

# Bien vieillir avec le VIH :

## « *Pharmacologie du sujet âgé* »

Dr Gilles PEYTAVIN

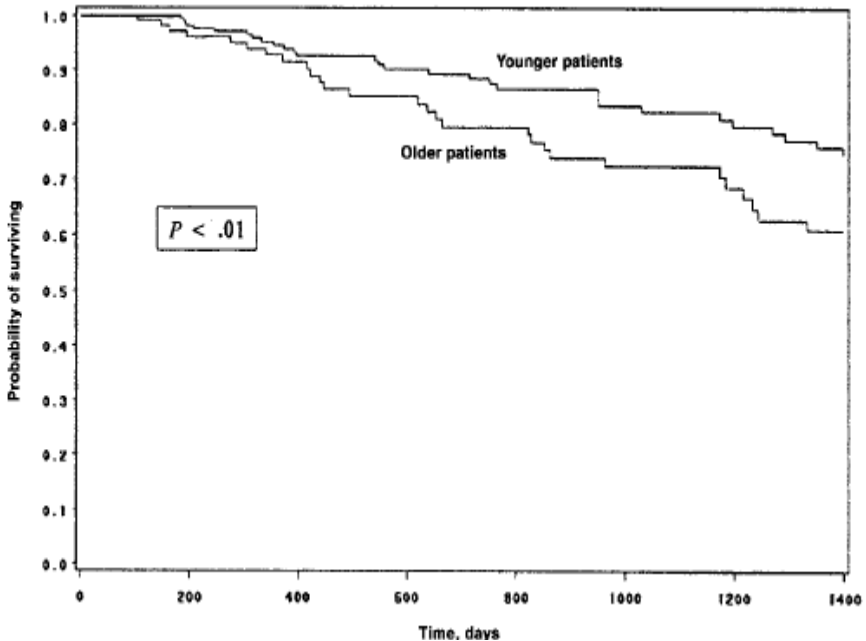


**Hôpital X Bichat-CI Bernard**  
**Paris - France**



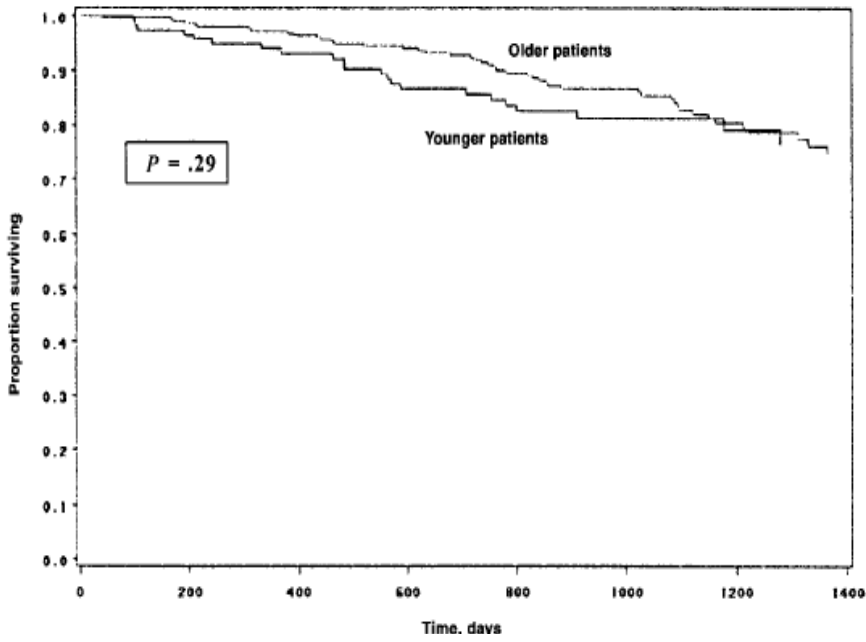
# Mortalités comparées entre patients jeunes (<50 ans) et âgés (≥50 ans) infectés par le VIH

## Avant HAART



		Time, days							
		0	200	400	600	800	1000	1200	1400
<b>Younger patients</b>									
No. at risk:		193	162	127	104	89	73	62	
Cum Surv:		100	98	92	90	86	83	79	
<b>Older patients</b>									
No. at risk:		101	84	68	58	51	40	32	
Cum Surv:		100	95	91	84	78	70	66	

## Pendant HAART



		Time, days							
		0	200	400	600	800	1000	1200	1400
<b>Younger patients</b>									
No. at risk:		342	261	237	201	159	115	62	
Cum Surv:		100	99	97	96	91	89	83	
<b>Older patients</b>									
No. at risk:		152	119	102	97	77	54	26	
Cum Surv:		100	97	93	88	85	83	83	



# Introduction (1)

- Population des patients > 50 ans infectés par le VIH ~ 10-13% à 17-23% aux USA (*Casau NC, CID, 2005; CDC 2006*) et ~ 19% en France (21% d'hommes et 13% de femmes) (*Grabar S JAC 2006*),
- Sous évaluation diagnostique du VIH (ou dépistage plus tardif) des patients âgés du fait d'un *a priori* favorable sur le plan de la contamination par rapport aux sujets jeunes (*Schable B, Am J Public Health 1996; Stall R, Arch Int Med 1994; Feldman M, Arch Int Med 1994; Gerbert B, Am J Public Health 1990*),
- Peu ou pas de différence liée à l'âge en terme de suppression virologique, réponse immunologique et évolution clinique chez des patients recevant des HAART n'a été démontrée (*Tumbarello M, AIDS 2003, Grabar S AIDS 2004*),
- Parfois même, une meilleure réponse virologique due à une meilleure observance a été rapportée chez les patients âgés (*Fair Wellons M, J Am Geriatr Soc 2002*),

