

# Too much ? Le défi des comédications

JNI 2024

Macha Tetart (CH Tourcoing)

## Déclaration d'intérêt de 2014 à 2023

- Intérêts financiers : oratrice ponctuellement et congrès financés par ViiV, Gilead et MSD
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : ViiV, Gilead et MSD
- Intérêts indirects : aucun

Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne souhaite pas répondre

- **Intervenant** : Tetart Macha
- **Titre** : Too much ? Le défi des comédications

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

NON

NON

OUI

OUI

# Too much ?

- L'ordonnance de Mr PS
- Quelques pièges
- + de comorbidités ? → + de co-médications ? → + d'interactions ?
- Deux outils utiles pour lutter contre le « TOO MUCH »

# L'ordonnance de Mr PS

## **ROSUVASTATINE 5MG BIOGARAN CPR 90**

1 comprimé, 1 fois par jour(s) pendant 12 semaine(s)  
à avaler entier avec de l'eau

## **INTELENCE 200MG CPR 60**

2 comprimés, 1 fois par jour(s) pendant 90 jour(s)  
après les repas  
A renouveler 1 fois

## **ISENTRESS 400MG CPR 60**

2 comprimés, 1 fois par jour(s) pendant 90 jour(s)  
matin et soir ; à avaler sans croquer  
A renouveler 1 fois

## **RIVOTRIL 2.5MG/ML SOL BUV 20ML**

5 gouttes, 1 fois par jour(s) pendant 28 jour(s)  
A renouveler 5 fois

## **VERSATIS 5% EMLATRE 30**

1 emplâtre, 1 fois par jour(s) pendant 30 semaine(s)  
sur la zone douloureuse  
A renouveler 4 fois

## **ALLOPURINOL 300MG CRISTERS CPR 28**

1 comprimé, par jour(s) pendant 90 jour(s)  
après les repas avec un grand verre d'eau  
A renouveler 1 fois

## **ACUPAN 20MG/2ML AMP IM-IV 5**

1 ampoule, 2 fois jour(s) pendant 30 jour(s)  
à renouveler si besoin au bout de 4 heures  
A renouveler 3 fois

## **XANAX cp séc 0.25 mg**

1 comprimé, 4 fois par jour(s) pendant 30 jour(s)  
matin, midi et soir ; à avaler avec un verre d'eau  
A renouveler 3 fois

## **XANAX 0.50MG CPR SECABLE 30**

2 comprimés, par jour(s) pendant 30 jour(s)  
le soir ; et au coucher  
A renouveler 3 fois

## **HYDROXYZINE 25MG ARROW CPR SEC 30**

4 comprimés, 1 fois par jour(s) pendant 28 jour(s)  
3 au coucher + 1 si besoin

## **GAVISCON SUSP BUV SACHET**

1 sachet, 3 fois par jour(s) pendant 30 jour(s)

Do Not Coadminister

+ d'intervenants, +d'interactions!

# Piège 1

- Vous recevez Mr R 38 ans, en suivi annuel
- Aucun antécédent
- Sous ARV depuis 8 ans, actuellement sous EVIPLERA (TDF+FTC+RPV), contrôlé depuis 7ans
- Interrogatoire & examen physique : RAS
- Mais *a posteriori* de la consultation : **CV VIH = 3,8 log !**

En creusant : il a consulté un gastro-entérologue pour épigastralgies. Soulagé depuis l'introduction il y a 2 mois d'IPP...

# Piège 1 : les IPP

Do Not Coadminister

**Mécanisme** : ↓ significative [rilpivirine] ↩ augmentation du pH gastrique

**Fréquent ? OUI** : 16 millions de Français sont traités par IPP ! *HAS 2020 Communiqué de presse*

**Données spécifiques PVVIH :**

. Problématique fréquente 81% de RGO dont 95% ont pris traitement

*Mazen Bader, GRO in HIV-Infected Adults, Open Forum Infectious Diseases, 2016*

. Interactions IPP/ARV = 1% 

*COMEDWEEK Study Group, Are Unknown Co-medications and OTC Drug Use Still Problems Among PLHIV? In 23 Centres In France, JAC 2023*

. Activation immunitaire sous IPP ?

*Serpa JA, PPI associated with microbial product translocation, innate immune activation, & reduced immunologic recovery in PWHIV. Clin Infect Dis, 2017*

# Piège 2

- Me F 24 ans, d'origine congolaise, enceinte de 24SA, est suivie pour un VIH depuis 4 ans, bien contrôlé, actuellement sous TRUVADA+DOLUTEGRAVIR.
- A l'interrogatoire : asthénie
- A l'examen physique : RAS
- Mais *a posteriori* de la consultation ... **CV =3,3 log !**


En creusant : Anémie → FeSO<sub>4</sub>(prise concomitante aux ARV !)  
Mais également ... Consommation de **kaolin** !



