



**HAL**  
open science

# Prise en charge des patients infectés par le VIH atteints de cancer : aspects pharmacologiques

Marion Wintrebert

► **To cite this version:**

Marion Wintrebert. Prise en charge des patients infectés par le VIH atteints de cancer : aspects pharmacologiques. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03245995

**HAL Id: dumas-03245995**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03245995>**

Submitted on 2 Jun 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 28 Mai 2021

PAR

Mlle WINTREBERT Marion

Né(e) le 28 Octobre 1994 à Ajaccio

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**PRISE EN CHARGE DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH  
ATTEINTS DE CANCER : ASPECTS PHARMACOLOGIQUES**

**JURY :**

Président : Monsieur Bruno LACARELLE

Membres : Madame Caroline SOLAS  
Madame Olivia ZAEGEL-FAUCHER

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

**ATER**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

**A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

**DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT

M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE

M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE

Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHEsNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------



## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

***« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS »***

## Remerciements

### **A mon Jury,**

Au Professeur Bruno Lacarelle, je vous remercie de me faire l'honneur de présider la soutenance. Je vous remercie également de l'intérêt que vous avez accordé à ce travail.

Au Professeur Caroline Solas, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer mon travail. Je vous remercie également pour votre contribution et le temps que vous avez consacré à le lire et à me conseiller.

Au Docteur Olivia Zaegel-Faucher, je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans le jury. Je vous remercie également de l'intérêt que vous avez accordé à ce travail.

**A mes parents,** merci pour votre soutien depuis le début, de la PACES à maintenant. Pour m'avoir accompagnée dans tout, merci pour tout.

**A Jonathan,** merci d'avoir su m'épauler et m'écouter ces derniers mois. Je te remercie d'être toujours présent pour moi.

### **A mes amis,**

A Benjamin, Mélanie, Laura, pendant ces années de pharmacie sur les bancs de la fac, lors des révisions ou des soirées étudiantes, merci d'être là depuis le début. A mes co-externes Marie, Thomas, Julia, Inès avec qui je n'ai passé que des bons moments durant le stage hospitalier.

A mes amis du lycée, Gaby, Claire, Saïd, et d'autres que j'ai malheureusement perdus de vue ces dernières années. Merci car malgré la distance, je peux compter sur vous.

### **Aux équipes que j'ai intégrées,**

A Paul, Marie-Hélène, Laure et Ugo de la Pharmacie des Catalans qui m'ont beaucoup appris sur mon futur métier. Merci à tous d'avoir pris le temps de me former, de m'avoir intégrée dans votre équipe et de m'avoir donné envie de faire officine.

A l'ensemble de l'équipe du Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie de l'Hôpital de la Timone. Grâce à vous tous, je n'ai que des bons souvenirs de mon stage hospitalier, merci à vous.

# PLAN

Liste des figures et des tableaux	13
Index des abréviations	14
INTRODUCTION	15
PARTIE I : LE VIH ET SA PRISE EN CHARGE	16
I. QU'EST-CE QUE LE VIH ?	16
A. Cycle de réplication du VIH	18
B. Epidémiologie	21
1. Découvertes de séropositivité VIH	21
2. Délai entre infection et diagnostic en France	23
C. Histoire naturelle de l'infection par le VIH	25
1. Primo-infection	25
2. Phase chronique	26
3. Syndrome d'Immunodéficience Humaine ou stade SIDA	26
II. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	28
A. Principes du traitement antirétroviral	28
B. Les 6 classes d'antirétroviraux disponibles	32
1. Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)	32
2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	33
3. Inhibiteurs de la protéase (IP)	34
4. Inhibiteurs d'intégrase (INI)	35
5. Inhibiteurs de fusion (IF) : Enfuvirtide	36
6. Antagonistes du récepteur CCR5 (anti-CCR5) : Maraviroc	37
C. Surveillance du traitement antirétroviral	38
1. Suivi thérapeutique initial	38
2. Suivi thérapeutique au long cours	39
3. Bilan annuel	39
III. LES DEFIS DU SUIVI AU LONG COURS D'UN PATIENT VIVANT AVEC LE VIH (PVVIH)	41
A. Optimisation du traitement antirétroviral	41
1. Options pour simplifier la prise du traitement antirétroviral	43
2. Prise en charge des situations d'échec virologique	44
3. Suivi après un changement de traitement antirétroviral	44
B. Complications et comorbidités au cours de l'infection par le VIH	45
1. Risque cardiovasculaire	45
2. Dyslipidémies	46
3. Hypertension artérielle	47
4. Diabète	47

5.	<i>Lipodystrophie</i>	48
6.	<i>Risque rénal</i>	49
7.	<i>Risque hépatique</i>	50
8.	<i>Risque osseux et vitamine D</i>	51
C.	Le cancer : une comorbidité complexe et prioritaire	52
1.	<i>Epidémiologie</i>	53
2.	<i>La réunion de concertation pluridisciplinaire Cancer/VIH : une organisation particulière</i>	54
<b>PARTIE II : ASPECTS PHARMACOLOGIQUES DE LA PRISE EN CHARGE DE PATIENTS VIVANTS AVEC LE VIH ATTEINTS DE CANCER</b>		
		55
I.	ASPECTS PHARMACOCINETIQUES	56
A.	Effets des antirétroviraux sur les traitements anticancéreux	57
B.	Effets des anticancéreux sur les traitements antirétroviraux	61
II.	ASPECTS PHARMACODYNAMIQUES	65
A.	Antagonisme	65
B.	Potentialisation des toxicités	66
1.	<i>Toxicité hématologique</i>	66
2.	<i>Toxicité rénale</i>	66
3.	<i>Troubles du rythme : Allongement de l'intervalle QT</i>	67
III.	PRISE EN CHARGE DES INTERACTIONS	69
A.	Réunion de concertation pluridisciplinaire : Avis ONCOVIH	69
B.	Gestion des interactions	71
1.	<i>Priorité au traitement anticancéreux</i>	71
2.	<i>Quels antirétroviraux et/ou stratégies favorables ?</i>	72
3.	<i>Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP)</i>	74
C.	Place du pharmacien d'officine	76
1.	<i>Dispensation et objectifs</i>	76
2.	<i>Quels outils disponibles ?</i>	77
<b>CONCLUSION</b>		
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>		
<b>ANNEXES</b>		
	<i>Annexe 1 : Tableau synoptique des antirétroviraux disponibles</i>	84
	<i>Annexe 2 : Tableaux récapitulatifs des interactions médicamenteuses potentielles</i>	88
	<i>Annexe 3 : Fiche de soumission de cas patient pour la RCP ONCOVIH</i>	114
	<i>Annexe 4 : Fiches récapitulatives des interactions médicamenteuses potentielles</i>	117
	<i>Annexe 5 : Difficulté à avaler et solutions possibles concernant les ARV</i>	125

## Liste des figures et des tableaux

<i>Figure 1 : Schéma du virus de l'immunodéficience humaine</i> <sup>2</sup>	16
<i>Figure 2 : Mécanisme d'entrée du VIH dans la cellule hôte</i> <sup>4</sup>	18
<i>Figure 3 : Cycle de réplication du VIH et sites d'actions des médicaments antirétroviraux</i> <sup>1</sup>	20
<i>Figure 4 : Métabolisme de l'irinotécan et exemples d'interactions</i> <sup>29</sup>	59
<i>Tableau 1 : Signes cliniques et biologiques lors de la primo-infection</i>	25
<i>Tableau 2 : Risque d'apparition des événements cliniques selon le taux de CD4</i>	27
<i>Tableau 3 : Bilan clinique annuel de synthèse d'une PVVIH</i>	40
<i>Tableau 4 : Propriétés pharmacocinétiques des ARV impactant les anticancéreux</i>	57
<i>Tableau 5 : Effets de certaines chimiothérapies sur les ARV</i>	62
<i>Tableau 6 : Effets de certaines hormonothérapies sur les ARV</i>	64
<i>Tableau 7 : Molécules antirétrovirales à privilégier</i>	72
<i>Tableau 8 : Les stratégies antirétrovirales favorables</i>	73

## Index des abréviations

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique  
**ANRS** : Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales  
**ARN** : Acide RiboNucléique  
**ARV** : AntiRétroViraux  
**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation  
**CD4** : Cluster de Différenciation 4  
**CNS** : Conseil National du Sida et des hépatites virales  
**CV** : Charge virale  
**DMO** : Densité Minérale Osseuse  
**DO** : Déclaration Obligatoire  
**HSH** : Hommes ayant des rapports sexuels avec des Hommes  
**INI** : Inhibiteur de l'Intégrase  
**INNTI** : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse  
**INTI** : Inhibiteurs Nucléos(t)idiques de la Transcriptase Inverse  
**IP** : Inhibiteurs de la Protéase  
**IP/r** : Inhibiteur de la Protéase associé au ritonavir  
**IST** : Infections Sexuellement Transmissibles  
**PrEP** : « Pre-Exposure Prophylaxis » ou Prophylaxie Pré-Exposition  
**PVVIH** : Personnes Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine  
**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
**SIDA** : Syndrome d'ImmunoDéficience Humaine  
**STP** : Suivi Thérapeutique Pharmacologique  
**STR** : « Single Tablet Regimen » ou Traitement à comprimé unique (association fixe)  
**TASP** : « Treatment AS Prevention »  
**UDI** : Usagers de Drogues Injectables  
**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## INTRODUCTION

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), isolé pour la première fois en 1983 à l'Institut Pasteur, reste un problème majeur de santé publique en France et dans le monde.

L'arrivée à la fin des années 1990, des thérapeutiques hautement actives antirétrovirales (HAART), a révolutionné le pronostic de l'infection et modifié en profondeur les causes de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). L'efficacité thérapeutique des HAART dans le contrôle de la réplication virale et la restauration lymphocytaire T CD4 a permis de chroniciser l'infection par le VIH et d'allonger l'espérance de vie chez les PVVIH à des valeurs proches de celles observées en population générale. Avant leur découverte, la majorité des décès chez les PVVIH étaient secondaires à des maladies classant syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) <sup>1</sup>.

Vieillir avec le VIH était une notion unimaginable, devenue aujourd'hui une vraie réalité. La chronicisation de l'infection par le VIH, a abouti à l'émergence de nouvelles problématiques, telles que le vieillissement de cette population et le développement de comorbidités. La survenue de cancer est alors devenue fréquente et représente une comorbidité majeure chez les PVVIH <sup>1</sup>.

En dépit de la fréquence des cancers dans cette population leur prise en charge reste en majorité basée sur des données obtenues en population générale et mal codifiée du fait du manque d'essai thérapeutique oncologique spécifiquement dédié à cette population. Devant l'accroissement majeur des ressources thérapeutiques en oncologie et l'aspect de plus en plus multimodal du traitement des cancers, la gestion des interactions médicamenteuses et toxicités additives entre HAART et traitements anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie, inhibiteurs des tyrosines kinases ou médicaments de soins de support) devient de plus en plus complexe.

Là encore, nous manquons de données cliniques dans cette population aux propriétés immunes particulières. Ainsi, la prise en charge des cancers chez les PVVIH nécessite une collaboration multidisciplinaire très étroite entre tous les acteurs intervenants dans leur parcours de soin afin de tenir compte non seulement des nombreuses comorbidités infectieuses, rénales et cardiovasculaires mais également des potentielles interactions médicamenteuses et toxicités additives entre les antirétroviraux (ARV) et traitements anticancéreux <sup>1</sup>.



# PARTIE I : LE VIH ET SA PRISE EN CHARGE

## I. QU'EST-CE QUE LE VIH ?

Le VIH ou virus de l'immunodéficience humaine appartient à la famille des rétrovirus ; ces virus sont fréquents dans diverses espèces animales. Les deux groupes de rétrovirus associés à des pathologies chez l'homme sont le HTLV (*Human T cell Leukemia Virus*) et le VIH.

Deux types de VIH, VIH1 et VIH2 ont été isolés chez l'homme. De très loin, c'est le VIH1 qui prédomine à l'échelle mondiale.

Le VIH est par ailleurs un virus peu stable, caractérisé par une grande variabilité génétique et, de ce fait, présente une grande diversité. On a dénombré, chez le VIH1, trois groupes distincts : les groupes M (*major group*), N (*non-M, non-O group*) et O (*outlier group*). Le groupe M majoritaire regroupe neuf sous-types (A-D, F-H, J-K). En France et dans les pays occidentaux, le sous-type B prédomine et dans le monde, le sous-type C<sup>2</sup>.

Le virus VIH1 est limité par une enveloppe sphérique, incluant des glycoprotéines d'enveloppe, elles-mêmes constituées d'une sous unité de surface gp120 et d'une sous unité trans membranaire gp41. A l'intérieur de l'enveloppe se trouve une matrice protéique qui comporte en son sein, la capside.

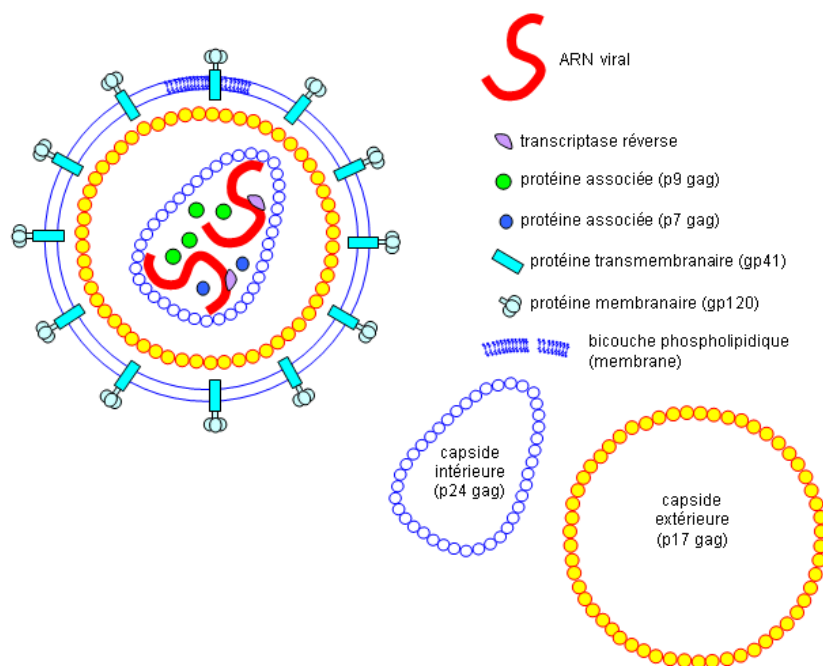


Figure 1 : Schéma du virus de l'immunodéficience humaine<sup>3</sup>

Le génome du VIH est contenu dans la capside. Il est constitué d'un simple brin d'ARN en double exemplaire, accompagné d'enzymes :

- la transcriptase inverse, qui transcrit l'ARN viral en ADN proviral
- l'intégrase, qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire
- la protéase, qui participe à l'assemblage du virus en clivant les précurseurs protéiques.