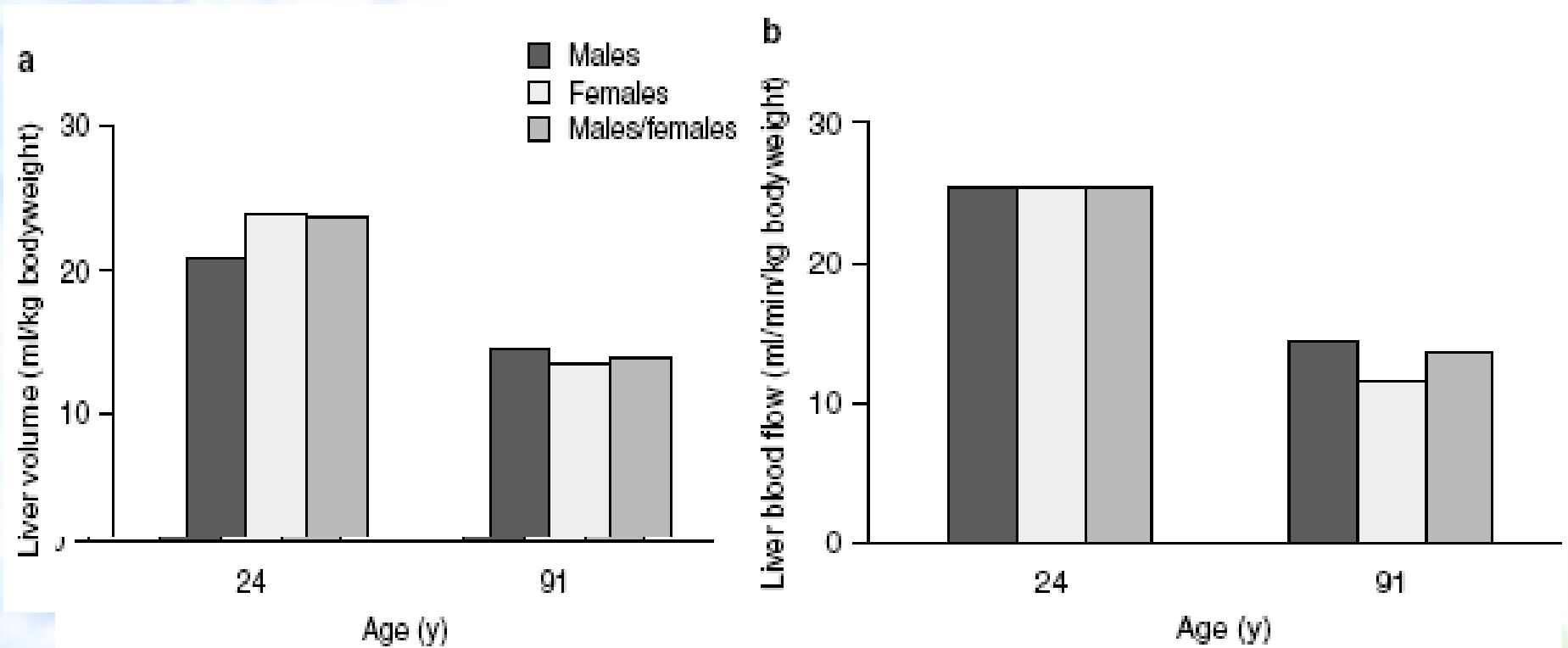


# Introduction (2)

- La survenue d'évènements indésirables semble plus fréquente chez les patients âgés que les jeunes traités par une trithérapie contenant un IP + 2 INTIs (*Knobel H, AIDS 2001; Gebo KA Drug Aging 2006*).
- Hypothèses d'ordre pharmacologique :
  - Réduction du métabolisme hépatique proportionnelle à l'âge (*Sotaniemi EA, Clin Pharmacol Ther 1997*),
  - Diminution de l'élimination rénale (*Adler W, Mech Ageing Dev 1997*),
  - Baisse des concentrations sanguines d'Albumine (*Adler W, Mech Ageing Dev 1997*),
  - Multiples interactions médicamenteuses (*Gebo KA Drug Aging 2006*),
- Exclusion des patients âgés ou présentant des co-morbidités dans les études cliniques et absence de comparaison aux patients jeunes (*Manfredi, Drug Aging 2002*),
- Aucune étude prospective chez le patient âgé infecté par le VIH à visée explicative sur un plan pharmacologique mécanistique n'est disponible !!



# Fonction hépatique et système enzymatique de Phase I chez le sujet âgé (1)



- ↘ volume hépatique par kg de poids corporel et ↘ flux sanguin hépatique par kg de poids corporel avec l'âge.



# Fonction hépatique et système enzymatique de Phase I chez le sujet âgé (2)

- **Au niveau hépatique :**

- √ volume hépatique par kg de poids corporel et √ flux sanguin hépatique par kg de poids corporel :