# Piège 2 : Cations divalents

- **Mécanisme d'interaction** : défaut d'absorption des INI
- **Fréquent ? OUI**

 . 59% français ont consommé compléments alimentaires sur 24 derniers mois  
*Baromètre 2022 de la consommation des compléments alimentaires en France d'Harris Interactive (Synadiet)*

 . 25% des femmes enceintes en France présentent anémie (90% par carence martiale)  
*Stevens Global, regional, national trends in Hb and severe anemia in children and women for 1995-2011 The Lancet Global Health 2013*

- **Données spécifiques PVVIH** : VIH →  IL-6 → stimule production d'hepcidine  
*Ifeanyi Obeagu E et al Anemia, iron anf HIV Medicine 2024*

# Piège 3 : kaolin

- **Mécanisme** : défaut d'absorption des INI
- **Fréquent ?** Probablement !

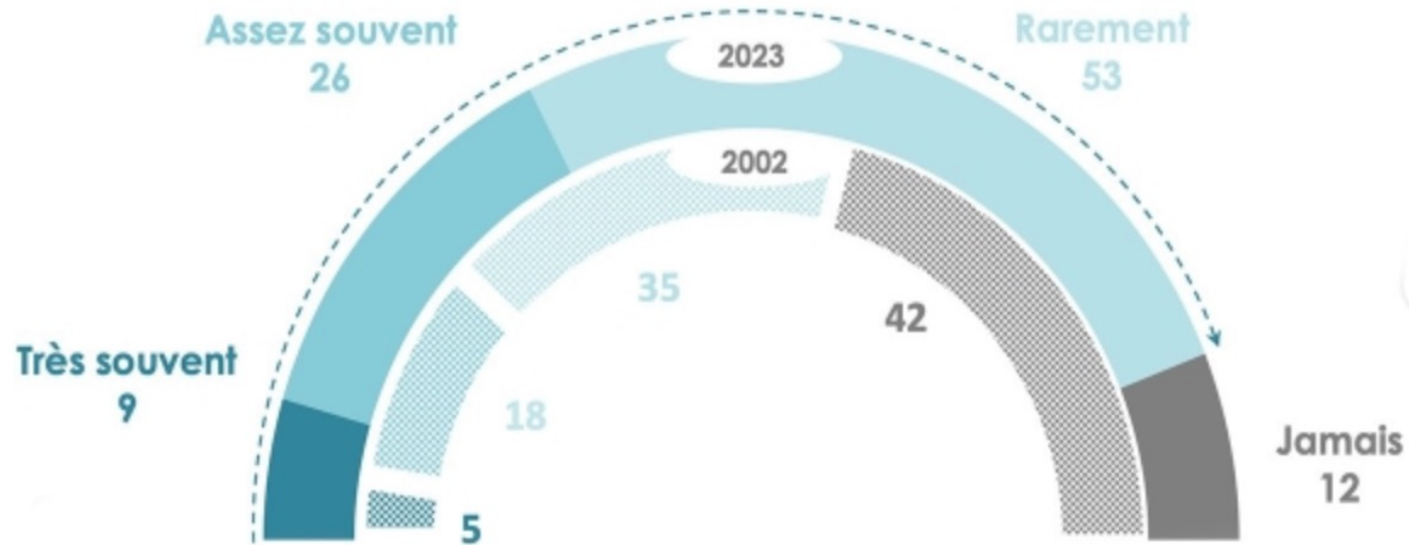
**14% de femmes enceintes consommaient du kaolin**

*Caillet P. High prevalence of kaolin consumption in migrant women living in a major urban area of France PLoS One. 2019*

- **Données spécifiques PVVIH** : Aucune



# Piège : automédication



- **Echantillon de 2005 personnes**

*Etude sur l'impact de l'inflation sur les achats de médicaments OTC (sans ordonnance), IFOP 2023*

# PVVIH + comorbides ? Oui !

- France, > 70 ans VIH + : Fragilité = 13,5 %.

Âge, faible statut socio-économique et multimorbidité associés à la fragilité  
mais aucun facteur lié au VIH !



*Allavena, C Prevalence and risk factors of frailty among adults living with HIV aged 70 years or older. AIDS January 2023*

- Canada VIH – vs + : multi-morbidité OR=1.3 ++ femmes

*Kendall CE A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among PLWHIV in Ontario. BMC Public Health 2014*

- Pays-Bas, 45 ans VIH – vs + : OR = 1.6 ++ si CD4 <200/ $\mu$ L prolongé, CRP, CD14, ritonavir

*Schouten J Cross-sectional Comparison of the Prevalence of Age-Associated Comorbidities and Their Risk Factors Between HIV-&+ The AGEHIV Cohort Study. Clin Infect Dis. 2014*

- Italie, > 65 ans : Multi-morbides = 64% => mono/duo-thérapie, INNTI

*Nozza S, et al. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPPPO cohort study. J Antimicrob Chemother. 2017*