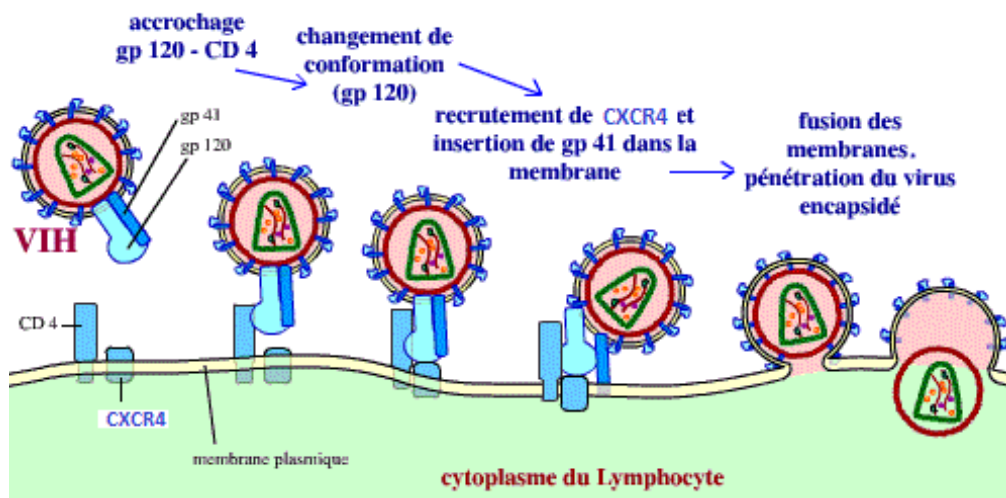
Ces trois enzymes sont les principales cibles des traitements antirétroviraux car elles sont spécifiques aux rétrovirus <sup>4</sup>.

## A. Cycle de réplication du VIH

Les étapes de réplication du virus sont communes à tous les rétrovirus. Leur connaissance est essentielle à la compréhension de la réplication virale et des sites d'action des médicaments antirétroviraux <sup>2</sup>.

### ➤ 1<sup>ère</sup> étape : pénétration du virus dans la cellule hôte

Cette étape nécessite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte. Ceci passe par la reconnaissance spécifique de la protéine d'enveloppe virale gp120 par le récepteur primaire CD4 de la cellule hôte, entraînant une modification conformationnelle de la gp120 capable alors de se fixer au corécepteur membranaire CXCR4 ou CCR5. Il s'ensuit un réarrangement de la protéine d'enveloppe virale gp41 qui permet la fusion des membranes virale et cellulaire <sup>2</sup>. La capside du VIH pénètre dans le cytoplasme de la cellule, s'y désagrège et libère l'ARN et les protéines qu'elle contient <sup>4</sup>.



*Figure 2 : Mécanisme d'entrée du VIH dans la cellule hôte <sup>5</sup>*

Les antagonistes des corécepteurs CCR5 empêchent la reconnaissance « gp120 – corécepteur CCR5 » nécessaire à l'initialisation du processus de fusion. Les inhibiteurs de fusion se fixent au niveau de la gp41 empêchant ainsi sa modification conformationnelle et donc le processus de fusion <sup>2</sup>.

➤ **2<sup>ème</sup> étape : rétrotranscription de l'ARN en ADN**

La synthèse d'ADN proviral résulte de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase inverse. Lors de cette étape, des erreurs sont commises par cette enzyme, qui sont à l'origine de la grande diversité génétique de l'espèce VIH. Les inhibiteurs de transcriptase inverse inhibent cette étape.

➤ **3<sup>ème</sup> étape : migration vers le noyau et intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte**

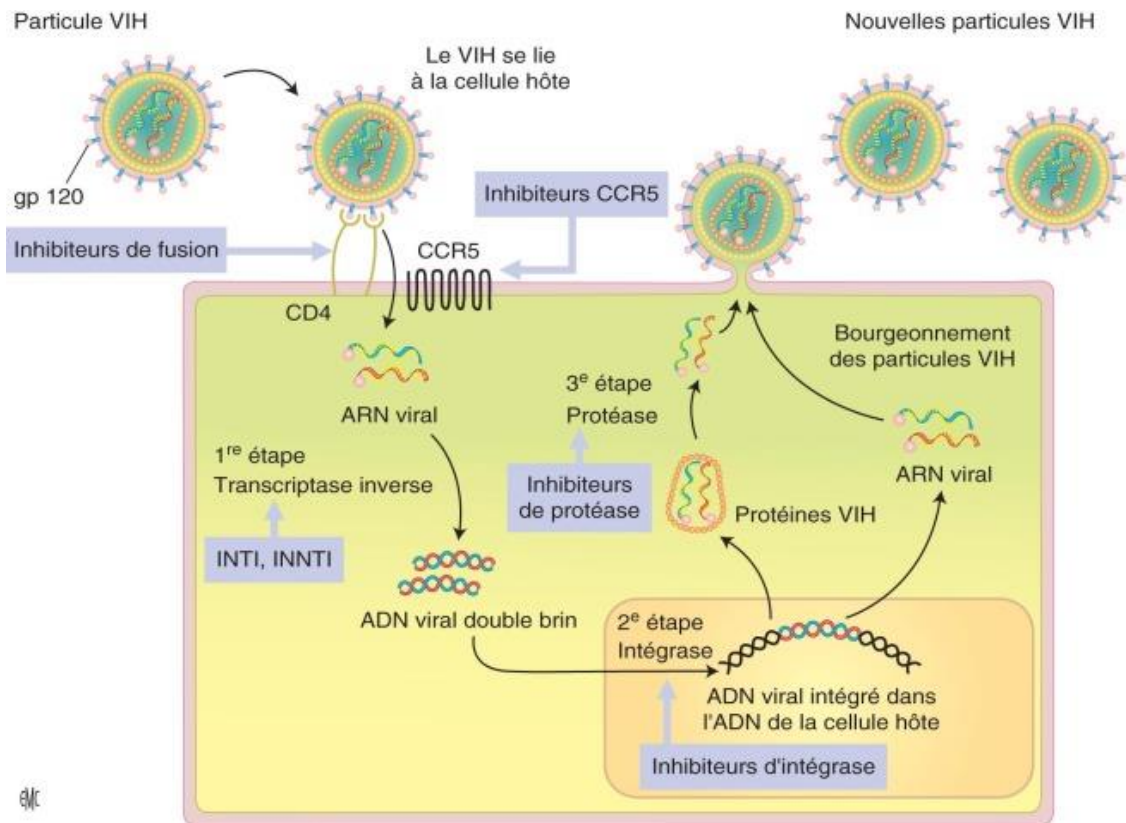
Cette étape est orchestrée par l'intégrase du VIH et inhibée par les inhibiteurs de l'intégrase.

➤ **4<sup>ème</sup> étape : production de nouvelles particules virales**

La production de nouvelles particules virales se réalise avec :

- la transcription de l'ADN viral en ARN messenger assurée par l'ARN polymérase II de l'hôte
- la traduction des ARN messagers viraux en une polyprotéine virale
- le clivage de cette polyprotéine virale par la protéase virale permettant alors l'assemblage des protéines virales, étape inhibée par les inhibiteurs de protéase.

Lorsqu'elle n'est pas inhibée, cette étape aboutit à la formation de nouvelles particules virales libérées dans le secteur extracellulaire, pouvant infecter d'autres cellules.



*Figure 3 : Cycle de réplication du VIH et sites d'actions des médicaments antirétroviraux <sup>2</sup>*

La réplication du virus est intense : environ 1 à 10 milliards de virions sont produits chaque jour par une personne infectée non traitée <sup>2</sup>.

Les cellules cibles sont :

- Les lymphocytes CD4 qui possèdent le récepteur CD4 et les corécepteurs nécessaires à la pénétration du virus dans la cellule. Ces cellules cibles du VIH constituent la clé de voute du système immunitaire ; leur destruction progressive conduit à une immunodépression majeure ;
- D'autres cellules telles que les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans dans la peau et les cellules microgliales dans le cerveau <sup>6</sup>.

## B. Epidémiologie

Le VIH se transmet par voie sexuelle (sperme, sécrétions vaginales), sanguine (échange de seringues, accident d'exposition au sang) et par transmission verticale de la mère à l'enfant (*in utero*, accouchement, allaitement). La transmission sexuelle du VIH est le mode de contamination très largement prédominant dans le monde (98% des contaminations) <sup>2</sup>.

L'incidence et la prévalence de l'infection par le VIH en France sont globalement stables depuis 2010 avec respectivement environ 6000 nouveaux cas diagnostiqués par an et 173 000 personnes vivants avec le VIH sur notre territoire en 2016 <sup>1</sup>.

### 1. Découvertes de séropositivité VIH

La surveillance des découvertes de séropositivité VIH et des diagnostics de SIDA est basée sur la déclaration obligatoire (DO). Depuis avril 2016, elle doit se faire au moyen de l'application web e-DO ([www.e-do.fr](http://www.e-do.fr)).

Ces données ne renseignent pas directement sur le nombre de nouvelles infections à VIH (incidence de l'infection à VIH) qui surviennent chaque année ni sur le nombre de personnes qui ignorent leur séropositivité. Néanmoins elles sont fondamentales pour connaître le nombre et les caractéristiques des personnes découvrant leur séropositivité et d'en suivre l'évolution <sup>7</sup>.

#### ➤ En France

Près de 6 200 personnes ont découvert leur séropositivité VIH en 2018, dont 56% ont été contaminées par rapports hétérosexuels, 40% lors de rapports sexuels entre hommes (HSH), 2% par usage de drogues injectables (UDI) et 2% par un autre mode de transmission. Les taux de découvertes de séropositivité sont hétérogènes sur le territoire français ; ils sont beaucoup plus élevés dans les départements français d'Amérique, notamment la Guyane, et en Ile de France.

Le nombre total de découvertes de séropositivité a diminué de façon significative entre 2017 et 2018 (-7%), après plusieurs années de stabilité. Cette diminution très récente devra être confirmée avec le recul d'une année supplémentaire.

Dans un contexte où l'activité de dépistage est en augmentation, ces diminutions du nombre de découvertes peuvent refléter :

- une diminution du nombre de personnes vivant avec le VIH pas encore diagnostiquées, grâce à l'élargissement et la diversification du dépistage depuis plusieurs années, qui a permis de toucher des publics éloignés du dépistage ;
- et/ou une diminution de l'incidence depuis plusieurs années, grâce au traitement précoce des personnes séropositives, qui, outre un bénéfice sur la morbidité des personnes atteintes, permet de diminuer drastiquement la charge virale et donc la transmission du VIH (concept de « Treatment AS Prevention » ou TASP)

En plus de l'effet TASP, la diffusion progressive de la Prophylaxie Pré-Exposition (PrEP ou « Pre-Exposure Prohylaxis ») depuis 2016 chez les HSH a probablement également contribué, de façon plus récente, à la diminution de l'incidence du VIH.

Parmi les personnes ayant découvert leur séropositivité en 2018 en France, 17% étaient coinfectées par une infection sexuellement transmissible (IST) bactérienne (syphilis, gonococcie ou infection à chlamydia trachomatis), ou l'avaient été dans les 12 mois précédents. Cette proportion est toujours plus élevée chez les HSH (31%) que chez les hétérosexuels (8%) ou les UDI (4%). Alors que la part des co-infections par une IST augmentait continuellement parmi les HSH découvrant leur séropositivité VIH depuis que cette donnée est recueillie (2012), elle se stabilise en 2018. Cette stabilisation pourrait résulter d'un dépistage plus fréquent des IST bactériennes, permettant ainsi leur traitement.

La proportion de co-infection par une hépatite B au moment de la découverte de séropositivité VIH est de 5% en 2018, tout comme la proportion de co-infection par une hépatite C.

Ces proportions restent stables au cours de ces dernières années. Ce sont des co-infections retrouvées majoritairement chez les UDI <sup>8</sup>.

### ➤ **Au niveau mondial**

En 2019, 38 millions de personnes vivent avec le VIH dans le monde. Parmi ces personnes, 81% connaissent leur statut VIH, 2 personnes sur 3 reçoivent un traitement antirétroviral et seulement 59% ont une charge indétectable du virus. 690 000 personnes sont décédées de maladies liées au SIDA dans le monde en 2019 <sup>9</sup>.

L'épidémie semble se stabiliser, voire décliner dans certains pays d'Afrique subsaharienne grâce à une mobilisation internationale permettant des programmes de prévention et un meilleur accès au traitement antirétroviral dans le monde <sup>2</sup>.

Dans le cadre de la lutte contre l'épidémie du VIH, l'ONUSIDA a fixé en 2014 un objectif ambitieux de 90-90-90 pour l'année 2020 :

- 90% des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut (ou état sérologique)
- 90% des personnes qui connaissent leur statut reçoivent un traitement antirétroviral
- 90% des personnes sous traitement antirétroviral ont une charge virale indétectable <sup>10</sup>.

En 2019, cet objectif mondial n'était pas encore atteint. 81% [68% – 95%] des personnes vivant avec le VIH connaissaient leur statut. Parmi les personnes qui connaissaient leur statut, 82% [66% – 97%] avaient accès au traitement. Et parmi les personnes sous traitement, 86% [71% – 100%] ont vu leur charge virale supprimer <sup>9</sup>.

Malgré ces progrès, l'accès à une offre de prévention, de dépistage et de prise en charge de qualité est restreint. Les objectifs de l'ONUSIDA pour 2020 ne seront pas atteints. En Afrique de l'Ouest et du Centre, qui comptait en 2017 un cinquième des nouvelles infections par le VIH, 48% seulement des PVVIH connaissaient leur statut sérologique <sup>11</sup>.

## 2. Délai entre infection et diagnostic en France

Les diagnostics précoces, définis par un profil virologique de séroconversion, un stade clinique de primo-infection ou un test d'infection récente positif, représente 25% des découvertes chez les adultes en 2018, proportion stable par rapport aux années précédentes.

Depuis 2013, la part des diagnostics à un stade avancé de l'infection (stade SIDA ou moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup> hors primo-infection), parmi les découvertes de séropositivité reste stable, elle est de 29% en 2018.

En 2018, environ 1700 personnes ont été diagnostiquées à un stade avancé de l'infection à VIH dont 1205 au stade SIDA, ce qui représente une perte de chance individuelle pour ces personnes et a favorisé la diffusion du VIH avant leur mise sous traitement <sup>8</sup>.



Pour réduire le nombre de PVVIH non diagnostiquées et le nombre de nouvelles infections, il faut réduire le délai entre l'infection et le diagnostic, ce qui permettra ainsi un accès plus précoce au traitement.

Pour cela, il faut renforcer la prévention en intégrant les nouveaux outils disponibles, ce qui implique d'identifier les zones géographiques et les groupes les plus à risque d'acquérir le VIH. Récemment, des efforts ont été entrepris pour mieux décrire l'épidémie de VIH, avec la production d'indicateurs épidémiologiques clés (incidence de l'infection VIH, délai entre infection et diagnostic du VIH, et prévalence du VIH non diagnostiqué) aux niveaux national et régional et par population, à partir des données sur les nouveaux diagnostics du VIH et d'une méthode de rétrocalcul <sup>7</sup>.

