

# VIGNETTE CLINIQUE

## nirmatrelvir + ritonavir (PAXLOVID®) et digoxine

Validation : SFPC - Groupe VIP – Mars 2023

### Inhibiteurs et substrats de la glycoprotéine P (P-gp)

#### CAS CLINIQUE

- **Patiente de 82 ans, 78 kg, hospitalisée au court séjour gériatrique pour chute avec traumatisme crânien.**
- **Principaux antécédents :**
  - HTA
  - Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire (ACFA)
  - Troubles cognitifs
- **Son traitement journalier habituel comprend :**

• Fluindione 20 mg	0 - 0 - 1
• Digoxine 0,25 mg	0 - 0 - 1
• Atenolol 100 mg	1 - 0 - 0
• Irbesartan 150 mg	1 - 0 - 0
• Levothyroxine 50 µg	1 - 0 - 0

  - La fluindione est arrêtée au regard du contexte.
- **Le bilan biologique est sans particularité :**
  - Clairance MDRD > 60 mL/min
  - Créatininémie = 51,3 µmol/L
  - Kaliémie = 3,8 mmol/L
  - Digoxinémie = 0,8 ng/mL (valeurs usuelles cible 0,5-0,8 ng/mL)
- **Devant la découverte d'une PCR positive au COVID variant OMICRON (mutation K417N positive) chez une patiente non vaccinée à risque d'évolution vers une forme sévère : mise en place de PAXLOVID®**
- **PAXLOVID® = Nirmatrelvir + Ritonavir**  
2 cpr de 150 mg de Nirmatrelvir + 1 cpr de Ritonavir 100 mg toutes les 12 heures pendant 5 jours

#### INTERVENTION PHARMACEUTIQUE PROPOSITION D'OPTIMISATION

- **LES BONS REFLEXES :**
  - **Vérifier les critères d'éligibilité au PAXLOVID® (1) :**
    - Patient avec un test SARS-CoV-2 positif
    - Âge ≥ 18 ans
    - Apparition des premiers symptômes ≤ 5 jours
    - Ne nécessitant pas d'oxygénothérapie
    - A risque d'évolution vers une forme sévère
  - **Repérer l'interaction Ritonavir - Digoxine en pensant à la P-gp et pas seulement au CYP3A4**
- **DETECTION DES PROBLEMES LIES AUX MEDICAMENTS :**
  - **[Interaction médicamenteuse] :** Le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4 mais également de la P-gp. La digoxine, médicament à marge thérapeutique étroite, est substrat de la P-gp. Leur association entraîne une amplitude d'interaction de 30 à 80% et peut rapidement mener à une intoxication par surdosage de digoxine (intervalle thérapeutique recommandé 0,5-0,8 ng/mL chez le sujet âgé). (2;3)
  - **[Monitoring à suivre] :** Surveillance des signes cliniques de surdosage (digestifs, neurosensoriels avec présence de halos jaunes colorés), ECG de contrôle. (4)
- **INTERVENTION PHARMACEUTIQUE :**
  - **[Adaptation posologique] :** Réévaluer la posologie de digoxine et en discuter l'arrêt.
  - **[Suivi thérapeutique] :**
    - Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) de la digoxine.
    - ECG : surveillance de la cupule digitalique
    - Kaliémie (biomarqueur de gravité)

#### POUR ALLER PLUS LOIN

- **RECOMMANDATIONS DE LA SFPT [Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique]**
  - Le risque d'interactions médicamenteuses ne doit pas constituer un frein à l'utilisation du Nirmatrelvir + Ritonavir chez le patient pouvant bénéficier de ce traitement.
  - Les conduites à tenir, selon les traitements en cours, sont disponibles sur le site de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) : <https://sfpt-fr.org/recomspaxlovid>. Ces conduites à tenir sont régulièrement réactualisées. (5)
  - Dans notre cas, et à ce jour, la recommandation est d'arrêter la digoxine en cas d'introduction de PAXLOVID®.
- **GESTION DE LA DIGOXINE**
  - Il convient de rechercher la pertinence de l'indication de la digoxine chez le sujet âgé. Une digoxinémie > 1,2 ng/mL ou à défaut une posologie > 0,125 mg est considérée comme inappropriée chez le sujet âgé. (6)
  - Si la digoxine devait être absolument maintenue, un STP à J0, J3, J5 est indispensable.
  - Le traitement de l'intoxication à la digoxine repose essentiellement sur le fragment Fab d'anticorps anti-digitaliques DIGIFAB®.(7)
- **INTERACTIONS MEDIEES PAR LA P-gp (8;9)**
  - De nombreuses autres molécules substrats de la P-gp sont fréquemment prescrites : *apixaban, atorvastatine, ciclosporine, clozapine, colchicine, méthadone, olanzapine ...*
  - D'autres principes actifs inhibiteurs de la P-gp sont fréquemment prescrits : *amiodarone, duloxétine, fluoxétine, irbésartan, itraconazole...*

#### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) HAS. Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19 - Traitement par Paxlovid® des patients à risque de forme grave de Covid-19, 2022 Jan, Mise à jour 2022 Mai. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/reco458\\_fiche\\_rr\\_paxlovid\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/reco458_fiche_rr_paxlovid_mel.pdf)
- (2) ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses, version 2020 Oct.
- (3) Saint-Marcoux F, Libert F. Eléments de l'interprétation et du dialogue clinico-biologique pour quelques paramètres usuels de pharmacologie-toxicologie. Therapies. Sep 2016;71(4):405-34.
- (4) Bigrat V. Intoxications aux digitaliques : évaluation de la morbi-mortalité chez les patients admis au CHU de Limoges de 2010 à 2014 [thèse d'exercice]. Limoges : Université de Limoges ; 2015.
- (5) SFPT. Recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®), version 2022 Nov. <https://sfpt-fr.org/recomspaxlovid>
- (6) Laroche ML, Bouthier F, Merle L, Charnes JP. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. La revue de médecine interne. 2009;30(7):5092-601.
- (7) OMÉDIT Centre-Val de Loire, Guide des antidotes d'urgence, Edition 2017. [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/7270.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7270.pdf)
- (8) Roussin F, Picard N. La glycoprotéine P, une source d'interactions médicamenteuses. Actualités Pharmaceutiques. 2020;59(601):48-52.
- (9) Feaz L. Rôle de la glycoprotéine P dans les interactions médicamenteuses au niveau de la barrière hémato-encéphalique : Données de la pharmacovigilance française [thèse de doctorat]. Grenoble : Université Grenoble Alpes ; 2016.