# Association comorbidités & mortalité

Cohorte AMSTERDAM

> 45 ans, suivi longitudinal = 6 ans de 1146 participants

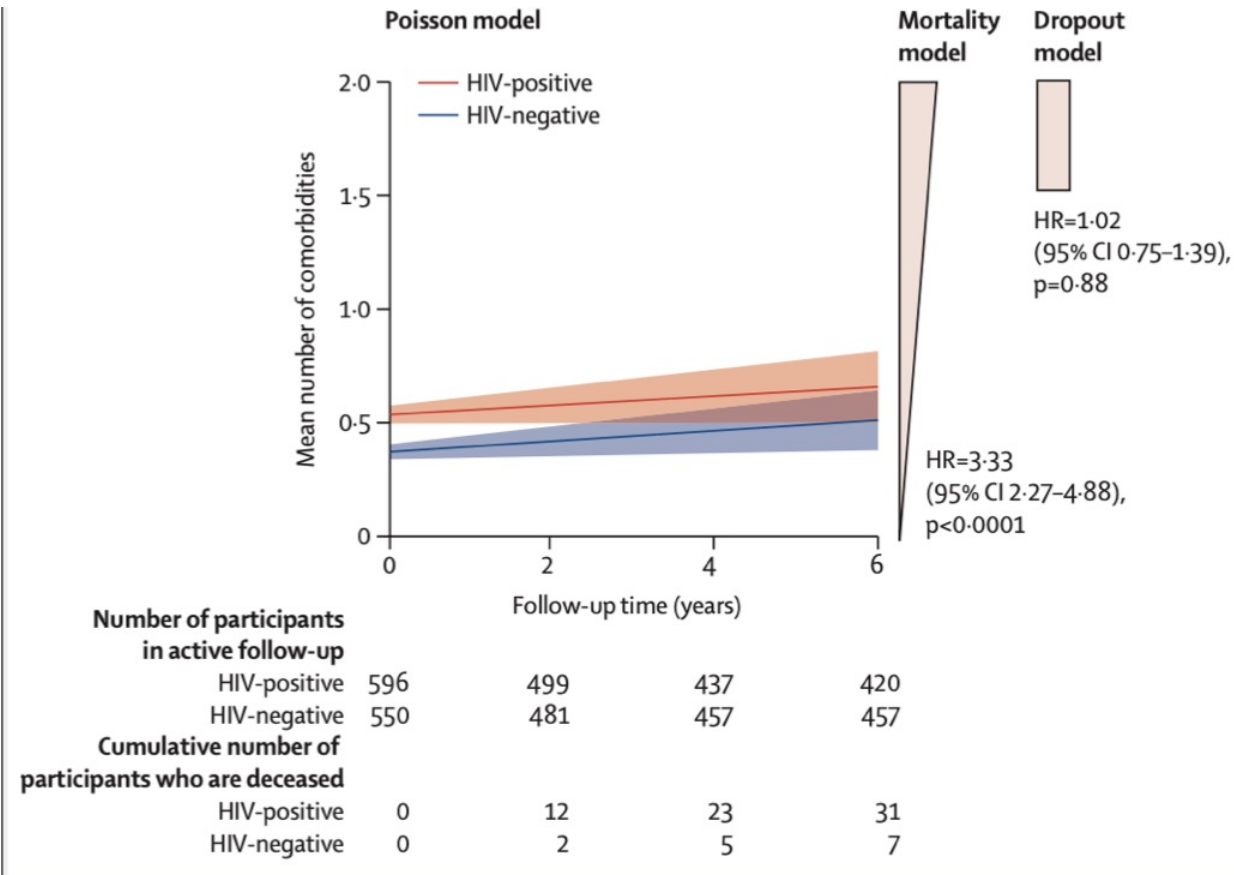
**Décès : 31/596 PVVIH vs 7/550 VIH –**

**Risque de décès 3,33 plus élevé de décès par comorbidité supplémentaire, p<0,0001)**

*Verheij E, et al; AGEHIV cohort study.*

*Long-term evolution of comorbidities and their disease burden in individuals with and without HIV*

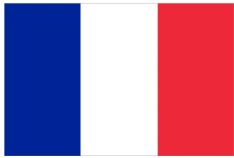
*Lancet HIV. 2023*



**Figure 1: Mean number of comorbidities developed per year of follow-up**

Results from the joint model when adjusting for mortality and dropout during the observation period of participants from the AGE<sub>HIV</sub> cohort study. Thick lines show mean outcome. Shaded areas show 95% CIs. HRs for mortality and dropout are shown here per one-unit increase of the comorbidity model. HR=hazard ratio.