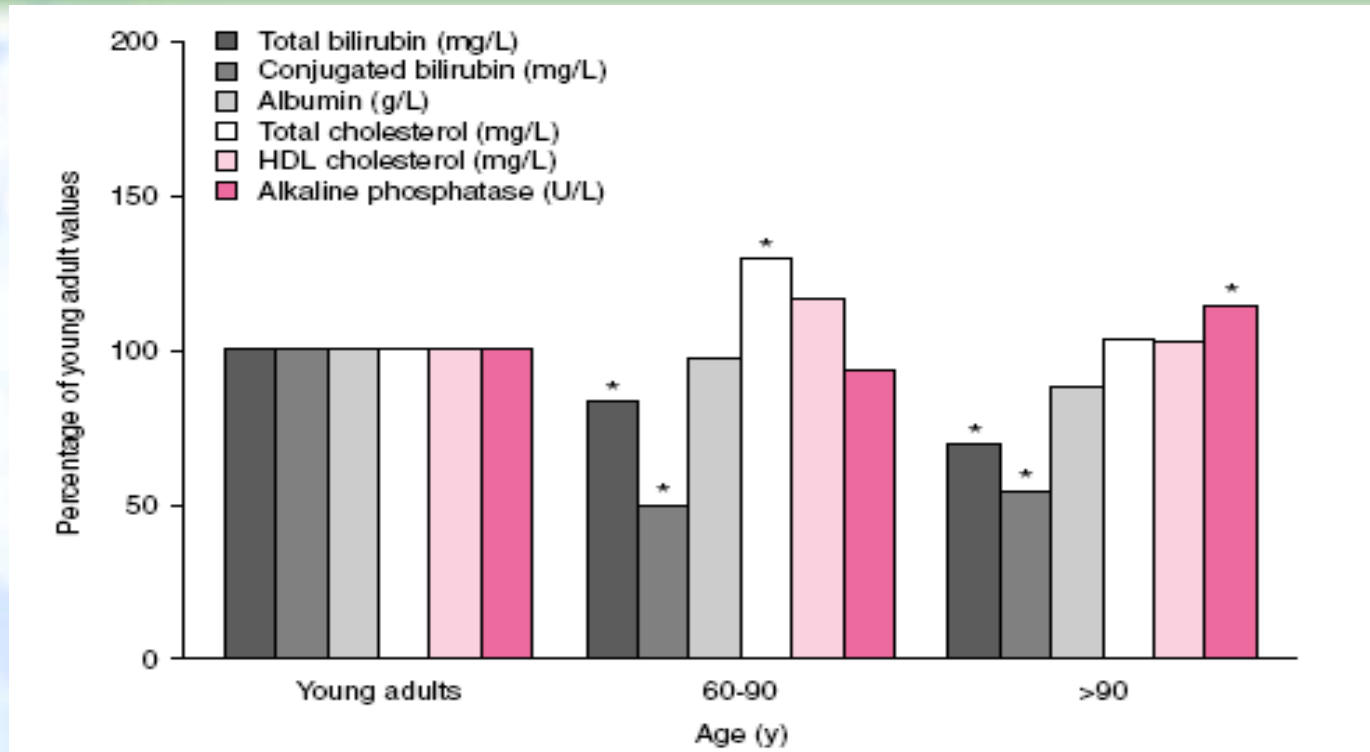
- √ clairance des médicaments métabolisés par les enzymes de phase I ou métabolisme oxydatif (*Wynne H, Hepatology 1988; Marchesini G, Hepatology 1988*),
- √ quantité des mono-oxygénases microsomiales (*Bach B, Clin Pharmacokinet 1980; Swift CG, Eur J Clin Pharmacol 1978*).

- **Au niveau hépatocytaire :**

- √ nombre et ↗ volume des hépatocytes,
- ↗ nombre d'hépatocytes à grand noyau,
- Modification des propriétés membranaires (composition et perméabilité) (*Klinger W, Exp Pathol 1991*),



# Fonction hépatique et système enzymatique de Phase I chez le sujet âgé (3)



- La plupart des paramètres reflétant la fonction hépatique restent stables avec l'âge (Tietz FW, Clin Chem 1992),
- ↘ de la bilirubinémie avec l'âge pourrait refléter la réduction de la masse musculaire et de l'hémoglobininémie (Tietz FW, Clin Chem 1992),
- ↘ de l'albumine sérique de l'ordre de 0,5 g/L tous les 10 ans reflétant plutôt une protéinurie qu'une ↘ de synthèse hépatique (Grandison MK, Clin Pharmacokinet 2000),



# Fonction hépatique et système enzymatique de Phase I chez le sujet âgé (4)

- Les phénomènes d'induction des enzymes microsomales hépatiques semblent plus lents d'installation chez le sujet âgé (*Schmucker DL, Proc Soc Exp Biol Med 1980*),
- ↘ clairance hépatique des médicaments chez le sujet âgé serait le signe d'une détérioration du fonctionnement des cytochromes P450 (*Schmucker DL, Pharmacol Rev 1985; Woodhouse KW, Age Ageing 1984; Durnas C, Clin Pharmacokinet 1990*),
- ↘ 30% réserves microsomales totales des cytochromes P450 (*George J, Biochem Pharmacol 1995; Sotaniemi EA, Clin Pharmacol Ther 1997*),
- Données très contradictoires sur :
  - L'extrapolation des données animales à l'Homme (*Kremers P, Eur J Biochem 1981*),
  - L'éventuelle modification d'activité du CYP3A avec l'âge (*Hunt CM, Biochem Pharmacol 1992*),





# Fonction rénale et sujet âgé (1)

- Estimation mathématique du **débit de filtration glomérulaire (DFG)** :
  - Cockcroft-Gault :

$$\text{ClCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{Poids corporel (kg)}}{72 \times \text{CrS (mg/dL)}} \times 0,85 \text{ si femme}$$

- MDRD\* :

$$\text{DFG} = 186 \times (\text{CrS})^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,21 \text{ si Afro-Caribéen})$$

(mL/min/1,73m<sup>2</sup>)

\* MDRD : modification of diet in renal disease



# Special consideration in the elderly and in patients with reduced renal function

Medication or class	Renal dose adjustment		Other considerations
	GFR <60ml/min	GFR <30 ml/min	
ACE inhibitors	50–75% starting dose	25–50% starting dose	Hyperkalemia, rise in creatinine
Amiodarone	None	None	Increased toxic effects in elderly
Angiotensin-receptor blockers	None	75% starting dose	Hyperkalemia, rise in creatinine
Antiadrenergic agents	Methyldopa every 12h	Methyldopa every 12–24h	Orthostasis, anticholinergic effects
Antiplatelet agents (oral)	None	None	Increased bleeding risk
$\beta$ -blockers	Avoid atenolol, nadolol	Avoid atenolol, nadolol	Hyperkalemia, bradycardia
Calcium-channel blockers	None	None	Constipation
Digoxin	50% dose every 36h	25% dose every 48h or avoid	Replete potassium, magnesium
Diuretics	None	Avoid potassium-sparing agents	Hyponatremia, volume depletion
Fibrates	Gemfibrozil preferred	Gemfibrozil preferred	Transaminitis, rhabdomyolysis
GPIIb/IIIa inhibitors	None	Abciximab preferred	Increased bleeding risk
Heparins	None	Avoid LMWH	Hyperkalemia
Ibutilide	None	Avoid	Torsades de pointes
Nicotinic acid	50% starting dose	25% starting dose	None
Procainamide	Every 6–12 h	Every 8–24 h	None
Sotalol	30% starting dose or avoid	Avoid	Bradycardia
Statins	None	Titrate slowly	Transaminitis, rhabdomyolysis
Warfarin	None	None	Reduced loading dose in elderly

ACE, angiotensin-converting enzyme; GFR, glomerular filtration rate; GP, glycoprotein; LMWH, low-molecular-weight heparin.