## C. Histoire naturelle de l'infection par le VIH

### 1. Primo-infection

Dès la contamination, le virus se réplique activement et diffuse dans l'ensemble de l'organisme. Des réservoirs viraux sont ainsi constitués avec intégration du virus dans le génome des cellules hôtes (ganglions, tissu lymphoïde du tube digestif), lui permettant d'échapper à la reconnaissance par le système immunitaire.

L'organisme réagit en induisant des réponses immunes spécifiques humorale et cellulaire, ce qui entraîne dans un premier temps une réduction et un contrôle de la production virale <sup>2</sup>.

C'est la première phase de l'infection, survenant dans les 2 à 6 semaines après la contamination. Un peu plus de la moitié des sujets présentent un tableau souvent fébrile, polymorphe, appelé primo-infection, dont la durée médiane est de 2 semaines. Cette phase présente une grande variabilité au niveau clinique (Tableau 1) <sup>12</sup>.

*Tableau 1 : Signes cliniques et biologiques lors de la primo-infection*

<b><u>Signes cliniques</u></b> <b>présents dans 50% des cas, peu spécifiques</b>	Symptômes par ordre décroissant de fréquence : <ul style="list-style-type: none"><li>- Fièvre (90%)</li><li>- Syndrome pseudo-grippal persistant plus de 7 jours</li><li>- Asthénie</li><li>- Polyadénopathies</li><li>- Pharyngite</li><li>- Eruption maculopapuleuse ± généralisée</li><li>- Ulcérations génitales ou buccales</li><li>- Signes digestifs : diarrhée aigue, nausées/vomissements, douleurs abdominales</li><li>- Manifestations plus sévères et plus rares : manifestations neurologiques, candidose orale</li></ul>
<b><u>Signes biologiques</u></b> <b>aspécifiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Thrombopénie (75%)</li><li>- Leucopénie (50%)</li><li>- Lymphopénie ou hyperlymphocytose avec syndrome mononucléosique</li><li>- Cytolyse hépatique</li></ul>

## 2. Phase chronique

Après la phase aiguë, s'installe une phase d'infection chronique cliniquement latente mais biologiquement active. Le risque de contamination du ou des partenaire(s) est donc toujours présent. C'est la phase la plus longue de l'histoire naturelle de la maladie, qui peut durer plusieurs années.

Différentes manifestations cliniques ou biologiques peuvent s'observer bien avant la phase clinique de SIDA. Elles doivent être connues, en particulier par les médecins généralistes en charge du patient dans son parcours de soin. Elles sont diverses : adénopathies généralisées, manifestations cliniques d'immunodépression modérée, manifestations cutanéomuqueuses (dermite, prurigo, zona, candidose, ...), manifestations hématologiques, manifestations générales (altération de l'état général, fièvre modérée, sueurs nocturnes, diarrhées, ...) <sup>2</sup>.

## 3. Syndrome d'Immunodéficience Humaine ou stade SIDA

Sans intervention thérapeutique, la destruction progressive du système immunitaire aboutit en quelques années au stade clinique de SIDA.

Le stade SIDA est défini par l'ensemble des manifestations cliniques majeures liées à une immunodépression avancée, d'autant plus fréquentes que le nombre de lymphocytes CD4 est inférieure à 200/mm<sup>3</sup>.

Le niveau d'immunodépression conditionne le risque de survenue et le type de manifestations opportunistes (Tableau 2). Ces infections ou tumeurs opportunistes peuvent survenir simultanément chez un patient ou se succéder dans le temps en cas de persistance du déficit immunitaire.

*Tableau 2 : Risque d'apparition des évènements cliniques selon le taux de CD4*

<b>Nombre de CD4/mm<sup>3</sup></b>	<b>Manifestations possibles</b>
<b>De 500 à 200</b>	Candidose orale Tuberculose Maladie de Kaposi Lymphome
<b>&lt; 200</b>	<i>Toutes les affections sus-citées +</i> Pneumocystose Candidose œsophagienne Toxoplasmose cérébrale
<b>&lt; 100</b>	<i>Toutes les affections sus-citées +</i> Cryptosporidiose Cryptococcose Mycobactéries atypiques (MAI) Infection à CMV

Aujourd'hui et depuis quelques dizaines d'années, les progrès thérapeutiques majeurs avec l'avènement des trithérapies antirétrovirales ont bouleversé le pronostic du SIDA avec une réduction de plus de 80% de la mortalité et de la morbidité liée à l'infection VIH. Cependant le diagnostic et donc le traitement tardif représentent une cause de surmortalité par rapport aux patients débutant un traitement antirétroviral à un stade précoce de la maladie <sup>2</sup>.

## II. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Les traitements antirétroviraux ont révolutionné le pronostic de l'infection du VIH/SIDA. Leur utilisation en trithérapie à partir de 1996 a permis de réduire la réplication virale, de restaurer l'immunité et d'améliorer significativement la survie des sujets porteurs du VIH. L'utilisation des antirétroviraux participe également largement à la prévention de l'infection et de sa diffusion.

### A. Principes du traitement antirétroviral

A titre individuel, l'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le stade SIDA et le décès en maintenant ou en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup>.

Pour atteindre ce but et diminuer les effets pathogènes du VIH, le traitement ARV doit rendre la charge virale plasmatique (CV) indétectable, c'est-à-dire qu'il doit rendre l'ARN VIH plasmatique inférieur à 50 copies/mL. Ceci maximalise la restauration immunitaire, minimalise le risque de sélection de virus résistants et réduit la morbidité associée au VIH.

Si l'efficacité immuno-virologique est l'objectif principal du traitement ARV, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

- la meilleure tolérance possible, clinique et biologique, à court, moyen et long termes ;
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie ;
- la réduction du risque de transmission du VIH <sup>13</sup>.

#### ➤ **Initiation d'un premier traitement antirétroviral**

Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, symptomatique ou non, et quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, y compris s'il est supérieur à 500/mm<sup>3</sup>.

L'initiation précoce du traitement ARV, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, est associée à d'autres bénéfices : cliniques (réduction des comorbidités associées à l'infection par le VIH), immunologiques et réduction du risque de transmission du VIH.

Le choix du premier traitement ARV doit être effectué par un médecin expérimenté dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH après la réalisation d'un bilan paraclinique spécifique. Le patient doit être préparé à l'initiation de son traitement par un travail multidisciplinaire : information sur bénéfices et risques/inconvénients, éducation thérapeutique, recommandations hygiéno-diététiques.

En cas de non-adhésion immédiate du patient au projet thérapeutique, le traitement peut être différé lorsque le niveau de CD4 est  $> 500/\text{mm}^3$  et stable. Le médecin, en lien avec une équipe d'éducation thérapeutique et/ou un groupe de soutien, s'efforcera alors de préparer le patient à la mise en route ultérieure du traitement <sup>13</sup>.

Aucune stratégie ne permet actuellement l'éradication du virus. Le traitement antirétroviral doit être maintenu toute la vie. Toute interruption s'accompagne d'une reprise de la réplication virale et peut être cliniquement délétère par la survenue d'un syndrome mimant une primo-infection ou de manifestations d'origine inflammatoires (accident cardiovasculaire, atteinte rénale, ...).

La persistance d'une réplication virale sous traitement ARV reflète un traitement insuffisamment efficace, soit par manque de puissance de l'association utilisée, soit en raison de concentrations sanguines d'ARV inadéquates (observance médiocre, interactions médicamenteuses, malabsorption), soit d'une résistance virale. La réplication du virus en présence de médicaments ARV expose au risque d'émergence d'une résistance virale aux différentes molécules du schéma thérapeutique utilisé, parfois croisée à plusieurs molécules de la même classe.

La barrière génétique à la résistance d'une molécule ARV définit sa capacité à ne pas sélectionner de mutations de résistance en cas de réplication virale persistante (charge virale  $>50$  copies/mL). Celle-ci est variable en fonction des classes thérapeutiques et à l'intérieur de ces classes, elle peut varier en fonction de chaque molécule <sup>2</sup>.

## ➤ Considérations pour le choix du premier traitement ARV

Plus de 20 ARV dans six classes médicamenteuses (Cf. Annexe 1 : « Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux commercialisés ») sont actuellement disponibles :

- inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- inhibiteurs de la protéase (IP)
- inhibiteurs de l'intégrase (INI)
- inhibiteurs de la fusion (IF)
- antagonistes du CCR5 (anti-CCR5)

De nos jours, une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3ème agent. Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité immuno-virologique <sup>13</sup>.

La trithérapie reste la référence dans l'initiation d'un premier traitement ARV mais depuis janvier 2020, une association de dolutegravir et lamivudine (DOVATO<sup>®</sup>, 50 mg/300 mg) a été validée comme traitement de première ligne <sup>14</sup>. Cette association spécifique est donc la première bithérapie efficace en induction.

Le choix du premier traitement doit être individualisé avec le patient qui doit pouvoir participer à ce choix, l'objectif étant d'atteindre un niveau maximal d'observance. Le choix du premier traitement fait intervenir :

- le niveau de charge virale (< ou > à 100 000 copies/ml),
- la tolérance attendue du traitement,
- la facilité de prise en fonction des conditions et du rythme de vie du patient,
- les interactions médicamenteuses attendues avec d'éventuels autres traitements concomitants,
- les comorbidités, en particulier cardio-vasculaire, rénale, hépatique, les conduites addictives et les troubles psychiatriques, l'existence d'une tuberculose,
- les résultats du test de résistance génotypique pré-thérapeutique,
- les conséquences potentielles d'un échec sur les options thérapeutiques ultérieures,
- les résultats de la recherche de l'allèle HLA-B\*5701,
- le coût du traitement.

Il faut par ailleurs avoir conscience que la réponse thérapeutique au premier traitement ARV conditionne l'évolution thérapeutique ultérieure. Aucun traitement ne peut être optimal pour tous les patients. Sa composition pourra être adaptée en fonction de la tolérance et de la réponse virologique <sup>13</sup>.



## B. Les 6 classes d'antirétroviraux disponibles

Les antirétroviraux inhibent la réplication virale à différentes étapes du cycle du VIH ; ils agissent sur un virus qui se réplique et non pas sur le virus intégré dans le génome de la cellule hôte et ne permettent donc pas l'éradication du virus.

Les ARV constituent actuellement l'unique moyen de contrôler efficacement la réplication virale. Leur efficacité s'apprécie par la mesure de la charge virale exprimées en copies d'ARN VIH <sup>2</sup>.

### 1. Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)

Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, premiers ARV à avoir été développés, occupent toujours une place importante dans l'arsenal thérapeutique de nos jours. Ils sont actifs sur les virus VIH1 et VIH2.

Ils inhibent la transcriptase inverse du VIH, enzyme essentielle des rétrovirus qui permet la rétrotranscription de l'ARN du VIH en ADN proviral. L'incorporation d'analogues nucléos(t)idiques conduit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN proviral et donc à l'interruption du cycle de réplication du VIH.

Leur puissance antirétrovirale, c'est-à-dire la réduction de la charge virale plasmatique varie de 0,5 à 1,5 log<sub>10</sub> copies/mL selon les molécules. Leur barrière génétique à la résistance est faible pour la lamivudine (3TC) et l'emtricitabine (FTC) et intermédiaire pour les autres INTI.

Il existe peu d'interactions médicamenteuses avec cette classe de médicaments.

Les effets indésirables communs à cette classe sont liés à la toxicité mitochondriale. En effet, les INTI ne sont pas parfaitement spécifiques de la transcriptase inverse virale mais inhibent aussi la polymérase gamma de l'ADN mitochondrial, ce qui conduit à des perturbations dans la chaîne respiratoire de la cellule responsable d'une insuffisance de production d'ATP, une orientation du métabolisme vers le mode anaérobie avec apoptose.

La toxicité mitochondriale est moindre pour les molécules de 2<sup>ième</sup> génération (abacavir, emtricitabine, lamivudine, ténofovir) qui sont donc les INTI recommandés en première intention <sup>2</sup>.

## 2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont des inhibiteurs très spécifiques de la transcriptase inverse du VIH. Ils agissent seulement sur le VIH-1 de façon non compétitive, en se fixant à proximité du site catalytique de l'enzyme, au sein d'une poche hydrophobe. Il en résulte une perte de la flexibilité de la transcriptase, altérant sa capacité à synthétiser l'ADN lors de l'étape de rétrotranscription du brin d'ARN viral en ADN proviral. Les VIH1 du groupe O et les VIH2 sont naturellement résistants aux INNTI.

Leur puissance antirétrovirale permet une réduction de la charge virale plasmatique de 1 à 1,5  $\log_{10}$  copies/mL. La barrière génétique des INNTI est faible induisant la sélection très rapide des mutations en cas de réplication persistante sous INNTI.

Les INNTI métabolisés par certaines isoenzymes du système du cytochrome P450, en particulier CYP3A4, dont ils sont majoritairement inducteurs et pour certains également inhibiteurs. Il en résulte des interactions potentielles avec les nombreuses molécules métabolisées par le système du CYP450. Par leur effet inducteur, les INNTI diminuent les concentrations des inhibiteurs de la protéase. De façon plus générale, il faut s'attendre à des interactions avec les imidazolés, les macrolides, les statines (de façon moindre avec la pravastatine et la rosuvastatine), la rifampicine, la rifabutine, les contraceptifs oraux, certains épiléptiques.

Les INNTI de 1<sup>ère</sup> génération induisent des effets secondaires habituellement précoces liés soit à une hypersensibilité pour la névirapine soit neuropsychiatriques pour l'éfavirenz. Les INNTI de seconde génération (étravirine, rilpivirine et doravirine) offrent un profil de tolérance meilleur. Aucun des INNTI n'agit sur l'ADN polymérase gamma des mitochondries donc ils ne sont pas à l'origine de toxicité mitochondriale <sup>2</sup>.

### 3. Inhibiteurs de la protéase (IP)

Les premiers inhibiteurs de protéase ont permis de révolutionner en 1996 le pronostic de la maladie VIH en permettant de constituer des trithérapies avec 2 familles antirétrovirales distinctes. Bien que moins utilisés actuellement, ils constituent toujours une classe thérapeutique de première importance.

Les IP inhibent la protéase, enzyme virale clivant les produits des gènes gag (codant les protéines du core, de la matrice de la capsid et des nucléocapsides) et pol (codant la polymérase, la transcriptase inverse et l'intégrase) bloquant ainsi la production de particules virales infectieuses.

Les IP ont une activité antirétrovirale puissante à l'origine d'une réduction de charge virale plasmatique de l'ordre de 1,5 à 2 log<sub>10</sub> copies/mL. Les IP sont caractérisés par une barrière génétique à la résistance élevée. Ainsi en cas de réplication persistante, la sélection de mutations de résistance est progressive permettant un délai d'intervention plus long que pour d'autres classes d'ARV avant que n'émerge une résistance significative *in vivo*.