# Quelles comorbidités ?



	Total	≤50 years old	Ageing, recent	Ageing, exp.	P
Diabetes (%)	5.5	2.6	9.1	9.4	<0.0001
Hypertension (%)	12.6	6.3	22.6	19.4	<0.0001
Renal insufficiency <sup>†</sup> (%)	5.7	2.6	9.8	9.4	<0.0001
Dyslipidaemia (%)	17.0	10.9	19.8	27.4	<0.0001
Cardiovascular diseases (%)	5.7	2.7	7.4	10.5	<0.0001
Neurovascular diseases (%)	1.5	0.7	3.1	2.3	<0.0001
Depression (%)	16.1	14.2	13.3	20.9	<0.0001
Sexual dysfunction (%)	1.9	1.2	2.3	3.1	<0.0001
Cancer (%)	10.4	6.7	12.5	16.6	<0.0001
Number of comorbidities (%)					
0	55.4	67.5	44.1	37.9	<0.0001
1	25.9	22.8	30.8	29.5	
2	11.2	6.9	15.3	17.3	
3	5.1	2.2	6.1	9.8	
4	1.8	0.4	2.7	3.8	
≥5	0.6	0.2	1.0	1.7	

© 2016 British HIV Association

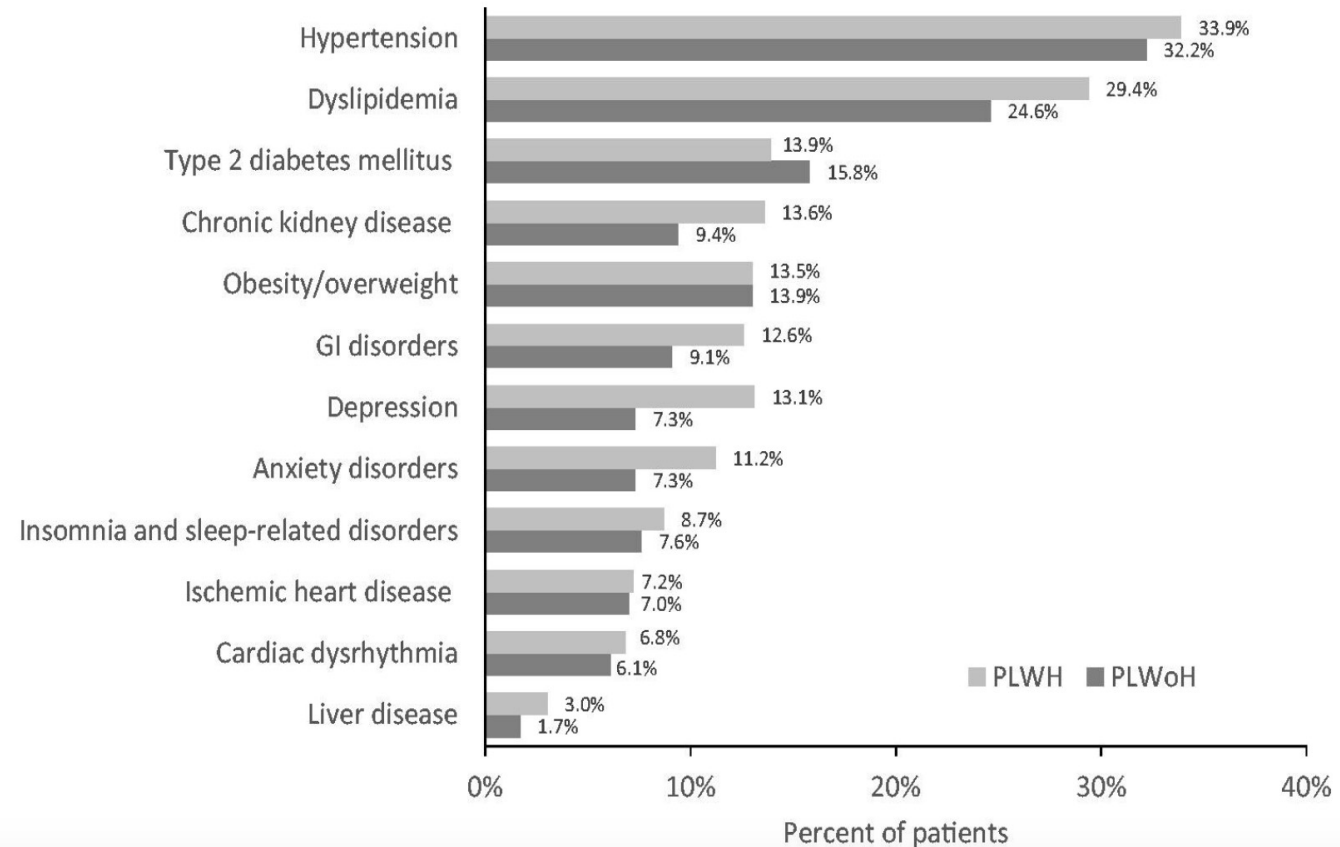
DOI: 10.1111/hiv.12441  
HIV Medicine (2017), 18, 395–401

ORIGINAL RESEARCH

Ageing with HIV: do comorbidities and polymedication drive treatment optimization?\*