# Pharmacocinétique des antirétroviraux

	Absorption Intestinale	Métabolisme	Elimination	Interaction Médicamenteuse
INTIs & INtTIs	↓	Intracellulaire (Prodrugs) ↓	Urinaire ↓	+ (Intra & extra cellulaires)
IPs	<b>Transporteurs d'efflux</b>	<b>CYP450 &amp; UGT</b>	<b>Transporteurs d'efflux</b>	+++
INNTIs				+++
T20				-
Anti-CCR5				+++
Anti-intégrases				+++
				+

- ➔ 1 à 2 prises quotidiennes selon les associations
- ➔ Importante variabilité inter-individuelle,



# Adaptations de dose des INTI et du ténofovir en fonction de la clairance de la créatinine

	Clairance de la créatinine (ml/min)				Patients hémodialysés		
	> 50	30-49	10-29	< 10			
Abacavir	600 mg/12 h	Non modifié par l'insuffisance rénale : 600 mg/12 h					
Didanosine							
≥ 60 kg	400 mg/24 h <sup>(1)</sup>	200 mg/24 h <sup>(1)</sup>	150 mg/24 h	100 mg/24 h	100 mg/24 h		
< 60 kg	250 mg/12 h <sup>(1)</sup>	150 mg/24 h	100 mg/24 h	75 mg/24 h	75 mg/24 h		
Emtricitabine	200 mg/24 h	200 mg/48 h	200 mg/72 h	200 mg/96 h	200 mg après chaque séance de dialyse		
Lamivudine	150 mg/12 h ou 300 mg/24 h	150 mg/24 h	Dose de charge de 150 mg, puis 25 à 50 mg/24 h				
Stavudine							
≥ 60 kg	40 mg/12 h	40 mg/24 h	20 mg/24 h	20 mg/24 h	20 mg/24 h	Après la séance de dialyse	
< 60 kg	30 mg/12 h	30 mg/24 h	15 mg/24 h	15 mg/24 h	15 mg/24 h		
Zidovudine	300 mg/12 h	300 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h		
Ténofovir	300 mg/24 h	300 mg tous les 2 j	300 mg 2 fois par semaine	300 mg 1 fois par semaine			
Ténofovir + emtricitabine	1 cp/24 h	1 cp tous les 2 j	Non recommandé. Administrer emtricitabine et ténofovir en respectant les recommandations ci-dessus				
Abacavir + lamivudine	1 cp/24 h	Non recommandé. Administrer abacavir et lamivudine en respectant les recommandations ci-dessus					

(1) Forme gastro-résistante.

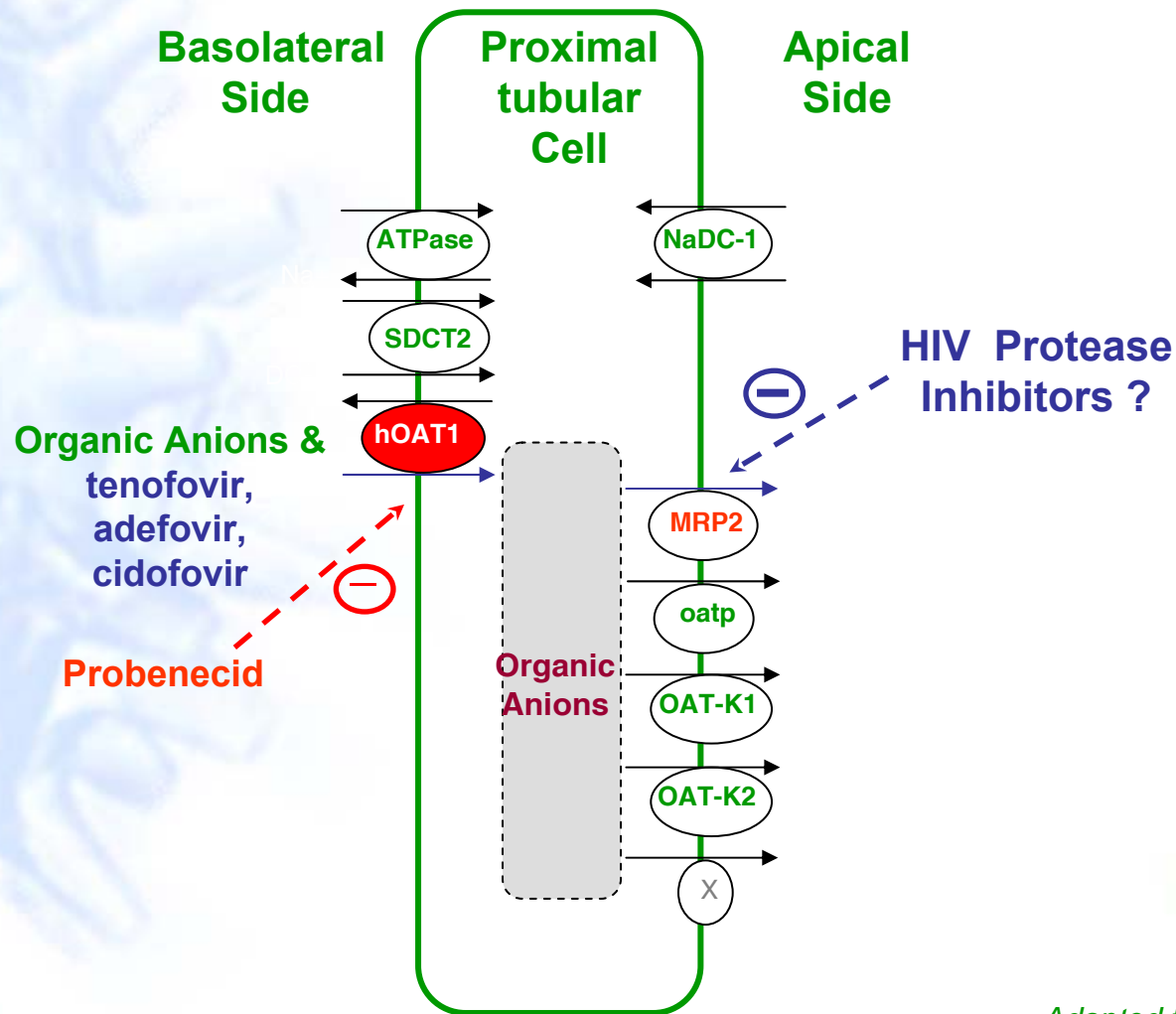
Recommandations du Groupe d'Experts Rapport Yeni P, 2006