Les IP sont métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, en particulier CYP3A4 dont ils sont des inhibiteurs très puissants. Ils peuvent également inhiber d'autres isoenzymes du CYP450 et pour certains sont aussi des inducteurs. Il en résulte des interactions médicamenteuses fréquentes d'une part avec les antirétroviraux associés mais aussi avec d'autres classes médicamenteuses.

L'effet inhibiteur très puissant du ritonavir sur le CYP3A4 est mis à profit pour améliorer la biodisponibilité de la plupart des IP. Ainsi, une dose faible de ritonavir (100mg) qui accompagne la prise d'un IP, permet d'augmenter la concentration plasmatique de celui-ci et par conséquent de diminuer les doses unitaires de l'IP administré et son nombre de prises journalières. On parle alors d'IP « boosté » par le ritonavir. Le cobicistat, une autre molécule inhibitrice du CYP3A4 uniquement a été développée en particulier en association avec l'inhibiteur d'intégrase, l'elvitégavir comme « boost » et peut être aussi utilisé avec des IP (pas en France). Le cobicistat contrairement au ritonavir n'a aucun effet antiviral sur le VIH.

Les IP présentent certains effets secondaires dits effets de classe :

- digestifs (diarrhées, ballonnements, inconfort intestinal) : effets très fréquents avec les molécules de 1<sup>ère</sup> génération, plus rares avec les IP administrés une fois par jour
- métaboliques (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, intolérance au glucose voire diabète) : effets fréquents, environ 20-30% des patients sous IP
- lipodystrophie, essentiellement lipohypertrophie, après plusieurs mois de traitement
- risque cardiovasculaire augmenté, proportionnellement à la durée d'exposition à cette classe, indépendamment de leur impact lipidique.

Ces effets secondaires sont toutefois moins fréquents avec l'atazanavir et le darunavir<sup>2</sup>.

#### 4. Inhibiteurs d'intégrase (INI)

Les inhibiteurs de l'intégrase virale constituent une classe thérapeutique récente majeure dans l'arsenal thérapeutique contre le VIH.

Les INI bloquent la première étape de l'intégration du VIH en bloquant le transfert de l'ADN VIH dans le noyau de la cellule infectée, en inhibant l'intégrase virale. Ils sont actifs sur VIH1 et VIH2, et sur les souches virales résistantes aux INTI, INNTI ou IP.

Les INI ont une action antivirale puissante de l'ordre de 2 log<sub>10</sub> copies/mL. Leur action est plus rapide que celles des autres ARV permettant de raccourcir le délai d'obtention de l'indéteçtabilité de la virémie dans le plasma. Cette capacité de contrôle virologique rapide présente un intérêt dans certaines situations cliniques (manifestations cliniques directement liées à la pathogénie du VIH, prévention de la transmission materno-foetale lors d'une découverte d'infection VIH à l'occasion d'une grossesse avancée)<sup>2</sup>.

Les INI ont une barrière génétique à la résistance variable : faible pour l'elvitégravir, moyenne pour le raltégravir et élevée pour le dolutégravir et le bictégravir. Ils offrent un excellent profil de tolérance en particulier sur le plan métabolique et osseux bien que la prise de poids soit de plus en plus rapportée avec cette classe.

En dehors de l'association elvitegravir/cobicistat, les INI ont un métabolisme et un profil d'interaction intéressant car ils ne sont ni inducteurs, ni inhibiteurs de cytochromes. En revanche, ils sont métabolisés principalement par les cytochromes CYP3A4 et UGT1A1, ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses avec des molécules inductrices ou inhibitrices de ces isoenzymes<sup>15</sup>.

Compte tenu de leur puissance virologique et de leur profil de tolérance très favorable, les INI jouent un rôle de plus en plus prépondérant dans les recommandations thérapeutiques <sup>2</sup>.

### 5. Inhibiteurs de fusion (IF) : Enfuvirtide

L'enfuvirtide est un peptide de 36 acides aminés qui agit en se fixant de façon compétitive au niveau de la protéine d'enveloppe virale gp41, empêchant ainsi son changement conformationnel qui induit le processus de fusion membranaire entre le virus et la cellule hôte. Il est actif uniquement sur le VIH1.

Volumineuse molécule peptidique, l'enfuvirtide n'est administré que par voie sous-cutanée. De ce fait, il est très rarement utilisé sauf en cas de multi-échec avec multirésistance. Sa puissance antirétrovirale importante permet une réduction de la charge virale plasmatique de l'ordre de 2 log<sub>10</sub> copies/mL. Il est efficace sur les souches virales résistantes aux autres classes ARV. Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses rapportées, en particulier avec les autres ARV.

Cette molécule est très bien tolérée au plan systémique mais une réaction au site d'injection est observée chez la plupart des patients, souvent limitée à un nodule légèrement inflammatoire ou une gêne modérée. Les réactions d'hypersensibilité sont exceptionnelles <sup>2</sup>.

## 6. Antagonistes du récepteur CCR5 (anti-CCR5) : Maraviroc

Le maraviroc se fixe de façon spécifique sur le corécepteur CCR5, par un mécanisme allostérique non compétitif. Il empêche ainsi la liaison de la protéine d'enveloppe virale gp120 au corécepteur CCR5 qui normalement induit un changement conformationnel de la protéine virale gp 41 à l'origine du processus de fusion des membranes cellule/virus. C'est le seul antirétroviral qui n'agisse pas sur le virus lui-même mais sur la cellule cible de celui-ci. Il n'est actif qu'à l'extérieur de la cellule hôte et n'a donc pas besoin d'y pénétrer.

Le maraviroc est le seul représentant de cette classe et est actif sur le VIH1 et le VIH2.

En raison de son mécanisme d'action, le maraviroc n'est actif que sur les virus utilisant le corécepteur CCR5 pour entrer dans la cellule, et pas sur les virus utilisant le corécepteur CXCR4, ni sur les virus mixtes X4/R5. Le tropisme du virus pour l'un ou l'autre des corécepteurs cellulaires doit donc être déterminé avant la prescription du maraviroc. Cette détermination se fait par séquençage du génome viral en particulier de la région codant pour l'enveloppe virale, soit par phénotypage.

Sa puissance antirétrovirale permet une réduction de la charge virale plasmatique de l'ordre de  $1,8 \log_{10}$  copies/mL. En cas de virémie persistante sous maraviroc, peut s'observer une sélection des souches virales à tropisme « X4 ». La résistance au maraviroc (par mutation) est rare et incomplètement caractérisée.

En 2019, la principale indication du maraviroc est le traitement de patients avec un virus à tropisme uniquement CCR5 et résistant à plusieurs classes d'ARV.

Le maraviroc étant substrat du CYP3A4, des interactions médicamenteuses sont fréquentes avec les molécules inductrices ou inhibitrices de cette isoenzyme et sont généralement bien cadrées par des adaptations de posologie. Sa tolérance est bonne avec des effets secondaires essentiellement digestifs (en particulier des nausées), des signes généraux (asthénie, insomnie), des vertiges ou encore un exanthème. Une élévation des transaminases est possible en particulier dans les premières semaines de traitement. Aucun effet secondaire d'ordre métabolique, osseux ou rénal n'a été rapporté <sup>2</sup>.

## C. Surveillance du traitement antirétroviral

### 1. Suivi thérapeutique initial

Le premier traitement antirétroviral doit permettre de rendre la charge virale inférieure à 50 copies ARN VIH /ml en six mois. Au cours des premiers mois de traitement, il convient de réaliser une mesure de la charge virale plasmatique :

- à M1, date à laquelle la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log<sub>10</sub> copies/mL ;
- à M3, date à laquelle la CV doit être < 400 copies/mL ;
- à M6, date à laquelle la CV doit être < 50 copies/mL.

Des contacts intermédiaires à J15 et M2 (téléphoniques ou en consultation, voire consultation infirmière) pourront être proposés selon les situations individuelles. Il ne faut pas passer à côté de l'indication de séances d'éducation thérapeutique (ou de consultations spécifiques d'observance) chez les patients en difficulté prévisionnelle d'adhésion au suivi.

Chez certaines PVVIH, ces objectifs ne sont néanmoins pas atteints et la charge virale ne devient indétectable qu'après plus de 6 mois de traitement. Ceci s'observe notamment lorsque la charge virale initiale est > 5 log<sub>10</sub> copies/mL ou les lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup>. Chez ces personnes, si la charge virale est < 200 copies/mL à 6 mois et en décroissance régulière, il est possible d'attendre l'indétectabilité sous surveillance rapprochée pendant 4 à 6 mois supplémentaires.

La non-atteinte de ces objectifs intermédiaires nécessite de rechercher systématiquement une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses, ou un sous-dosage des ARV et de corriger sans délai la cause identifiée :

- une évaluation soigneuse de la compliance devra être systématiquement proposée dans le cadre d'une séance d'éducation thérapeutique et amener, le cas échéant à un changement thérapeutique en cas de mauvaise adhésion pour raison d'intolérance ou d'inadéquation des horaires de prise avec la vie de la PVVIH;
- un dosage pharmacologique pourra être réalisé pour vérifier l'absorption médicamenteuse ou contrôler une interaction médicamenteuse <sup>16</sup>.

## 2. Suivi thérapeutique au long cours

Après l'obtention d'une charge virale indétectable, des visites trimestrielles la première année puis semestrielles peuvent être recommandées, intercalées avec le bilan annuel de synthèse hospitalière. Ce suivi sera au mieux alterné entre médecin traitant et médecin hospitalier.

Les visites systématiques de suivi au long cours assurées par le médecin hospitalier, le médecin traitant ou l'infirmier(e) spécialisé(e) ont pour objectifs de :

- s'assurer du maintien de la charge virale VIH plasmatique à un niveau indétectable
- s'assurer de la bonne observance et tolérance clinique et biologique du traitement ARV
- d'évoquer la vie affective et sexuelle ou le désir d'enfant
- de dépister des difficultés psychosociales ou des facteurs de risque de comorbidités et de mettre en place une prise en charge adaptée
- de proposer en fonction des profils de contamination le dépistage des IST chez la personne et ses partenaires potentiels

Le bilan recommandé au cours de ces visites intermédiaires inclura un dosage de l'ARN VIH plasmatique, les autres examens étant fonction de la situation de la personne (numération de formule sanguine, bilan rénal, bilan hépatique, dépistage des infections sexuellement transmissibles, contrôle des sérologies hépatites virales, etc.)<sup>16</sup>.

## 3. Bilan annuel

La prise en charge de l'infection par le VIH représente un modèle multidimensionnel dans lequel un travail de synthèse annuel est indispensable, compte tenu de l'évolution vers la chronicité de l'infection par le VIH, du vieillissement de la population et de l'existence fréquente des comorbidités associées.

Le bilan de synthèse annuel reste l'occasion d'optimiser la prise en charge de l'infection par le VIH, de réévaluer le traitement antiviral, sa tolérance et sa pertinence, mais également de rechercher les facteurs de risque et de dépister les principales complications et morbidités.

Il est l'occasion également de faire le point sur les conditions psycho-sociales du patient et d'aborder la santé sexuelle. Il peut être l'occasion d'orienter la personne vers une structure associative d'accompagnement devant des problèmes médico-psycho-sociaux.



Au cours de cette visite de synthèse, les différents sujets pourront être abordés de façon systématique et en fonction de l'âge des personnes, de leur exposition au risque sexuel, de leur niveau d'immunodépression ou de leurs co-infections. Ce bilan de synthèse se compose d'un bilan clinique (Cf. Tableau 3) et biologique complet, ainsi que des examens complémentaires selon les populations <sup>16</sup>.

*Tableau 3 : Bilan clinique annuel de synthèse d'une PVVIH*

**De façon systématique :**

- Analyse critique pour optimisation du traitement en cours : résultats (efficacité, effets indésirables) et proposition, le cas échéant, d'adaptation thérapeutique en tenant compte de la mise à disposition des génériques, des nouvelles associations et des nouvelles molécules disponibles
- Interrogatoire à la recherche des événements de santé de l'année et des risques d'exposition aux hépatites virales et IST
- Examen clinique complet, incluant la recherche de lipodystrophie
- Discussion sur la vie sexuelle et affective, des difficultés éventuelles de prévention de la transmission du VIH, du désir d'enfant.
- Bilan social et du statut professionnel en mobilisant les travailleurs sociaux le cas échéant
- Réévaluation du statut vaccinal
- Prise en charge du tabagisme le cas échéant, des autres addictions et dépistage de la prise de toxiques
- Bilan de l'hygiène de vie : diététique et activité physique
- Dépistage de la dépression, si besoin au moyen d'outils validés [questionnaire PHQ9 ou auto-questionnaire CES-D]
- Dépistage des cancers : Selon le calendrier spécifique aux PVVIH

**De façon conditionnelle par rapport à l'âge :**

- Dépistage des troubles cognitifs (à partir de 50 ans)
- Évaluation du risque cardiovasculaire selon l'algorithme SCORE\* (validée entre 40 et 65 ans) tous les cinq ans
- Dépistage de l'ostéoporose par ostéodensitométrie [associée à un dosage de la vitamine D] chez la femme ménopausée, l'homme > 60 ans ou si facteurs de risque

### III. LES DEFIS DU SUIVI AU LONG COURS D'UN PATIENT VIVANT AVEC LE VIH (PVVIH)

Vieillir avec le VIH était une notion inimaginable il y a encore 25 ans, or c'est devenu une réalité croissante. L'arrivée des trithérapies a révolutionné le pronostic de l'infection et modifié en profondeur les causes de la mortalité chez les PVVIH. L'efficacité thérapeutique des trithérapies dans le contrôle de la réplication virale et la restauration immunitaire a permis de chroniciser l'infection par le VIH et d'allonger l'espérance de vie chez les PVVIH à des valeurs proches de celles observées en population générale <sup>1</sup>.

Les médecins doivent désormais se préoccuper des « nouveaux risques » liés aux problèmes d'observance et de tolérance au long cours, à l'apparition de résistances aux ARV, aux conséquences d'une maladie inflammatoire et au vieillissement croissant de la population des PVVIH (complications métaboliques, cardiovasculaires, neurocognitives, rénales, lipodystrophies, néoplasies, ...).

#### A. Optimisation du traitement antirétroviral

Une fois obtenu le succès virologique (CV < 50 copies/ml), que ce soit après une première ligne de traitement ou un traitement de relais, une modification du traitement antirétroviral peut s'avérer utile ou nécessaire dans des circonstances et avec des objectifs variables.

D'une manière générale, il s'agit d'individualiser le traitement pour gagner en tolérance et/ou simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immunovirologique. Plus particulièrement, il peut s'agir de :

- améliorer la qualité de vie du patient, par exemple en réduisant le nombre de prises et/ou d'unités de prises,
- corriger ou prévenir des effets indésirables, notamment sur le plan cardiovasculaire et métabolique, rénal, ou osseux
- corriger ou prévenir des interactions médicamenteuses, notamment à l'occasion de l'introduction d'un nouveau médicament.