L Cuzin,<sup>1,2,3</sup> C Katlama,<sup>4,5</sup> L Cotte,<sup>6,7</sup> P Pugliese,<sup>8</sup> A Cheret,<sup>9,10,11</sup> C Bernaud,<sup>12</sup> D Rey,<sup>13</sup> I Poizat-Martin,<sup>14,15</sup>

USA 58,836 PWIH



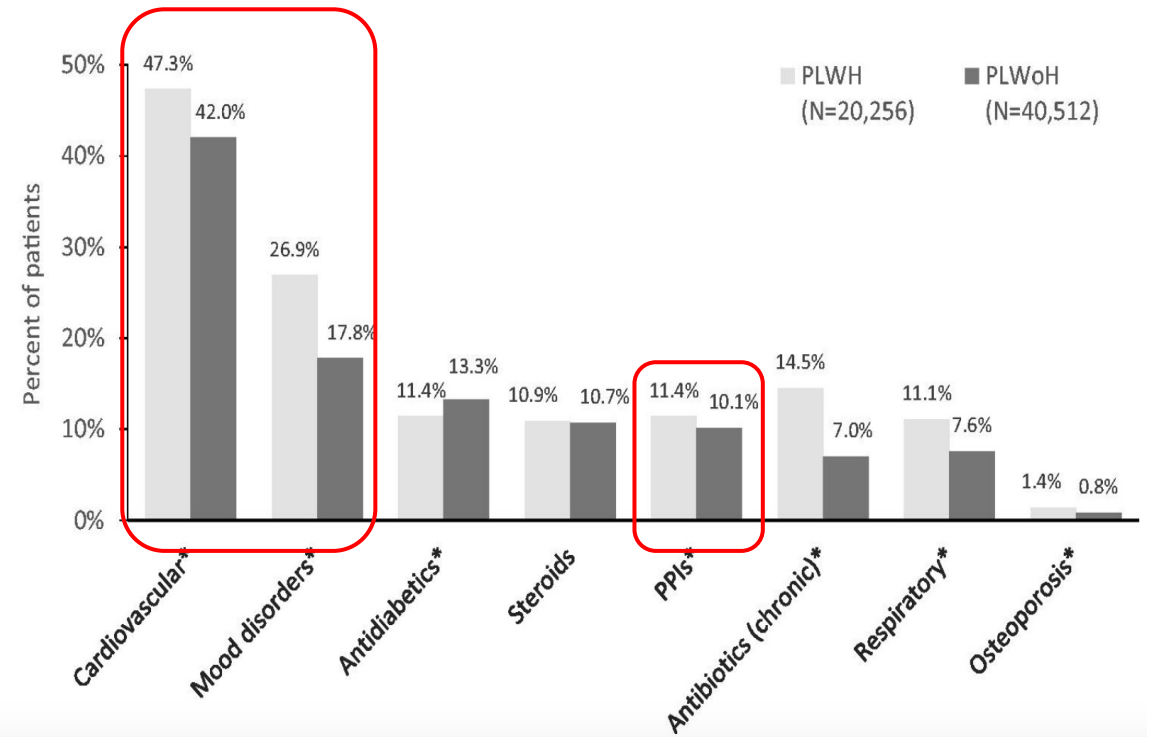
Comorbidity and comedication burden among people living with HIV in the United States

Misti Paudel, Girish Prajapati, Erin K. Buysman, Swarnali Goswami, Jianbin Mao, Kimberly McNiff & ...show all  
Pages 1443-1450 | Received 01 Nov 2021, Accepted 07 Jun 2022, Published online: 21 Jul 2022

Check for updates

# + co-morbidités → + co-médications

	Total	≤50 years old	Ageing, recent	Ageing, exp.	<i>p</i> <sup>a</sup>
Number of comedications (%)					
0	39.9	47.2	33.4	29.2	<0.0001
1	20.6	20.2	20.5	21.7	
2	14.0	11.8	16.1	17.3	
3	9.6	7.2	11.3	13.4	
4	6.9	5.7	8.1	8.7	
≥5	8.8	7.9	10.6	9.7	





# Quelles co-médications ?



	Total	≤50 years old	Ageing, recent	Ageing, exp.	p <sup>a</sup>
NSAIs (%)	9.9	9.6	9.7	10.7	0.027
Corticosteroids (%)	3.5	3.2	4.6	3.7	0.001
Vitamin K antagonists (%)	4.1	3.7	4.8	4.6	0.001
Tuberculosis treatments (%)	2.0	2.2	2.9	1.4	<0.0001
Cardiovascular drugs (%)	30.2	22.9	39.3	39.7	<0.0001
Cancer chemotherapy (%)	1.2	1.1	1.2	1.1	0.79
Fibrates (%)	7.1	5.6	7.1	10.1	<0.0001
Statins (%)	25.2	18.8	32.1	34.1	<0.0001
Post-transplant agents (%)	0.9	0.9	0.9	0.9	0.93
Proton pump inhibitors (%)	21.0	18.5	24.1	24.4	<0.0001
Psychiatric medications <sup>b</sup> (%)	39.5	36.5	40.4	44.6	<0.0001
Erectile dysfunction treatments (%)	3.8	3.0	5.2	4.7	<0.0001