# Transporteurs d'efflux et sujet âgé



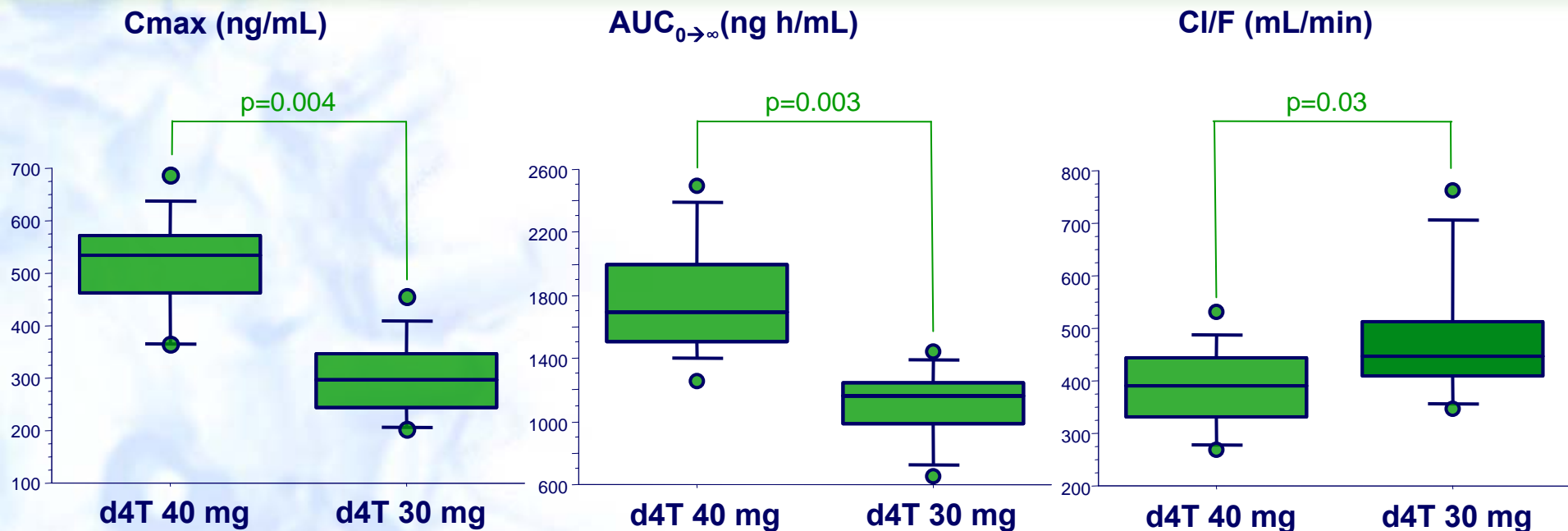
# Mechanistic hypothesis of the renal interactions with tenofovir



Adapted from Hosoyamada et al.,  
*Am. J. Physiol.* (1999) And Rollot F, *CID*, 2003



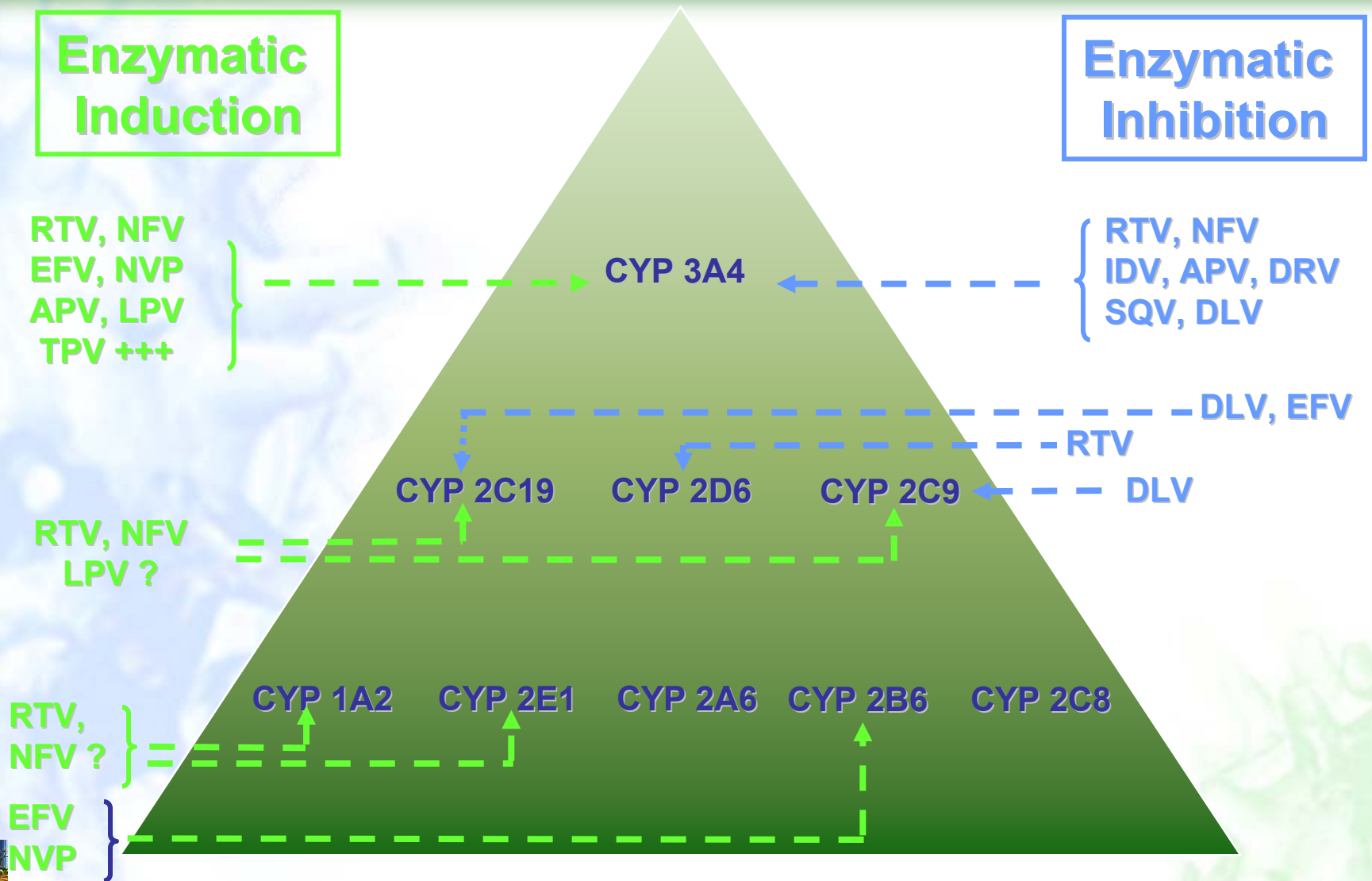
# Steady state d4T plasma pharmacokinetic results (Median (IQR), 11 patients)