La simplification des traitements antirétroviraux fait partie des priorités afin d'améliorer la qualité de vie du patient et son observance vis-à-vis du traitement.

Cependant, elle ne doit pas être réalisée à n'importe quel prix, sous peine de réduire les possibilités thérapeutiques ultérieures.

La décision d'un changement de traitement antirétroviral doit se faire au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

J'ai pu participer à plusieurs RCP VIH au CISIH de l'Hôpital Sainte Marguerite et à l'Institut Hospitalo-Universitaire en maladies infectieuses à Marseille lors de mon stage hospitalier en 2019. Il convient de passer en revue systématiquement différents points lors de cette réunion.

Tout d'abord on rappelle l'histoire thérapeutique du patient (échec virologique antérieur, antécédents d'intolérance ou d'allergie, risque d'interactions médicamenteuse avec d'autres traitements en dehors des antirétroviraux) ainsi que son taux de lymphocytes CD4 et sa charge virale. Puis le test génotypique de résistance sur l'ARN VIH plasmatique permet d'évaluer le risque de résistance, en prenant en compte l'ensemble des mutations observées sur tous les tests de résistance génotypiques (notion de « génotype cumulé »). Un test génotypique de résistance sur l'ADN VIH cellulaire est demandé en l'absence de données historiques sur l'ARN viral plasmatique. Et enfin, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) permet l'analyse des concentrations plasmatiques des différentes molécules antirétrovirales. Ce suivi permet de mettre en évidence un sur- ou sous-dosage pouvant résulter de l'importante variabilité pharmacocinétique inter-individuelle ou plus simplement d'une inobservance, d'une interaction médicamenteuse ou d'une malabsorption.

Dans cette situation, l'histoire thérapeutique du patient doit systématiquement être prise en compte et peut permettre de suspecter la présence de mutations de résistance non objectivées par les tests virologiques <sup>17</sup>.

## 1. Options pour simplifier la prise du traitement antirétroviral

La simplification du traitement antirétroviral doit être discutée avec le patient. En fonction de son histoire thérapeutique, de son mode de vie et de la façon dont il conçoit la simplification, plusieurs stratégies peuvent être proposées, certaines étant encore en cours d'évaluation :

- Simplification : diminution du nombre de prises et/ou de comprimés → développement des formes combinées associant plusieurs ARV en un seul comprimé en une prise par jour (STR : Single Tablet Regimen)
- Allègement : diminution de dose (seulement dans certaines associations), passage à une bithérapie, passage à une monothérapie d'IP/r, prises discontinues (4 ou 5 jours sur 7)
- Antirétroviraux à longue durée d'action : des formes galéniques permettant une injection intramusculaire par mois sont en cours d'évaluation dans des essais de phase 3 avec l'association du cabotégravir et la rilpivirine<sup>18</sup>. Le cabotégravir est actuellement disponible en ATU nominative en France<sup>19</sup>. Ces formes pourraient être intéressantes pour les patients ayant des difficultés d'observance ou pour la PrEP. Cependant la persistance de l'exposition pendant plusieurs semaines pourrait être problématique en cas de survenue d'effets indésirables<sup>17</sup>.

Les stratégies d'allègement chez les personnes virologiquement contrôlées se sont beaucoup développées ces dernières années. En effet, plusieurs essais cliniques ont validé des bithérapies, notamment à base de dolutégravir (dolutégravir/lamivudine, dolutégravir/rilpivirine, ...).

La monothérapie n'est pas recommandée à ce jour, elle reste du cas par cas ou de l'évaluation.

## 2. Prise en charge des situations d'échec virologique

Les situations d'échec virologique doivent être détectées par des contrôles réguliers de la CV (M1, M3, M6 puis tous les 6 mois), les causes identifiées et corrigées précocement pour rétablir le succès virologique et prévenir l'accumulation de mutations de résistance.

La persistance d'une répllication virale > 200 copies/mL sous pression de sélection thérapeutique expose au risque de sélection et d'accumulation de mutations de résistance et à une détérioration immunologique pouvant conduire à une progression clinique et à une augmentation du risque de transmission du VIH.

Une intervention rapide, dans les semaines suivant la mise en évidence de l'échec virologique, est nécessaire quel que soit le niveau de CD4. Les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique, telles qu'un problème d'observance ou une cause pharmacologique, doivent être corrigées pour rétablir le succès virologique et prévenir l'accumulation de mutations de résistance.

L'émergence de mutations de résistance sous traitement antirétroviral a largement diminué au cours des 15 dernières années du fait de la puissance des ARV actuels et du monitoring virologique régulier. Les virus multi-résistants sont actuellement principalement retrouvés chez des PVVIH ayant des histoires thérapeutiques anciennes et complexes. Dans la plupart de ces cas, un traitement adapté permet l'obtention d'une CV indétectable<sup>20</sup>.

## 3. Suivi après un changement de traitement antirétroviral

Une fois la modification de traitement antirétroviral réalisée, il faut prévoir un suivi clinico-biologique renforcé du patient.

Un contrôle systématique de la charge virale ARN-VIH plasmatique doit être réalisé à M1 et M3 après une modification thérapeutique pour s'assurer du maintien du succès virologique. En cas de rebond de la répllication virale, un test génotypique de résistance doit être effectué avant la reprise du traitement précédent. La tolérance clinique et biologique (créatinine, bilan hépatique) du nouveau traitement doit également être contrôlée à M1. Après M3, si l'efficacité et la tolérance sont confirmées, le calendrier de surveillance semestrielle peut être repris<sup>17</sup>.

## B. Complications et comorbidités au cours de l'infection par le VIH

Les personnes vivant avec le VIH, exposés depuis longtemps au virus et aux molécules antirétrovirales de 1<sup>ère</sup> génération, prennent de l'âge. Ainsi en 2020, la part des plus de 50 ans représenterait 50% de l'ensemble des patients vivants avec le VIH <sup>21</sup>.

L'allongement de la durée de vie des PVVIH sous traitement antirétroviral impose le défi de la prise en charge des maladies associées aux effets à long terme des ARV et au vieillissement de la population.

### 1. Risque cardiovasculaire

En France, les maladies cardiovasculaires constituent la 3<sup>ème</sup> cause de décès des PVVIH si l'on additionne les décès cardiovasculaires et les morts subites qui sont le plus souvent d'origine cardiovasculaire. Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) généralement retrouvé plus élevé que dans la population générale, a significativement diminué pour devenir équivalent à celui de la population générale.

Trois facteurs peuvent être proposés dans l'augmentation du risque cardiovasculaire antérieurement décrite des PVVIH par rapport à la population générale :

- une fréquence plus élevée de facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier le tabagisme, et la prise de substances illicites telles que la cocaïne
- l'exposition aux ARV (INTI, IP)
- les effets propres de l'infection par le VIH, mis en évidence par plusieurs études ; le VIH, un rapport CD4/CD8 bas et l'activation immune persistante seraient des facteurs favorisant l'athérosclérose et par conséquent un IDM.

En prévention primaire, l'objectif principal est de proposer une prise en charge thérapeutique dont l'efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire a été démontrée dans la population générale.

Cette démarche doit faire partie du bilan régulier des PVVIH, en particulier après 50 ans : prise en charge du sevrage tabagique, éducation hygiéno-diététique et exercice physique régulier, optimisation du traitement ARV avec remplacement de l'IP, prise en charge d'une dyslipidémie et/ou d'une hypertension artérielle <sup>22</sup>.

## 2. Dyslipidémies

Les anomalies lipidiques sont fréquentes chez les PVVIH et varient selon l'âge, l'état nutritionnel, le terrain génétique et l'état d'immunodépression. C'est pourquoi les mesures d'hygiène de vie et alimentaires, ainsi qu'une incitation à l'exercice physique peuvent être proposées dès le début de la prise en charge des PVVIH et rappelées tout au long de leur suivi.

Certains antirétroviraux ont un impact direct sur les taux plasmatiques des lipides, variable selon la classe et la molécule.

Le ritonavir a un effet direct hépatique sur la production de VLDL avec une hyperLDLémie et une hypertriglycéridémie dès les premiers mois du traitement. Son utilisation en « booster » peut suffire à modifier les paramètres lipidiques.

Des anomalies lipidiques pouvaient aussi être observées avec les INTI et les INNTI dans des stratégies de trithérapies dont la prescription n'est aujourd'hui plus recommandée. Des données récentes suggèrent que le ténofovir alafénamide fumarate (TAF) serait associé à une augmentation plus marquée du cholestérol total que le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) chez les patients naïfs.

Les données de tolérance des inhibiteurs de l'intégrase ou du CCR5 montrent que ces molécules n'ont pas ou peu d'effets sur les lipides et améliorent le profil lipidique des personnes prétraitées avec des inhibiteurs de la protéase. Cependant une prise de poids est de plus en plus rapportée avec les INI, ce qui devient un problème préoccupant.

L'objectif de valeur de LDLc doit être atteint préférentiellement par les interventions hygiéno-diététiques et la modification du traitement antirétroviral, avant d'envisager un traitement spécifique.

Les statines sont le traitement de référence pour abaisser le taux de LDLc avec un rapport bénéfice/risque démontré sur des études en prévention primaire et secondaire en population générale. Ces médicaments ne sont pas dénués de risques chez le PVVIH en raison des interactions médicamenteuses avec les ARV (via le CYP3A4), du risque accru de rhabdomyolyse et de cytolysse hépatique. Seule l'utilisation de statines non métabolisées ou peu métabolisées par le CYP450 (pravastatine en 1<sup>ère</sup> intention puis rosuvastatine en 2<sup>ème</sup> intention) est recommandée avec le ritonavir ou le cobicistat <sup>22</sup>.

### 3. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) doit être traitée selon les recommandations pour la population générale, en prenant en compte les interactions médicamenteuses potentielles, en particulier avec les inhibiteurs calciques. L'objectif thérapeutique est une pression artérielle (PA) inférieure à 140/90 mmHg chez tous et une PA inférieure à 140/85 mmHg chez le patient diabétique.

La recherche de l'atteinte d'un organe cible est une priorité et doit s'effectuer lors du bilan initial et au cours du suivi du patient hypertendu (tous les ans), comme une hypertrophie ventriculaire gauche à l'échocardiogramme (ECG) et/ou en échocardiographie, une insuffisance rénale, la présence d'une micro ou macroprotéinurie, et la diminution de l'index de pression systolique.

Les principes de prise en charge reposent en premier lieu sur les mesures d'hygiène de vie incluant une restriction sodée et le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire. Il est recommandé d'initier une bithérapie médicamenteuse si les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes pour espérer une amélioration significative des chiffres tensionnels <sup>22</sup>.

### 4. Diabète

L'incidence du diabète de type 2 chez les PVVIH a été étudiée dans plusieurs grandes cohortes européennes, avec des stratégies thérapeutiques anciennes sans extrapolation possibles aux associations recommandées depuis 2010. Le risque de diabète associé à l'infection par le VIH pourrait en effet être aujourd'hui proche de celui de la population générale. Des travaux récents font toutefois état d'une incidence restant élevée chez les patients vieillissants.

Les principaux facteurs de risque de survenue d'un diabète chez les PVVIH sont ceux retrouvés dans la population générale : augmentation de l'âge, de l'index de masse corporelle (IMC), du tour de taille ou du rapport taille/hanche, sexe masculin, co-infection VHC et les mêmes facteurs génétiques de prédisposition. La présence d'une lipodystrophie est également associée à un risque accru de diabète, qu'elle soit de type lipoatrophie ou lipohypertrophie.



Le rôle favorisant de certaines molécules antirétrovirales dans le risque de survenue d'un diabète avait été montré : inhibiteurs de protéase de première génération, certains inhibiteurs nucléosidiques qui ne sont plus (stavudine, didanosine) ou très peu (zidovudine) utilisés. Il n'a pas été retrouvé d'association entre le risque de diabète et le ténofovir ou les molécules de dernière génération.

Le diagnostic d'un diabète doit conduire, le plus tôt possible, à une consultation de diabétologie. Le traitement et le suivi sont identiques à ce qui est recommandé en population générale. L'utilisation d'ARV récents (rilpivirine, doravirine, inhibiteurs d'intégrase) dont le profil métabolique est plus favorable que celui de l'efavirenz ou des IP/r pourrait être proposée mais n'a pas été évaluée, en termes de résistance à l'insuline et/ou d'hyperglycémie <sup>22</sup>.

## 5. Lipodystrophie

La lipodystrophie ou modification de la répartition du tissu adipeux corporel représente une complication historique du traitement antirétroviral, dont la fréquence et les signes cliniques se sont beaucoup améliorés dans le temps, en particulier chez les patients qui ont initié un traitement avec les stratégies thérapeutiques recommandées depuis 2010, qui préconisaient l'abandon des INTI et des IP les plus pourvoyeurs d'anomalies métaboliques cliniques et biologiques. De ce fait, la survenue de nouvelles lipoatrophies est aujourd'hui rare du fait de l'arrêt de l'utilisation des nucléosidiques thymidiniques (INTI) comme la stavudine et la zidovudine.

Les règles hygiéno-diététiques et l'exercice physique régulier sont indispensables à la prise en charge de la lipodystrophie. Il existe peu de preuve du bénéfice d'un changement de traitement chez les personnes ayant développé une lipodystrophie <sup>22</sup>.

## 6. Risque rénal

L'épidémiologie des atteintes rénales chez les PVVIH s'est considérablement modifiée ces 20 dernières années. Si la prévalence de la néphropathie associée au VIH (HIV-Associated Nephropathy ou HIVAN) a fortement diminué depuis l'utilisation des multithérapies antirétrovirales, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale dans cette population reste stable depuis la fin des années 1990. Ceci s'explique par l'émergence d'une nouvelle typologie des atteintes rénales en lien avec la forte prévalence des comorbidités cardio-vasculaires et métaboliques, du vieillissement de la population, et de l'impact de l'exposition cumulée et prolongée à certains ARV.

La Maladie Rénale Chronique (MRC) est définie, quelle que soit sa cause, par la présence depuis plus de 3 mois, d'au moins un marqueur d'atteinte rénale (protéinurie, hématurie, leucocyturie, dysfonction tubulaire, anomalie rénale morphologique ou anomalie histologique) ou d'un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par un DFGe  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique chez les PVVIH est de 5 à 9 % et celle de la maladie rénale chronique est de 15 à 20 %. Globalement, le risque rénal est multiplié par un facteur de 5 à 10 dans la population VIH comparée à la population générale, que ce soit pour l'insuffisance rénale chronique ou l'insuffisance rénale aiguë chez les patients hospitalisés <sup>22</sup>.

