (p. ex., agression sexuelle)^{1,2}. Le traitement doit être amorcé dès que possible (de préférence dans les heures qui suivent l'exposition)^{1,2,3}, ainsi, si la prophylaxie convient comme traitement, une « trousse de départ » de prophylaxie post-exposition au VIH est souvent remise à l'urgence ou en soins ambulatoires pour assurer l'instauration rapide du traitement. Le processus varie pour la suite du traitement de prophylaxie post-exposition au VIH. Les médicaments peuvent être délivrés dans une pharmacie communautaire ou à une visite de suivi à la clinique; or, il n'existe pas de démarche systématique visant l'identification des interactions médicamenteuses possibles lors de la remise de la prophylaxie post-exposition au VIH.

On sait que certains antirétroviraux contribuent à de nombreuses interactions médicamenteuses en raison de leur inhibition du cytochrome P450^{4,5}. Comme le montre le cas suivant, ces interactions peuvent avoir de graves conséquences si elles ne sont pas rapidement reconnues et résolues.

Cas

Un patient de 46 ans a reçu une trousse de départ de prophylaxie post-exposition au VIH contenant Kaletra (lopinavir + ritonavir) et Combivir (zidovudine + lamivudine), qui lui a été remise à l'urgence d'un hôpital. Le patient prenait régulièrement de la venlafaxine, de l'amitriptyline et du bupropion, suivait une hormonothérapie substitutive et recevait un timbre transdermique de fentanyl à raison de 100 µg/h. Environ quatre jours après le début de la prophylaxie post-exposition, le patient présentait un état de grande somnolence et devait être souvent réveillé. Il s'est étendu et un peu plus tard en soirée il ne présentait plus de signes vitaux. Les tentatives de réanimation ont été vaines. D'après l'autopsie et les concentrations sériques des médicaments, on a déterminé que la cause du décès était une intoxication au fentanyl due à une interaction avec Kaletra.

Facteur contributifs

On a déterminé que le facteur suivant a pu contribuer à l'événement sentinelle décrit dans le rapport de cas :

- L'interaction significative sur le plan clinique entre le ritonavir et le fentanyl n'a pas été détectée.

Le ritonavir est un puissant inhibiteur de l'enzyme CYP 3A4, qui est responsable du métabolisme du fentanyl⁶. Une étude évaluant l'interaction entre le ritonavir et le fentanyl administré par voie intraveineuse a montré que la clairance du fentanyl était réduite à un tiers lors de l'ajout du ritonavir à raison de 200 mg trois fois par jour. Les auteurs ont conclu que la prise de ritonavir entraîne une augmentation d'environ trois fois des concentrations de fentanyl⁷, ce qui représente une interaction très significative du point de vue clinique⁸. L'administration de Kaletra dans le cadre d'une prophylaxie post-exposition au VIH comprend une dose de ritonavir de 100 mg deux fois par jour. Aucune donnée n'a été publiée provenant d'études sur l'augmentation de la concentration de fentanyl résultant d'une interaction avec une dose plus faible de ritonavir (selon le protocole de la prophylaxie post-exposition au VIH). Il est intéressant de noter que les monographies de timbres transdermiques de fentanyl (p. ex., Duragesic)⁹ citent le ritonavir comme substance causant une interaction médicamenteuse, mais que les monographies de produits contenant du ritonavir (Kaletra¹⁰, Norvir¹¹ et Norvir SEC¹¹) ne font aucune mention d'une interaction avec le fentanyl.

Recommandations

L'ISMP Canada suggère de suivre les étapes ci-dessous pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses dans le cadre d'une prophylaxie post-exposition au VIH.

Établissements et centres de traitement effectuant les prophylaxies post-exposition au VIH : (entre autres, services d'urgence, services de santé et sécurité du travail, centres de traitement des victimes d'agression sexuelle)

- Mettre au point et suivre une démarche systématique (p. ex., ordonnances préétablies, mises en pages en format électronique ou papier) pour la prophylaxie post-exposition du VIH, comprenant l'établissement de la liste des médicaments que les patients prennent à ce moment.
- Chez les patients qui prennent d'autres médicaments, évaluer les interactions médicamenteuses possibles grâce à une base de données électronique (p. ex., le système informatisé de traitement de l'information en pharmacie, MicroMedex), utilisée de préférence par un pharmacien. Cette évaluation devrait être faite soit avant de commencer le traitement de la prophylaxie post-exposition au VIH, soit dès que possible après la première dose.

- Dans les centres de traitement et les cliniques qui n'ont pas accès à un pharmacien sur place ou sur appel, établir un service de consultation avec un pharmacien communautaire.
- Si l'utilisation concomitante de ritonavir et de fentanyl par voie transdermique est nécessaire, réévaluer la dose de fentanyl, la gestion de la douleur et la surveillance des patients.
- Informer le patient des effets indésirables potentiels, incluant ceux qui pourraient provenir d'interactions médicamenteuses possibles, et lui indiquer dans quels cas il faut consulter immédiatement un médecin.
- Donner des renseignements par écrit, notamment la liste complète des médicaments incluant ceux prescrits dans le cadre de la prophylaxie post-exposition au VIH et informer le patient de remettre ces renseignements au professionnel de la santé qui s'occupera de son suivi

Fabricants de produits pharmaceutiques

- Modifier la monographie du ritonavir pour inclure l'interaction avec le fentanyl et la nécessité de surveiller de près les patients et de réduire la dose de fentanyl si ces deux médicaments sont utilisés en concomitance.