Co-médications à haut risque d'interactions fréquentes :

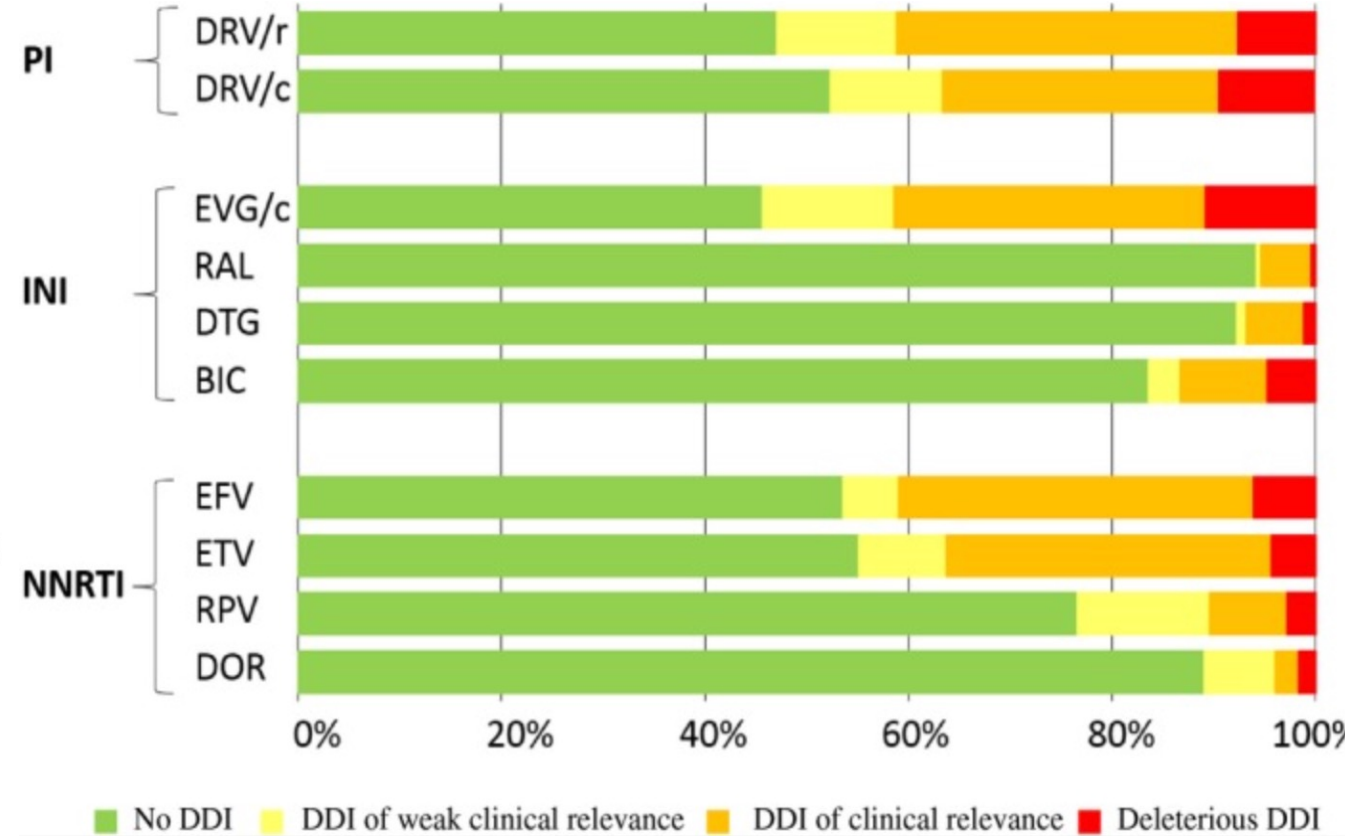
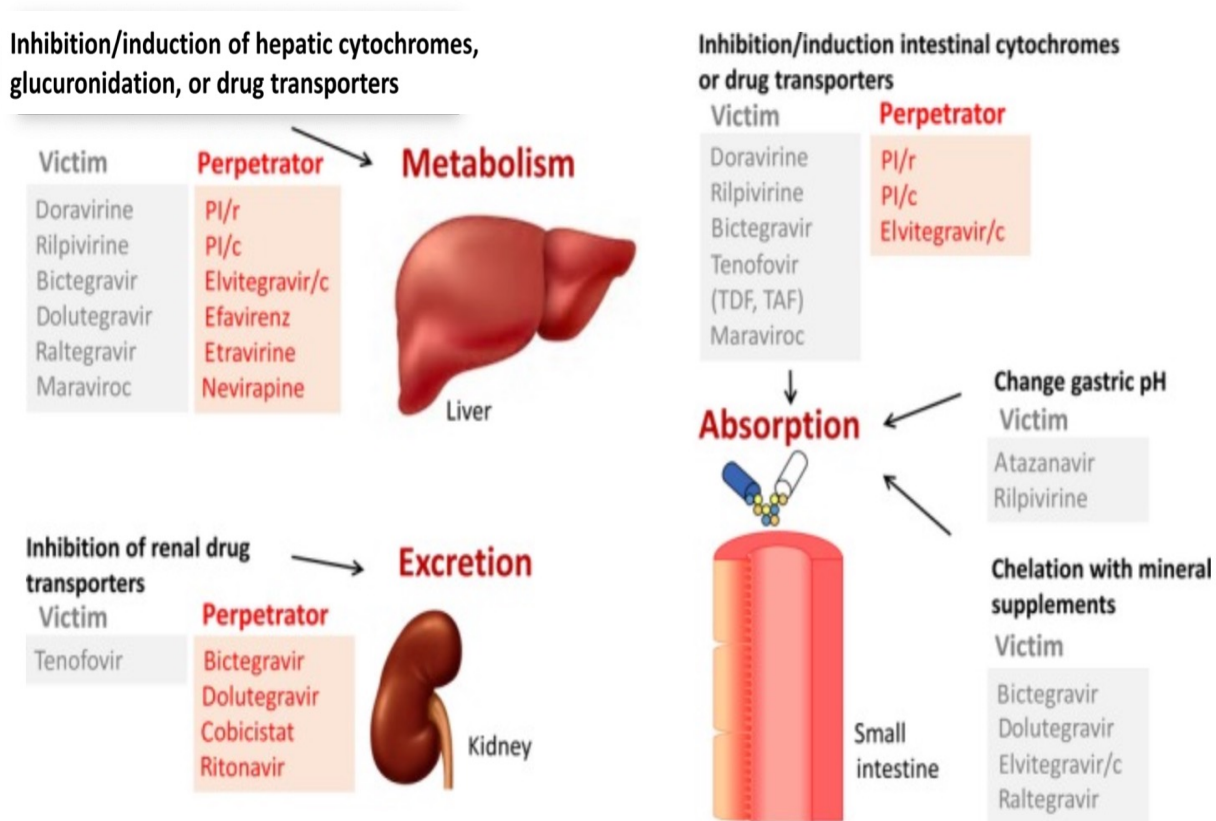
- . AINS (n=75, 15%),
- . Anti-acides alginates (n=65, 13%),
- . IPP (n=50, 10%),
- . Corticoïdes (n=46, 9%).
- . Autres over-the-counter (n=113, 23%),
- . Drogues illégales (n=54, 11%).