Le ténofovir est bien connu comme ayant une toxicité rénale et osseuse. Le ténofovir alafénamide (TAF) peut être considéré comme un nouveau promédicament du ténofovir, approuvé depuis novembre 2015 aux Etats Unis et dans l'Union Européenne. Il est devenu le successeur du ténofovir fumarate disoproxil (TDF). Il est *in vivo* aussi puissant contre le VIH à une dose bien inférieure (10 mg) à celle du TDF (300 mg). Il a été démontré que le TAF, par rapport au TDF, réduit considérablement les troubles rénaux (glomérulaires et tubulaires) et les changements de densité minérale osseuse (colonne vertébrale, hanche). Il offre également un potentiel à long terme dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) des infections à VIH.

Entre sa puissance antirétrovirale et la toxicité rénale et osseuse moindre, les différents traitements contre le VIH contenant du TDF évolue vers un traitement contenant du TAF. Cette molécule se retrouve actuellement dans plusieurs associations fixes en un seul comprimé en une prise par jour (GENVOYA<sup>®</sup>, DESCOVY<sup>®</sup>, ODEFSEY<sup>®</sup>, BIKTARVY<sup>®</sup>) <sup>23</sup>.

A côté des néphropathies spécifiquement liées à l'infection virale, l'immunodépression sévère ou la néphrotoxicité directe de certains ARV, une part grandissante des atteintes rénales chez les PVVIH est secondaire aux comorbidités cardio-vasculaires, possiblement aggravées par l'âge, et fortement prévalentes dans cette population : athérosclérose, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie et consommation tabagique.

L'insuffisance rénale représente chez les PVVIH un facteur pronostique indépendant de mortalité, avec l'âge, l'hémoglobine, le taux de CD4, le niveau de charge virale, l'atteinte hépatique et les marqueurs de l'inflammation. Ces données justifient donc l'évaluation systématique et répétée des paramètres néphrologiques chez les PVVIH <sup>22</sup>.

## 7. Risque hépatique

Les hépatopathies représentaient 13 % de la mortalité des PVVIH en 2010 en France. La co-infection VHB ou VHC était impliquée dans 96 % de ces décès, associée dans 37 % des cas à une consommation excessive d'alcool (>30 g/j).

En l'absence de co-infection VHB ou VHC, l'incidence de survenue d'une augmentation chronique des transaminases chez les PVVIH était estimée à 3,9 cas pour 100 personnes-années (IC 95 % : [3,5- 4,3]) en 2010. Les traitements actuels du VIH et le traitement actif du VHC sont associés à une diminution de la fréquence de ces anomalies biologiques en pratique quotidienne.

Les anomalies du bilan hépatique sous traitement ARV étaient fréquentes et de mécanismes variables ; elles peuvent encore persister de nos jours avec une moindre fréquence et justifient le suivi rapproché du bilan hépatique chez les patients qui initient un nouveau traitement ARV.

Dans les premières semaines de traitement (anomalies précoces), il s'agit le plus souvent d'une hépatite de type immuno-allergique s'intégrant parfois dans un syndrome d'hypersensibilité. Il peut s'agir aussi d'une toxicité mitochondriale ou d'une toxicité directe. L'augmentation initiale des CD4 peut aussi s'accompagner d'un syndrome de restauration immunitaire avec atteinte hépatique. À distance (anomalies tardives), les ARV sont plutôt responsables de stéatose ou de stéatohépatite associées aux anomalies métaboliques. L'avis d'un hépatologue est le plus souvent souhaitable <sup>22</sup>.

## 8. Risque osseux et vitamine D

L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de l'architecture osseuse, ayant pour conséquence une fragilité osseuse accrue et pouvant conduire à des fractures. Il existe une relation entre la baisse de densité minérale osseuse (DMO) et le risque de fracture. La DMO est mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X ou ostéodensitométrie. L'ostéopénie chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans se définit par un T score compris entre -1 et -2,5 déviation standard (DS) par rapport au pic de masse osseuse, et l'ostéoporose par un T score inférieur à -2,5 DS.

La prévalence de l'ostéoporose chez les PVVIH varie de 3 à 22 % et se situe à un niveau plus élevé que dans la population générale, dans des études concernant majoritairement des hommes jeunes (âgés en moyenne de 40 ans). Chez la femme ménopausée, la prévalence de l'ostéoporose paraît majorée, de l'ordre de 42 % versus 23 % chez les femmes non infectées.

Lors de l'instauration d'un traitement antirétroviral, la densité minérale osseuse (DMO) baisse de façon notable dans les premiers mois du traitement, puis lors des deux premières années.

L'évolution de la DMO de patients ostéopéniques a été suivie dans une étude prospective sur une période moyenne de 2,6 ans : la variation de DMO moyenne était globalement faible, de -1,3 % au rachis lombaire et -0,9 % au col fémoral. Cependant, à chaque site, un quart des patients avait une baisse significative de la DMO (> 1 DS), cette baisse étant associée aux facteurs de risque traditionnels d'ostéoporose et à l'exposition au ténofovir.

La prévention de l'ostéoporose repose sur les mesures hygiéno-diététiques usuelles, la prise en charge du sevrage tabagique et de l'alcoolisme, et si nécessaire sur la supplémentation en vitamine D et l'ajustement des apports calciques alimentaires (1 000 mg/j) <sup>22</sup>.

## C. Le cancer : une comorbidité complexe et prioritaire

Les données épidémiologiques françaises et internationales confirment l'augmentation de l'incidence de cancer chez les PVVIH constatée depuis la fin des années 1990. L'augmentation du risque de cancer dans cette population fait intervenir la réplication du VIH, l'immunodépression (nombre et nadir de CD4), l'exposition à des virus oncogènes (HPV, VHB, VHC, EBV, HHV8) et la forte consommation de toxiques (alcool, tabac voire cannabis).

Un traitement précoce de l'infection par le VIH, un contrôle efficace de la réplication virale, une restauration de l'immunité au-dessus de 500 CD4/mm<sup>3</sup>, une prévention des infections à virus oncogènes (chaque fois que possible) et un sevrage/réduction de la consommation de toxiques oncogènes doivent constituer les axes forts de la prévention contre le cancer chez les PVVIH. L'autre point d'action reste le dépistage en particulier pour les cancers pouvant bénéficier des campagnes menées dans la population générale.

Si le diagnostic d'une affection maligne est bien souvent réalisé par l'équipe en charge de l'infection par le VIH, le traitement est quant à lui assuré par les équipes de cancérologie moins expérimentées dans la prise en charge des PVVIH. Or les spécificités liées à l'infection par le VIH sont nombreuses : immunodépression (passée ou actuelle), comorbidités (hépatites virales chroniques B et C, troubles métaboliques, insuffisance rénale, pathologies cardiovasculaires), risques d'interactions médicamenteuses et de toxicité additive avec les molécules antirétrovirales. Inversement, les modalités de surveillance et d'accompagnement d'un patient sous traitement à visée carcinologique sont souvent mal connues par les équipes médicales en charge du suivi de l'infection par le VIH.

L'affection maligne peut aussi être révélatrice de l'infection par le VIH et dans cette phase parfois aiguë de la maladie carcinologique, le cancérologue doit être à même de réaliser le bilan initial de séropositivité <sup>24</sup>.

## 1. Epidémiologie

Les cancers sont une comorbidité fréquente chez les PVVIH et étaient la cause principale de décès de 36 % des PVVIH en France en 2010 <sup>25</sup>. Dès le début de l'épidémie, 3 cancers, connus pour être associés à des virus, la maladie de Kaposi (associé à HHV8), les lymphomes malins non hodgkiniens (associés à EBV dans la plupart des cas) et le cancer du col (associés aux HPV) ont fait partie de la liste des pathologies classant au stade SIDA, en raison de leur lien avec l'immunodépression induite par le VIH. Depuis la mise en place des traitements antirétroviraux hautement efficaces, il a de plus été montré que certains cancers non classant SIDA étaient globalement plus fréquents chez les PVVIH que dans la population générale (d'un facteur 2 à 3 selon les études), en particulier la maladie de Hodgkin (associé à EBV), le cancer du poumon, le cancer du canal anal (associé aux HPV) et le cancer du foie (associé à VHB ou VHC).

Le risque de maladie de Kaposi (MK) et de lymphome non hodgkinien (LNH, y compris lymphome primitif cérébral) sont fortement associés à l'immunodépression et à la réplication virale du VIH, et le fait d'être sous ARV, quels qu'ils soient, a un effet protecteur indépendant de l'effet du traitement sur le taux de CD4 et la charge virale.

Pour les cancers non classant SIDA, le risque relatif par rapport à la population générale dépend du type de cancer et de la situation épidémiologique de chaque pays vis-à-vis des différents facteurs de risque, de la prévalence des différents virus oncogène et du tabagisme.

Dans les études épidémiologiques initiales portant sur la description des comorbidités au cours de l'infection par le VIH, l'hypothèse d'un vieillissement prématuré associé à l'infection à VIH a été posée car les comorbidités liées à l'âge, dont les cancers non classant SIDA survenaient à un âge plus précoce (de 10 à 20 ans) que dans la population générale. Néanmoins, la population des PVVIH ayant une distribution d'âge et de sexe totalement différente de celle de la population générale, la prise en compte de cette différence, a permis de montrer que les différences d'âge au diagnostic du cancer étaient plus modestes et non significatives pour la plupart des cancers. En France, l'étude comparant l'âge au diagnostic des cancers entre PVVIH et population générale, tant pour les cancers classant que pour les cancers non-classant SIDA les plus fréquents, a montré également des différences modestes sauf pour le LNH et pour le cancer du foie chez les PVVIH coinfectés par le VHC ou le VHB, avec une survenue du cancer 11 ans plus tôt chez les PVVIH dans ces 2 cas.

Ces données épidémiologiques confirment la nécessité d'un dépistage de l'infection par le VIH lors du bilan initial de tout cancer. Ce dépistage permettra notamment la prescription encadrée d'un traitement immunosuppresseur ou cytotoxique à un patient potentiellement immunodéprimé <sup>24</sup>.

## 2. La réunion de concertation pluridisciplinaire Cancer/VIH : une organisation particulière

La complexité de la prise en charge oncologique de cette population souvent polymédiquée, aux nombreuses comorbidités et aux caractéristiques immunes particulières, nécessite une collaboration pluridisciplinaire entre l'ensemble des acteurs de la prise en charge des PVVIH.

Dans ce contexte, le réseau CANCERVIH a été créé en 2014, Il s'agit d'un réseau expert national financé par l'Institut National du Cancer (INCa). Il est labélisé depuis 2019 en tant que réseau national "cancers rares" <sup>26</sup>.

Ce réseau permet l'instauration de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) associant l'ensemble des acteurs de la prise en charge, ainsi que la constitution d'une cohorte nationale et d'essais dédiés aux immunothérapies, en vue d'améliorer et d'optimiser la prise en charge des patients infectés par le VIH et atteints de cancer <sup>27</sup>.

L'organisation de ce réseau s'articule autour d'un centre expert national situé à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris et de vingt centres experts régionaux répartis dans toute la France. Ce réseau est coordonné par le Pr Jean-Philippe Spano (oncologue, hôpital Pitié Salpêtrière, Paris), par le Dr Sylvain Choquet (hématologue, hôpital Pitié Salpêtrière, Paris) et par le Dr Isabelle Poizot-Martin (infectiologue, hôpital Sainte Marguerite, Marseille).

De nombreuses collaborations existent partout en France avec des établissements prenant en charge les patients atteints de cancer et prenant en charge les patients infectés par le VIH (CHU, CH, centres UNICANCER...) afin de permettre à tous les patients sur le territoire français d'avoir accès à la meilleure prise en charge possible (en terme de soins et en terme de recherche avec l'ouverture d'essais cliniques spécifiques) <sup>26</sup>.

## PARTIE II : ASPECTS PHARMACOLOGIQUES DE LA PRISE EN CHARGE DE PATIENTS VIVANTS AVEC LE VIH ATTEINTS DE CANCER

Les personnes vivant avec le VIH atteintes de cancer doivent bénéficier des mêmes traitements anticancéreux que ceux établis en population générale. La réplication virale doit donc être contrôlée tout au long de la prise en charge du cancer. Cela rendant nécessaire l'instauration d'un traitement antirétroviral s'il s'agit d'une découverte inaugurale, et le maintien d'une parfaite observance durant le traitement anticancéreux.

Le traitement contre le cancer peut selon les cas présenter un risque d'interaction médicamenteuse avec le traitement antirétroviral. Une interaction médicamenteuse est une modification de l'effet recherché ou indésirable, attendu avec un médicament, du fait de la prise simultanée d'une autre substance (médicamenteuse ou non) <sup>28</sup>. Les interactions peuvent alors être d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique.

Les antirétroviraux et les anticancéreux ont une marge thérapeutique étroite. L'impact des interactions médicamenteuses possibles peut donc concerner aussi bien l'efficacité que la toxicité de l'une ou l'autre voire des deux thérapeutiques. Il est important de souligner que l'intensité de l'interaction peut varier au sein d'une même classe de médicaments en fonction des molécules.

A ce jour, les données concernant l'association de ces deux classes de médicaments sont parcellaires, issues principalement de cas clinique isolé ou de petites séries de patients. Cela s'explique surtout par le manque d'études d'interactions chez des volontaires sains mais aussi par la « rareté » de ce cancer au regard de la population générale. Or, les PVVIH sont une population fragile (insuffisances fonctionnelles fréquentes, alternatives thérapeutiques restreintes) dont la prise en charge serait améliorée par des données plus approfondies <sup>29</sup>.

Les aspects pharmacologiques rapportés dans cette partie concernent seulement le traitement antirétroviral et celui à visée néoplasique. Les interactions entre les ARV et les traitements de support ainsi que les prophylaxies ne seront pas étudiées ici. Les données pharmacologiques ont été recueillies d'après plusieurs références : le Vidal<sup>15</sup>, le site de l'« European Medicines Agency » (EMA)<sup>30</sup> et les sites de l'Université de Liverpool « HIV Drug Interaction »<sup>31</sup> et « Cancer Drug Interaction »<sup>32</sup>.



## I. ASPECTS PHARMACOCINETIQUES

Les interactions d'ordre pharmacocinétique entraînent la modification du profil cinétique d'un ou des médicaments mis en interaction. Ainsi, elles provoquent soit la diminution de l'exposition à la molécule conduisant à l'inefficacité de celle-ci, soit au contraire, l'augmentation de l'exposition conduisant à augmenter le risque de survenue d'effets indésirables <sup>33</sup>.

Les voies métaboliques et les mécanismes de transports membranaires sont souvent communs entre les ARV et les anticancéreux. De nombreuses molécules parmi les deux classes de médicaments sont des substrats et parfois des inducteurs et/ou inhibiteurs de divers enzymes du métabolisme des médicaments (cytochromes P450, enzymes de conjugaison UGT, ...) et/ou de transporteurs membranaires (P-gp, BCRP, OAT, ...), ce qui génère un risque potentiel élevé d'interactions pharmacocinétiques. De plus, la variabilité génétique des CYP450 et des transporteurs membranaires peut avoir un impact supplémentaire <sup>29</sup>.