Compte tenu du nombre croissant de médicaments sur le marché et donc d'interactions médicamenteuses possibles, il est important de vérifier dans la base de données électronique que les médicaments administrés en concomitance ne peuvent entraîner d'interactions. La remise des médicaments de la prophylaxie post-exposition au VIH directement aux patients est un exemple de processus qui peut passer outre le dépistage des interactions médicamenteuses. Comme les patients qui suivent une prophylaxie post-exposition au VIH ont rarement besoin d'être hospitalisés, leurs médicaments ne sont habituellement pas entrés dans le système informatisé de traitement de l'information en pharmacie de l'hôpital, ce qui signifie qu'il peut n'y avoir aucun moyen de vérifier automatiquement les interactions médicamenteuses. Bien que certains centres de traitement aient mis au point leur propre liste d'interactions médicamenteuses importantes dans le cadre d'une prophylaxie post-exposition au VIH, les vérifications manuelles peuvent être moins fiables et sont sujettes à l'erreur humaine¹². En raison du grand potentiel d'interactions médicamenteuses significatives du point de vue clinique associées aux médicaments de la prophylaxie post-exposition au VIH, les professionnels de la santé qui administrent ce traitement doivent s'assurer que leur processus comprenne une évaluation électronique des interactions médicamenteuses.

Remerciements

L'ISMP Canada tient à remercier les experts qui ont révisé ce bulletin (en ordre alphabétique) : Tony Antoniou, PharmD, Hôpital St. Michael's; Bill Cornish, RPh, BScPhm, Service de renseignements thérapeutiques, Sunnybrook Health Sciences Centre; Mary Dimeo, inf. aut., MSclnf, ACNP; Kevin Gough, MD, FRCPC, MEd, Hôpital St. Michael's et Université de Toronto; John W. Senders, PhD, Professeur émérite, Université de Toronto; et Scott E. Walker, MScPhm, Coordonnateur, Contrôle de la qualité et recherche, Département de pharmacie, Sunnybrook Health Sciences Centre et Professeur agrégé, Université de Toronto.

Références

1. Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, Heneine W, Ross CS; US Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR Recomm Rep. 2005 [cité le 25 avril 2008];54(RR-9):1-17. Disponible au : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm>
2. Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, Auerbach JD, Veronese F, Struble KA, et al; U.S. Department of Health and Human Services. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. MMWR Recomm Rep. 2005 [cité le 25 avril 2008];54(RR-2):1-20. Disponible au : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5402a1.htm>
3. Ontario Sexual Assault/Domestic Violence Treatment Centres (SATCs): medical guidelines for HIV post-exposure prophylaxis (HIV PEP) for sexual assault victims/survivors [Internet]. Rev. ed. Ontario Network of Sexual Assault/Domestic Violence Treatment Centres; Avril 2007 [cité le 1^{er} février 2008]. Disponible au : <http://www.satcontario.com/HIVPEP/MedicalGuidelines.pdf>
4. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs. 2003;63(8):769-802.
5. Lee LM, Henderson DK. Tolerability of postexposure antiretroviral prophylaxis for occupational exposures to HIV. Drug Saf. 2001;24(8):587-597.
6. MicroMedex Healthcare Series. DRUGDEX evaluations: Kaletra. Greenwood Village (CO): Thomson Scientific and Healthcare; c1 974-2008 [cité le 28 avril 2007].
7. Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. Anesthesiology. 1999;91(3):681-685.
8. MicroMedex Healthcare Series. MicroMedex drug interaction search. Greenwood Village (CO): Thomson Scientific and Healthcare. c1974-2008 [cité le 28 avril 2007].
9. Monographie de Duragesic®. Dans : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa (ON): Association des pharmaciens du Canada; 2008. p.746-750.
10. Monographie de Kaletra®. Dans : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa (ON): Association des pharmaciens du Canada; 2008. p.1163-1173.
11. Monographie de Norvir®, Norvir SEC®. Dans : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa (ON): Association des pharmaciens du Canada; 2008. p.1552-1557.
12. Outil de prévention des erreurs de médicaments. ISMP Med Saf Alert. 1999 [cité le 1^{er} février 2008];4(11):1. Disponible au : <http://www.ismp.org/MSAArticles/Toolbox.htm>

© 2008 Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada.

ISMP Canada autorise aux abonnés d'utiliser le matériel contenu dans ses bulletins dans le cadre de bulletins ou d'autres communications internes seulement. Toute autre reproduction de quelque façon que ce soit est interdite sans l'autorisation écrite d'ISMP Canada.

L'ISMP Canada est un organisme canadien qui recueille les déclarations volontaires d'incidents et d'accidents liés à l'utilisation de médicaments et qui a été fondé pour partager les expériences liées aux erreurs de médication. Notre but est de mettre en œuvre des stratégies de prévention et des mesures de sécurité afin de diminuer le risque d'accident préjudiciable et de promouvoir l'utilisation sécuritaire des médicaments dans le milieu de la santé.

Pour déclarer un incident ou un accident lié à la médication à l'ISMP Canada, vous pouvez (1) Visiter notre site Web, à l'adresse http://www.ismp-canada.org/err_report.htm, ou (2) Nous téléphoner : 416-733-3131 ou au numéro sans frais : 1-866-544-7672.

Vous pouvez également communiquer avec l'Institut par courriel : cnirps@ismp-canada.org. L'ISMP s'engage à la confidentialité et à la sécurité de tous les renseignements reçus et respectera la volonté du déclarant quant au niveau de détail à inclure dans ses publications.

Un partenaire clé du Système canadien de déclaration et de prévention des incidents médicamenteux