- A reduction of 25% of d4T doses led to a decrease in AUC and Cmax by 31% and 44%, respectively,
- Clearance of d4T was significantly increase with the dose reduction suggesting an accumulation of d4T at the higher dose,
- $t_{1/2} = 1.9$  hrs (1.5-2.4) vs 2.1 hrs (1.8-2.3);  $p=0.42$ ,
- Pharmacokinetic parameters were similar to historical data previously described (Skowron et al, JAIDS 2004).

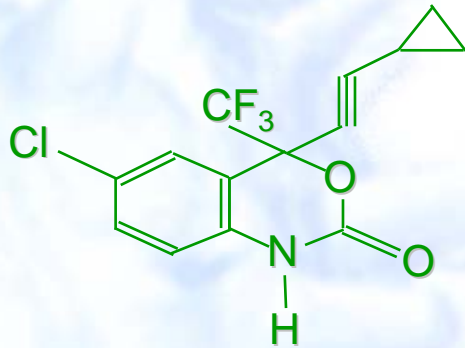


# Metabolism and Drug-Drug Interactions



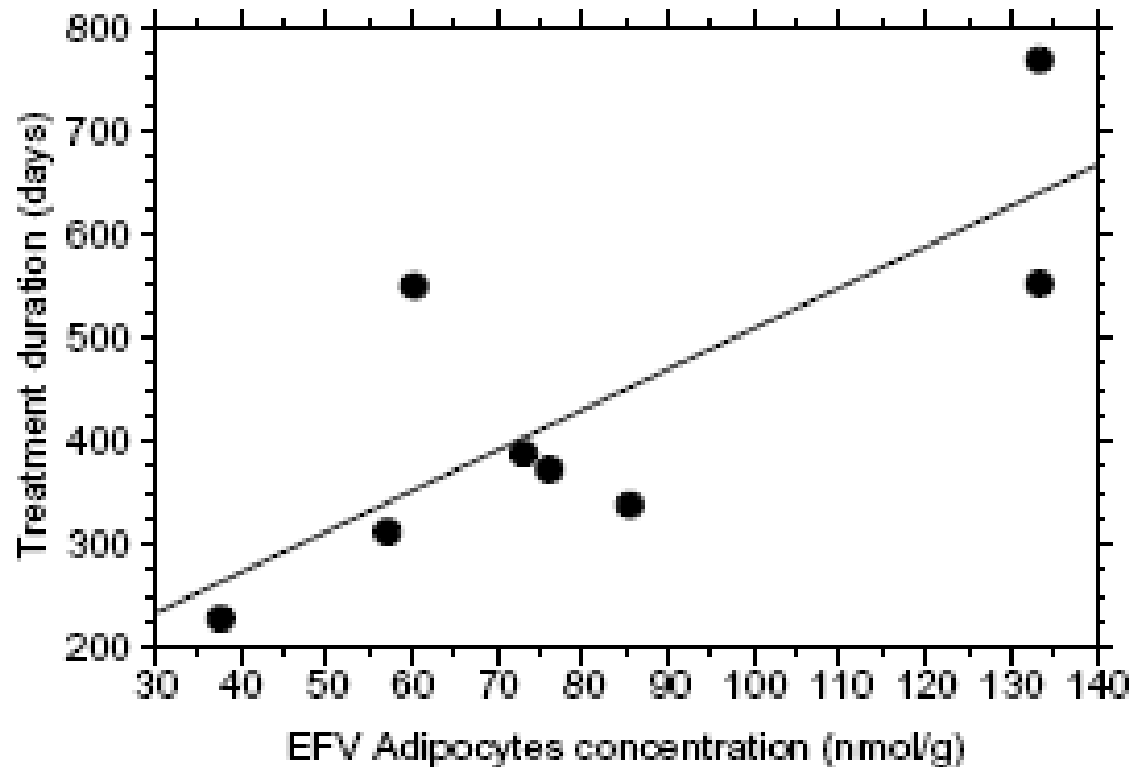


# Concentrations of EFV in adipocyte lysate samples in patients with lipodystrophy at the time of Coleman's lipostructure