Dans tous les cas, ce sont d'éventuelles modifications d'exposition aux traitements qu'il va falloir anticiper afin de prévenir une toxicité tout en gardant une efficacité optimale. Si pour les antirétroviraux, le monitoring pharmacologique est réalisé en pratique routinière, il n'en est pas de même pour les anticancéreux <sup>24</sup>.

## A. Effets des antirétroviraux sur les traitements anticancéreux

Les antirétroviraux sont potentiellement des générateurs d'interactions médicamenteuses à cause de leurs propriétés inducteurs/inhibiteurs vis-à-vis des enzymes et/ou transporteurs du métabolisme (Tableau 4). Les INNTI et les IP sont les classes d'antirétroviraux les plus générateurs d'interactions médicamenteuses. Les INTI, les INI (sauf l'elvitégravir boosté par le cobicistat) ainsi que le maraviroc et l'enfuvirtide sont inversement à moindre risque d'interactions sur les anticancéreux.

*Tableau 4 : Propriétés pharmacocinétiques des ARV impactant les anticancéreux*

Classe	Molécules	Effets
INTI	-	Ni inducteurs, ni inhibiteurs de cytochromes/transporteurs
INNTI	efavirenz	Inducteur fort CYP3A, CYP2B6, UGT1A1 Faible inhibiteur CYP2C9/2C19
	etravirine	Inducteur modéré CYP3A Faible inhibiteur CYP2C9/2C19 et P-gp
	névirapine	Inducteur modéré CYP3A, CYP2B6
	rilpivirine, doravirine	Inducteurs « nuls » du CYP3A à la posologie prescrite
IP	atazanavir	Inducteur de P-gp, MRP1 Inhibiteur de CYP3A, UGT1A1, CYP2C8, P-gp
	darunavir	Inducteur de CYP2C9/2C19, CYP2C8 (in vitro) Inhibiteur de CYP3A4, CYP2D6, P-gp, BCRP
	fosamprénavir	Inhibiteur CYP3A4, P-gp
	lopinavir	Autoinduction puis inhibiteur CYP3A4
	tipranavir	Inducteur de CYP3A4, P-gp Inhibiteur potentiel de CYP2D6
Booster	ritonavir	Inducteur de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9/2C19 Inhibiteur de CYP3A4, CYP2D6, P-gp, OATP1B1, OATP1B3
	cobicistat	Inhibiteur de CYP3A, CYP2D6, P-gp, OATP1B1, OATP1B3
INI	raltégravir	Ni inducteur, ni inhibiteur de cytochromes/transporteurs
	elvitégravir	Inducteur modéré de CYP2C9, UGT Inhibiteur de OATP1B3
	dolutégravir	Inhibiteur <i>in vitro</i> de OCT2
	bictégravir	Inhibiteur de OCT2 et MATE1
Enfuvirtide	-	Ni inducteur, ni inhibiteur de cytochromes/transporteurs
Maraviroc	-	Ni inducteur, ni inhibiteur de cytochromes/transporteurs

L'effet inducteur des INNTI notamment avec l'efavirenz, la névirapine et l'etravirine (risque réduit avec la rilpivirine et la doravirine) et de certains IP, tels que le ritonavir, la tipranavir, le darunavir et le fosamprenavir sur certaines isoenzymes des CYP450 et/ou transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments, peut entraîner une diminution des concentrations des anticancéreux et conduire à un traitement sub-optimal et inefficace.

Les IP sont toujours associés à un booster (ritonavir ou cobicistat), ce qui entraîne que malgré leurs nuances parmi leurs effets inducteurs/inhibiteurs, ils seront toujours associés aux propriétés pharmacocinétiques de leur booster (Tableau 4).

L'inhibition des cytochromes P450 3A4 par tous les IP, notamment à cause de leur association avec le ritonavir ou le cobicistat, peut conduire à un surdosage du traitement anticancéreux et, par conséquent, à une augmentation de la toxicité. Celle-ci sera d'autant plus importante qu'une seule isoenzyme des cytochromes P450 est impliquée dans l'élimination de l'agent cytotoxique ; c'est par exemple le cas avec les taxanes, comme le docetaxel ou le paclitaxel <sup>24</sup>.

Parmi les inhibiteurs de l'intégrase, le raltégravir n'est ni inducteur, ni inhibiteur de cytochromes/transporteurs donc un effet de cette molécule sur la pharmacocinétique des anticancéreux est peu probable. Le dolutégravir et le bictégravir sont des inhibiteurs de transporteurs spécifiques peu ou pas utilisés par les anticancéreux en règle générale, ce qui entraîne également un effet peu probable sur la pharmacocinétique des anticancéreux.

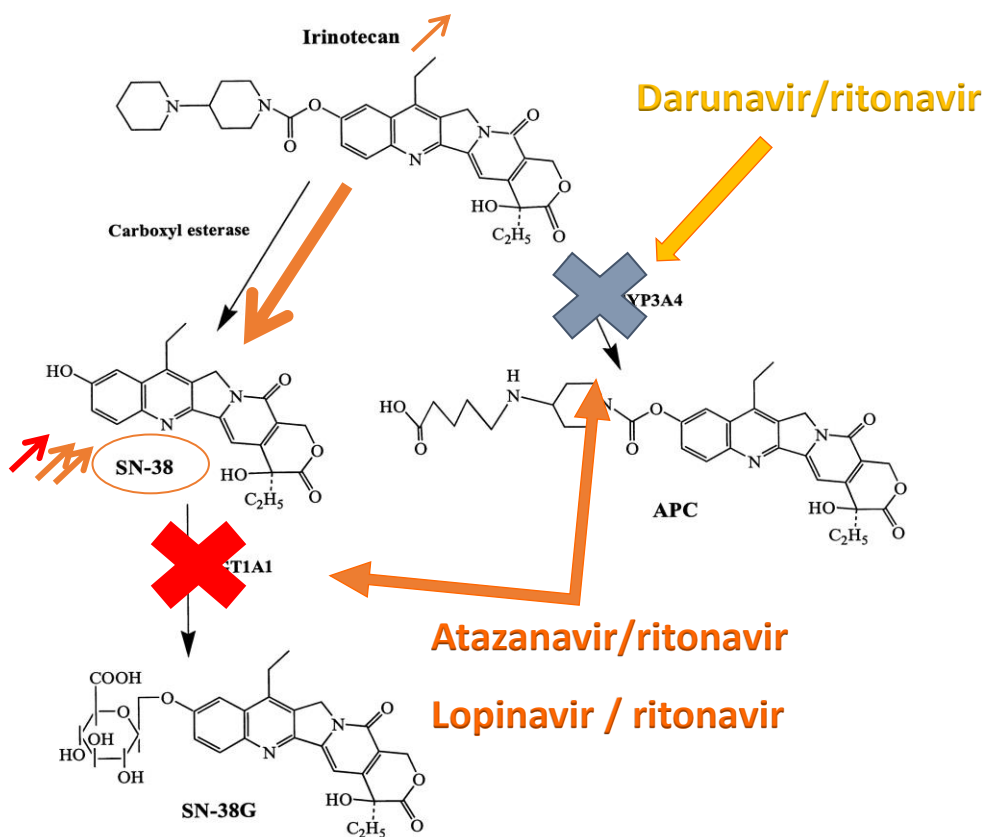
L'exception parmi les INI est l'elvitégravir qui est systématiquement associé avec le cobicistat, qui de manière similaire aux inhibiteurs de protéase, subira les propriétés pharmacocinétiques de son booster. L'inhibition puissante du CYP3A4 par le cobicistat, pourra donc conduire à un surdosage du traitement anticancéreux et à une augmentation de la toxicité avec l'elvitegravir.

Nous avons vu que selon les situations, l'impact des interactions médicamenteuses possibles concerne l'efficacité mais le plus souvent c'est la toxicité qui pourra être majorée. Les anticancéreux présentant généralement une marge thérapeutique étroite, les toxicités peuvent mettre en jeu le pronostic vital et la prise en compte des interactions est donc cruciale.

Il faudra également être particulièrement vigilant avec certains anticancéreux qui sont des prodrogues, et donc pour lesquels l'effet attendu sera inversé. L'inhibition des enzymes dont ils sont substrats pourra entraîner une inefficacité du traitement anticancéreux car ils ne seront plus métabolisés en molécule active ; c'est le cas par exemple avec le cyclophosphamide ou l'ifosfamide.

Parfois, le métabolisme conduit à un métabolite actif et/ou toxique, qui devra être pris en compte. C'est le cas de l'irinotécan, qui présente plusieurs voies métaboliques amenant à plusieurs métabolites différents, actifs ou inactifs (Figure 4), ce qui en fait un exemple très représentatif de la difficulté à appréhender le risque d'interactions pharmacocinétiques entre médicaments.

L'irinotécan est métabolisé en SN-38 actif et toxique via la carboxyl esterase, en SN-38G inactif via l'UGT1A1 et en APC inactif via le CYP3A4. Le SN-38 est responsable de la toxicité de l'irinotécan entraînant des diarrhées sévères par action directe sur l'épithélium intestinal <sup>29</sup>.



*Figure 4 : Métabolisme de l'irinotécan et exemples d'interactions <sup>29</sup>*

Dans cette situation, un phénomène de compensation peut se mettre en place selon les interactions médicamenteuses mais celui-ci n'est pas mesurable.

En association avec des inducteurs de CYP3A4 comme les INNTI (efavirenz, éfavirine, névirapine), cela augmenterait la conversion de la molécule mère en métabolite inactif APC, ce qui entraînerait une baisse de l'efficacité et de la toxicité de l'anticancéreux.

En association avec des inhibiteurs du CYP3A4 comme les IP, cela augmenterait la concentration de la molécule mère disponible pour la conversion en SN-38 et par conséquent le risque de toxicités. Cependant parmi les IP, l'atazanavir/r et le lopinavir/r sont inhibiteurs à la fois du CYP3A4 et de l'UGT1A1 ce qui bloquerait la métabolisation de l'irinotécan au stade du métabolite SN-38 toxique et potentialise de manière très significative le risque toxique.

Cette interaction a été rapporté chez un patient atteint d'un sarcome de Kaposi, pour lequel on a pu analyser les concentrations plasmatiques de l'association lopinavir/r et irinotécan. Une diminution de 47% de la clairance de l'irinotécan et une augmentation de 204% de la concentration du métabolite actif et toxique SN-38 a été retrouvée<sup>34</sup>. Ces deux antirétroviraux, l'atazanavir/r et le lopinavir/r, sont donc contre-indiqués en association avec l'irinotécan.

## B. Effets des anticancéreux sur les traitements antirétroviraux

Les voies métaboliques et les mécanismes de transports membranaires sont souvent communs entre les ARV et les anticancéreux, comme on a pu le voir précédemment. Beaucoup d'anticancéreux sont substrats de cytochromes et/ou de transporteurs mais peu d'entre eux sont des inducteurs/inhibiteurs, contrairement aux ARV. Ils seront donc surtout la cible d'autres médicaments lors d'associations.

Pour prévoir les interactions médicamenteuses possibles, toutes les données pharmacologiques des molécules anticancéreuses ont été synthétisées sous forme de tableaux récapitulatifs en Annexe 2. Ces tableaux regroupent leurs propriétés pharmacocinétiques (métabolisation, transport), leurs effets sur les enzymes et les transporteurs, leurs indications et leur risque d'allonger l'intervalle QT.

Ces tableaux peuvent servir de base de réflexion à tout professionnel de santé, et plus particulièrement aux pharmacologues, lors de la mise en place de traitements anticancéreux, pour prévoir des interactions médicamenteuses avec des traitements associés.

### ➤ **Chimiothérapies**

Parmi les chimiothérapies (agents alkylants, agents de fuseau, antimétabolites, inhibiteurs de topo-isomérase, ...), les anticancéreux ont peu de risque d'interactions d'ordre pharmacocinétique pouvant modifier l'exposition des antirétroviraux. Seules quelques molécules présentent des effets inhibiteurs et/ou inducteurs pouvant impacter de manière plus ou moins importante les antirétroviraux (Tableau 5).

Ainsi, ces anticancéreux peuvent provoquer soit la diminution de l'exposition de la molécule antirétrovirale conduisant à l'inefficacité de celle-ci et la reprise de la réplication virale, soit au contraire, l'augmentation de l'exposition conduisant à augmenter le risque de survenue d'effets indésirables.

Les antirétroviraux ayant un index thérapeutique moins étroit que les anticancéreux, ces effets pourront être appréhendés et optimisés grâce au suivi thérapeutique pharmacologique (STP). En effet, la réalisation du dosage plasmatique des antirétroviraux étant officiellement recommandé, cela pourra être une aide à la gestion de ces interactions, en permettant d'évaluer qualitativement l'impact de l'interaction et au besoin de proposer une adaptation de posologie et/ou de traitement.

*Tableau 5 : Effets de certaines chimiothérapies sur les ARV*

Molécule	Inducteur/inhibiteur	Cible ARV potentielle
Ifosfamide	Inducteur et inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP3A4	Tous les INNTI et IP ritonavir, cobicistat elvitégravir, dolutégravir, bictégravir, maraviroc
Eribuline	Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de CYP3A4	
Mitotane	Inducteur du CYP3A4	
Bortézomib	Inducteur faible <i>in vitro</i> de CYP1A2, CYP2C9/2C19, CYP2D6, CYP3A4	
Thiotépa	Inhibiteur faible de CYP2B6	efavirenz, névirapine
Vinblastine, Paclitaxel	Inducteur <i>in vitro</i> de UGT1A1	raltégravir, elvitégravir, dolutégravir, bictégravir
Capécitabine, Fluorouracile	Inhibition potentielle de CYP2C9	etravirine
Pixantrone	Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP1A2, CYP2C8 Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de OATP1B1, OATP1B3	elvitégravir

### ➤ **Thérapies ciblées**

Les anticorps monoclonaux sont métabolisés par catabolisme protéolytique et se caractérisent par une absence d'interaction pharmacocinétique. Une interaction médicamenteuse cliniquement significative est donc peu probable avec les ARV.

Cependant, une famille d'anticorps monoclonaux appelés anticorps « conjugués » mérite une attention particulière. Ce sont des molécules dont la spécificité anticorps leur fait atteindre leur cible cellulaire spécifique (CD30 pour la maladie de Hodgkin, HER2 pour le cancer du sein), mais l'activité antimitotique est délivrée par une molécule cytotoxique couplée à l'anticorps qui est « internalisée » dans la cellule cible.

L'anticorps monoclonal subit une élimination par catabolisme intracellulaire et n'interagit pas avec les ARV mais ce couplage n'empêche pas une fraction de la molécule cytotoxique de circuler et d'être métabolisée.

Ces molécules cytotoxiques (vedotin, ozogamicine et emtansine) ont un métabolisme qui emprunte la voie des cytochromes avec un risque d'interactions pouvant potentiellement en modifier la tolérance <sup>24</sup>. Seul le gemtuzumab ozogamicine (MYLOTARG®) peu possiblement affecter la concentration des antirétroviraux via un effet inducteur/inhibiteur faible *in vitro* sur certains cytochromes et transporteurs mais avec un impact clinique a priori peu significatif.