# Facteurs associés à + comédications ?

- **Espagne** : Polypharmacie + fréquente (33% chez PVVIH + vs 22% chez VIH -)  
*Lopez-Centeno B. Polypharmacy and DDI in PLWHIV in Madrid, Spain Clin Infect Dis 2020*
- **Chine** : Âge > 50 ans, CD4 bas, grandes villes sont associés aux co-médications  
*Chen R Use of comedICATIONS and potential drug-drug interactions in people living with HIV in China. J Infect Chemother 2020*
- **USA**: 13 co-médications en médiane. 52% DDI potentielles, dont 11% strictement contre-indiqués ! 1/3 ne concernaient pas les ARV !  
*Greene M Polypharmacy, DDI, and Potentially Inappropriate Medications in Older Adults with HIV J Am Geriatr Soc 2014*

# Quelles interactions fréquentes ?



Marzolini C Prescribing issues in elderly individuals living with HIV. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019

Back D The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. J Int AIDS Soc 2020

# Comédications → Interactions !

- **Danemark : 337 PVVIH, 26% > 5 co-médications, 56% compléments nutritionnels, 52% DDI potentielles 4,5% de NO NOT CO ADMINISTER !**  
*Tinggaard M, et al Potential DDI between antiretroviral drugs and comedications, including dietary supplements, among people living with HIV: A clinical survey. HIV Med. 2023*
- **France : 239 inclus, 25 %DDI : 23/126 drapeaux rouges !**  
*Ruellan AL et al Assessment of DDI in an elderly human immunodeficiency virus population: 3 expert databases BJCP 2020*
- **France : 9076 PPVIH : 14 comedications en médiane, 17% DDI**  
*Demessine L, et al Risk and Cost Associated With Drug-Drug Interactions Among Aging HIV Patients Receiving Combined ART in France. Open Forum Infect Dis. 2019*



# ARV → comorbidités ?

# Autres drogues → Prévenir comorbidités

- **Association INI et risque cardiovasculaire :**

- via inflammation

- EACS 2023 - Espluques J et al. Poster ePA.002*

- via prise de poids

- Bourgi K, NA-ACCORD Weight gain among trt-naïve PWHIV starting II compared to NNRTI or PI in the US and Canada. J Int AIDS Soc. 2020*