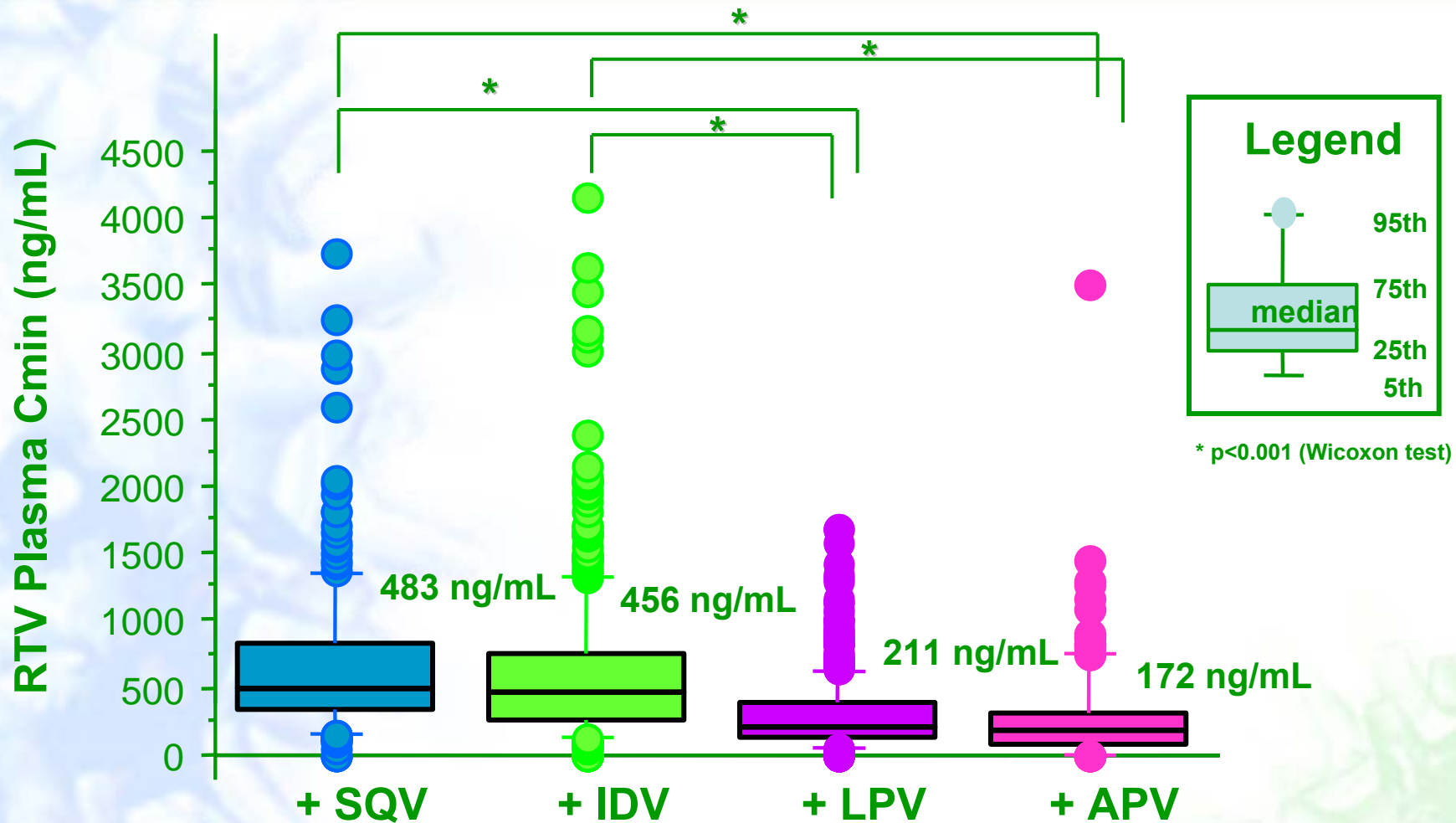


**EFAVIRENZ**

- Liposolubilité,
- Métabolisme hépatique,
- Longue demi-vie,
- Effets indésirables SNC

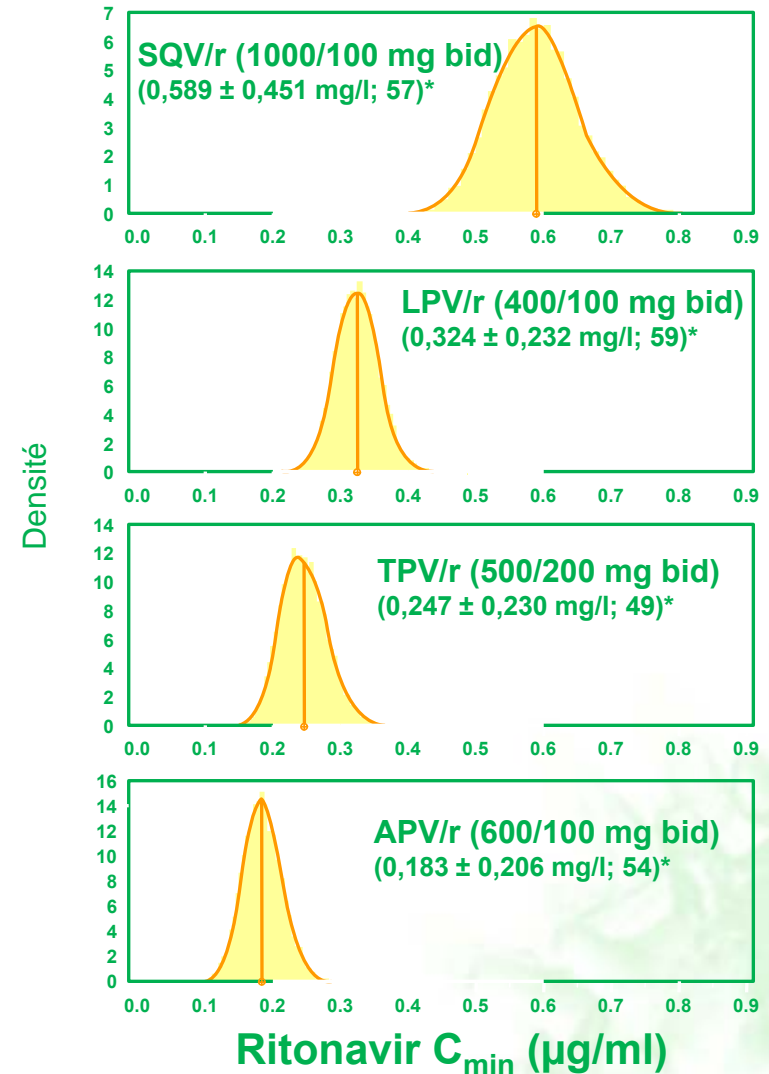


# RTV Cmin in RTV Low Dose Boosted Protease Inhibitors (PI) Containing Regimen

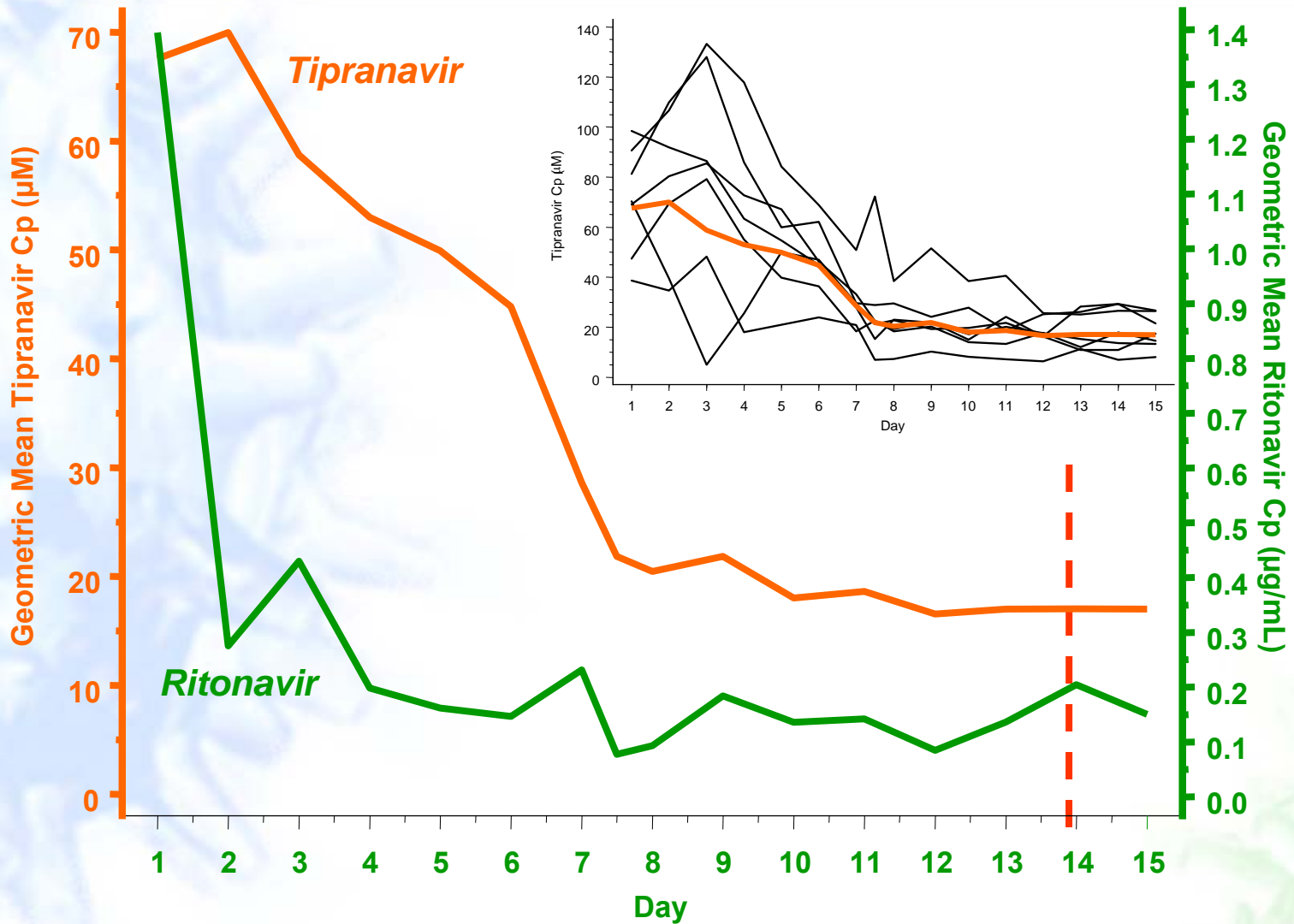


# RTV $C_{min}$ in association with TPV, SQV, LPV or APV (BI.1182.51 study)

- 219 HIV infected patients,
- D1-D14, OT with TPV/r or SQV/r or LPV/r or APV/r
- Complete PK at steady state (D7 & D14),
- RTV  $C_{min}$  Distribution study (bootstrap on 10 000 re-samplings)
- RTV  $C_{min}$  :
  - SQV > LPV > TPV > APV
  - Wide inter-patient variability, especially with SQV,
- Despite the RTV double dose (200 mg bid), RTV  $C_{min}$  were lower than those with SQV & LPV
  - Resulting of the TPV inducer effect,
  - Favourable on the GI tolerance ?



# Time to Steady-State for Tipranavir



# Conclusion

- Les sujets âgés (> 50 ans) infectés par le VIH sont
    - *Plus traités,*
    - *Pendant plus longtemps,*
    - ⇒ **Surdosage ou Accumulation ? = toxicité chronique**
    - ⇒ **Préserver les traitements !**
  - Meilleure observance et réponse virologique similaire à celle des patients jeunes,
  - Plus d'effets indésirables imputables aux HAART et co-médications,
  - Risque majoré d'interactions médicamenteuses,
- ▼
- Nécessité évidente et urgente d'études prospectives....