- constat débattu

- OUI** . *Neesgaard B Associations between II and cardiovascular disease in PLHIV: RESPOND cohort consortium. Lancet HIV. 2022*

- NON** . *Surial B, Swiss HIV Cohort Study. Impact of II on Cardiovascular Disease Events in PLHIV Clin Infect Dis. 2023*

- **Association IP et risque cardiovasculaire :**

- Ryom L D:A:D study group. Cardiovascular disease and use of contemporary PI Lancet HIV. 2018*

- **Statines**

- Grinspoon SK REPRIEVE Investigators. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. N Engl J Med. 2023*

- **Agonistes GLP-1**

- Zino L, et al GLP-1 agonists for people living with HIV and obesity, is there a potential? HIV Med. 2023*

# Outil1= Liverpool HIV interaction

- Actualisation fréquente (mais phytothérapie etc...)
- Eviter interactions
- Promouvoir l'outil auprès des divers intervenants



HIV Drug Interactions

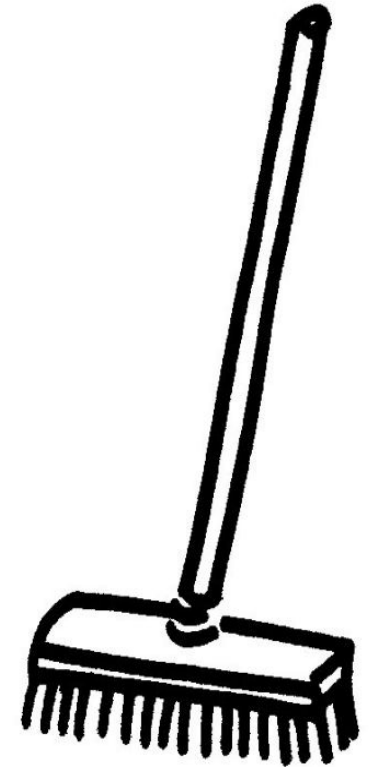


UNIVERSITY OF  
LIVERPOOL

Interaction Checker →

Apps ↓

# Outil 2 : le balai



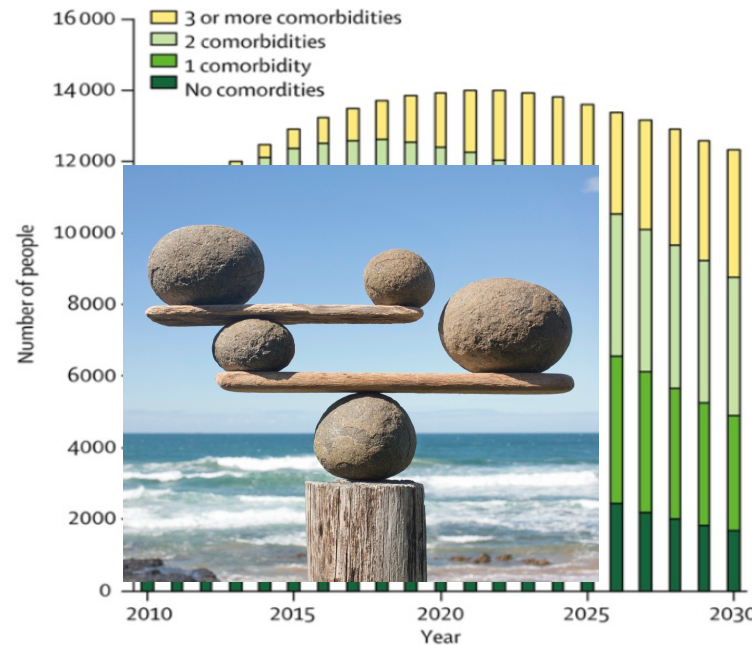
	Tous (n=496)	18-49 ans (n=238)	50-64 ans (n=195)	> 65 ans (n=63)	p
Comédications découvertes	159 (32%)	75 (31%)	67 (34%)	17 (27%)	0.53
Potentielles DDI	53 (11%)	29 (12%)	19 (10%)	5 (8%)	0.54
Modifications de traitement	25 (5%)	15 (6%)	7 (4%)	2 (5%)	0.49

*Tetart M COMEDWEEK Study group, Are unknown co-medications, over-the-counter and off-label drug use still problems among PLWHIV?  
A survey in 23 centres in France, JAC Nov2023*

# Too much !

# Not that much !

- Influence observanc
- Risque d'interactions



norbidités + fréquentes  
élioration de la survie si bonne  
en charge des comorbidités

*Smit A modeling study Lancet Infect Dis 2015*

## A nous de jouer!

- Médecine individualisée
- Réévaluation de l'ordonnance ++
- Scores et biomarqueurs pour nous guider ? \*

*·Douglas PS, et al Ideal cardiovascular health, biomarkers, & coronary artery disease in PWHIV. AIDS. 2023*