Les inhibiteurs des protéines kinases constituent, quant à eux, une famille récente et importante d'anticancéreux qui ciblent de façon spécifique les cellules cancéreuses de différents types de tumeurs.

Les inhibiteurs des protéines kinases ont un important métabolisme hépatique et sont tous des substrats des CYP3A4/CYP3A5 et, à un degré moindre, d'autres cytochromes (1A2, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6...) ainsi que des transporteurs P-gp, BCRP, UGT1A. De plus, contrairement à la plupart des autres anticancéreux, ils sont aussi des inhibiteurs (plus rarement des inducteurs) de ces cytochromes et transporteurs, ce qui leur confère un fort potentiel d'interactions pharmacocinétiques avec une majorité d'antirétroviraux.

Il est donc fortement recommandé de s'informer des propriétés pharmacocinétiques des ARV et des inhibiteurs des protéines kinases que l'on souhaite associer avant la mise sous traitement. Là encore, compte tenu de la variabilité de la pharmacocinétique des inhibiteurs de protéine kinase et de leur potentiel d'interaction, le recours au suivi thérapeutique pharmacologique sera d'une aide appréciable en pratique clinique <sup>24</sup>. De plus, ce suivi thérapeutique étant également disponible pour cette classe d'anticancéreux, il sera possible de réaliser en fonction de l'effet attendu, un dosage plasmatique de l'antirétroviral et/ou de l'inhibiteur de protéine kinase.



➤ **Hormonothérapies**

Comme vu précédemment pour les chimiothérapies, parmi les principaux médicaments relevant de l'hormonothérapie, seules quelques molécules présentent un risque d'interaction plus ou moins important avec les antirétroviraux (Tableau 6), que ce soit en induisant ou en inhibant certaines enzymes.

Ces molécules peuvent provoquer soit la diminution de l'exposition de la molécule antirétrovirale conduisant à l'inefficacité de celle-ci et la reprise de la réplication virale, soit au contraire, l'augmentation de l'exposition conduisant à augmenter le risque de survenue d'effets indésirables.

*Tableau 6 : Effets de certaines hormonothérapies sur les ARV*

<b>Molécule</b>	<b>Inducteur/inhibiteur</b>	<b>Cible ARV potentielle</b>
Abiratérone	Inhibiteur de CYP2D6, CYP2C8 Métabolites inhibiteurs <i>in vitro</i> de OATP1B1	ritonavir, cobicistat elvitégravir
Létrozole	Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP2A6, CYP2C19	etravirine
Bicalutamide	Enantiomère R inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP3A4 et à un degré moindre, CYP2C9/2C19, CYP2D6	Tous les INNTI et IP ritonavir, cobicistat elvitégravir, dolutégravir, bictégravir, maraviroc
Enzalutamide	Inducteur puissant du CYP3A4, inducteur modéré de CYP2C9/2C19 Inducteur <i>in vitro</i> de CYP2B6, P-gp, UGT1A1, MRP2, BCRP, OATP1B1 Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp, MRP2, BCRP1 OAT3, OCT1	
Lanréotide, Octréotide	Risque de diminution de clairance des médicaments métabolisés principalement par CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique, prudence	

## II. ASPECTS PHARMACODYNAMIQUES

Les interactions d'ordre pharmacodynamique ont lieu lorsque sont associées deux substances ayant des effets (thérapeutiques ou indésirables) convergents ou divergents <sup>35</sup>.

Ces interactions peuvent être de deux sortes, cela peut être :

- une interaction compétitive au niveau de la même cible pharmacologique, conduisant à une potentialisation de l'effet (association de deux agonistes ou de deux antagonistes d'une même cible) ou à une inhibition de l'effet (association d'un agoniste ou d'un antagoniste)
- l'addition des effets physiologiques de deux substances obtenues par une action sur des cibles différentes <sup>28</sup>.

Elles concernent des interactions qui potentialisent ou antagonisent l'effet d'un médicament lors de l'ajout d'un autre médicament. Ainsi, on n'associera pas deux médicaments qui ont la même cible thérapeutique ou la même toxicité. Ces interactions sont relativement prévisibles dès lors que le mécanisme d'action et le profil de tolérance sont connus <sup>35</sup>.

### A. Antagonisme

Une interaction compétitive sur la même cible pharmacologique étant à éviter, on n'associera pas deux molécules de la même classe antirétrovirale, à l'exception des INTI, pour lesquels on peut associer deux molécules s'ils ne sont pas phosphorylés par la même kinase.

En dehors des molécules ayant le même mécanisme d'action, on a pu remarquer que les antipyrimidiques (gemcitabine, 5-fluorouracile, capécitabine, cytarabine) utilise des voies métaboliques intracellulaires communes aux analogues nucléosidiques (zidovudine, emtricitabine, lamivudine). Cela pourrait en théorie conduire à des phénomènes de compétitions entre ces molécules, avec un possible impact sur l'efficacité des traitements (antirétroviral et/ou anticancéreux). A ce jour, l'impact clinique de telles interactions n'est pas démontré, il n'existe donc pas de recommandations d'adaptation au niveau du traitement ou de la posologie <sup>24</sup>.

## B. Potentialisation des toxicités

### 1. Toxicité hématologique

Parmi les INTI, la zidovudine est bien connue pour sa toxicité hématologique. Parmi ses effets indésirables, on retrouve anémie (pouvant nécessiter des transfusions), neutropénie et leucopénie. De manière moins fréquente ( $\geq 0.1\%$  à  $< 1\%$ ), cette molécule peut provoquer une pancytopenie avec hypoplasie médullaire associée à une thrombocytopénie. Ces effets indésirables sont plus fréquents aux posologies élevées (1200 à 1500 mg/j) et chez les patients à un stade avancé de la maladie (en particulier en cas d'insuffisance médullaire avant traitement), et particulièrement chez les patients avec un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à  $100/\text{mm}^3$ . Une diminution de la posologie ou un arrêt du traitement peut être nécessaire <sup>15</sup>.

La zidovudine n'est donc pas recommandée en association avec l'ensemble des anticancéreux du fait de sa myélotoxicité. Cette interaction pose moins de problème aujourd'hui car elle est moins présente dans les traitements antirétroviraux qu'auparavant. En effet, la zidovudine n'est plus recommandée en première ligne et reste réservée à des indications précises comme la grossesse ou à des profils de résistance particuliers.

### 2. Toxicité rénale

L'exposition à certains antirétroviraux peut conduire à une diminution du débit de filtration glomérulaire, le plus souvent d'origine tubulo-interstitielle, chez des patients ayant déjà une filtration glomérulaire diminuée. Les ARV incriminés sont essentiellement le ténofovir (TDF) et les inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir, atazanavir, fosamprénavir, lopinavir. Pour le ténofovir, même si le TAF a une meilleure tolérance rénale par rapport au TDF, il peut être déconseillé selon les associations de traitements et la fonction rénale du patient.

L'âge, le sexe féminin, l'origine africaine ou antillaise, l'existence d'un diabète ou d'une hypertension artérielle sont des facteurs de risque d'insuffisance rénale en population générale, qu'on retrouve chez les patients infectés par le VIH, ce d'autant que les comorbidités cardiovasculaires sont plus fréquentes dans cette population.

De plus, la contamination VIH par l'usage de drogues par voie intraveineuse, une co-infection par le VHB ou le VHC, une infection VIH avancée (SIDA, nadir de lymphocytes CD4) sont également associées à une incidence plus élevée de maladie rénale.<sup>17</sup>

L'introduction pour une maladie intercurrente d'un traitement potentiellement néphrotoxique comme les anticancéreux et en particulier les chimiothérapies devra également faire reconsidérer la prescription des ARV en cours. Les anticancéreux néphrotoxiques sont principalement les agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide, ...), les sels de platine (cisplatine, carboplatine, ...), ainsi que les antifolates (méthotrexate, pémétréxed)<sup>24</sup>.

L'association de ces ARV et de ces anticancéreux potentialiserait la toxicité rénale de chacune des classes de médicaments. Cela engendrerait une augmentation des concentrations des différents traitements dans l'organisme et donc une augmentation rapide des effets indésirables, ainsi que l'atteinte rénale dont la réversibilité peut être inconstante.

En dehors de la potentialisation de l'effet néphrotoxique, ces anticancéreux peuvent aussi tout simplement modifier l'élimination des INTI, qui se faisant principalement par voie rénale (sauf pour l'abacavir), peut potentialiser leurs toxicités : rénale pour le ténofovir mais également digestives pour l'ensemble des INTI ou encore hématologique pour la zidovudine et la lamivudine.

### 3. Troubles du rythme : Allongement de l'intervalle QT

L'intervalle QT correspond au temps qui sépare le début de la dépolarisation du myocarde ventriculaire (début du complexe QRS) de la fin de la repolarisation (fin de l'onde T) à l'électrocardiogramme (ECG). Il traduit donc la durée de la systole électrique du ventricule et reflète à la fois la qualité de la conduction intraventriculaire et celle de la repolarisation ventriculaire<sup>36</sup>.

L'allongement de l'intervalle QT peut être la conséquence d'un effet pharmacologique de certains médicaments. En raison des répercussions importantes qui peuvent y être associées, il est devenu l'une des causes principales du retrait de médicaments du marché. Plusieurs médicaments ayant des structures chimiques différentes peuvent prolonger l'intervalle QT et, consécutivement, entraîner une arythmie potentiellement mortelle appelée torsade de pointe.

L'association entre les torsades de pointe et la prolongation du QT n'est pas une fonction linéaire et il n'existe pas de valeur définie produisant une arythmie, mais plutôt une limite au-delà de laquelle le risque augmente de façon importante. Plus l'intervalle QT est long, plus le risque de torsade de pointe augmente.

L'augmentation de l'intervalle QT (et donc du risque) est généralement dose-dépendant. Même s'il s'agit d'un effet indésirable peu fréquent que nous ne pouvons ni prévoir avec certitude ni mesurer, le problème de l'allongement du QT est bien réel et ne doit pas être négligé <sup>37</sup>.

La prise simultanée de plusieurs médicaments allongeant le QT ou une interaction pharmacocinétique augmentant les concentrations plasmatiques d'un médicament allongeant le QT accroît le risque d'allongement du QT et de survenue d'une torsade de pointe <sup>35</sup>.

Parmi les antirétroviraux, les molécules qui allongent potentiellement l'intervalle QT sont la rilpivirine (RPV), l'atazanavir (AZT) et le lopinavir (LPV). Cela reste une faible partie des molécules antirétrovirales <sup>15,31</sup>.

D'autre part, les anticancéreux allongeant l'intervalle QT sont principalement les anthracyclines, le 5-fluoro-uracile et les thérapies ciblées comme les inhibiteurs de tyrosine kinase <sup>15</sup>. Certains inhibiteurs de tyrosine kinase sont connus pour leur capacité à augmenter l'intervalle QT. En général, aux doses cliniques, cet effet est rare. Cependant, des cas de torsades de pointes ont été rapportés pour le pazopanib, le vandétanib et le sunitinib. Dans l'un de ces cas, le patient prenait du pazopanib et de l'amiodarone (molécule également connue pour allonger l'intervalle QT) <sup>38</sup>.

En résumé, le risque de survenue de torsade de pointe est multifactoriel et dépend du contexte propre de chaque patient. La recherche de la co-administration de médicaments torsadogènes, d'interactions pharmacocinétiques, la surveillance du rythme cardiaque, de la kaliémie, de l'intervalle QT peut permettre de diminuer ce risque <sup>35</sup>.

Les molécules allongeant l'intervalle QT est un paramètre assez important pour le notifier dans les tableaux récapitulatifs en Annexe 2. Ces données sont retrouvables dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque médicament <sup>15,30</sup>. Un site internet « Credible Meds » regroupe toutes les molécules allongeant l'intervalle QT avec leur niveau de risque de torsade de pointe <sup>39</sup>.

### III. PRISE EN CHARGE DES INTERACTIONS

Toute PVVIH atteinte d'un cancer doit bénéficier des recommandations de bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers. Pour cela, dans un souci constant d'optimisation de la prise en charge de ces personnes, le dossier médical doit être présenté en RCP afin de définir le plan personnel de soins qui intégrera les spécificités liées à l'infection par le VIH et ses comorbidités.

Le cadre réglementaire des RCP en cancérologie, notamment sa composition et son fonctionnement, est bien défini. Dans le cadre de la prise en charge d'une affection maligne chez une PVVIH, l'objectif d'une RCP est d'assurer une prise en charge carcinologique optimale et similaire à celle proposée en population générale (comorbidités/immunodépression prises en compte).

La RCP doit permettre par ailleurs de limiter le risque d'interactions médicamenteuses entre les ARV et le traitement anticancéreux (adaptation du traitement antirétroviral, monitoring pharmacologique) ainsi que la survenue de complications liées à l'immunodépression secondaire (chimio prophylaxie des infections opportunistes) et aux comorbidités (décompensation d'une hépatopathie, insuffisance rénale...) <sup>24</sup>.

#### A. Réunion de concertation pluridisciplinaire : Avis ONCOVIH

Le réseau CANCERVIH s'articule autour d'un centre expert national en Ile de France, situé à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, où s'organise toutes les deux semaines la RCP nationale ONCOVIH en web conférence <sup>26</sup>.

La RCP nationale ONCOVIH permet à tout praticien d'obtenir une expertise issue d'un groupe expert réunissant spécialistes en cancérologie (oncologues médicaux, radiothérapeutes, hématologues), spécialistes de l'infection par le VIH (internistes, virologues, immunologistes, infectiologues) et pharmacologues <sup>1</sup>.

Deux RCP régionales existent également : la RCP Cancer et SIDA (PACA Ouest Corse) à Marseille coordonnée par le Dr. Sylvie Bregigeon-Ronot et la RCP Cancer et SIDA (Auvergne – Loire) à Clermont-Ferrand coordonnée par le Dr. Christine Jacomet et le Pr. Jacques-Olivier Bay.

A visée d'information, un site internet a été créé (<http://www.cancervih.org>) à destination à la fois du grand public et des professionnels. Pour participer à l'information des patients et de leur entourage, un livret d'information a été rédigé par le comité scientifique CANCERVIH en collaboration avec des associations de patients : « Mieux comprendre et prendre en charge son cancer quand on vit avec le VIH »<sup>26</sup>.

Les modalités d'inscription d'un patient à la RCP nationale et aux RCP régionales sont disponibles sur ce site également. Pour la RCP nationale, il suffit de compléter la fiche ci-jointe en Annexe 3 et de l'envoyer à [marianne.veyri@aphp.fr](mailto:marianne.veyri@aphp.fr) en y joignant, si besoin, des documents complémentaires (photos, comptes rendus d'anatomopathologie, ...) <sup>26</sup>. En 2020, plus de 800 cas de PVVIH atteintes de cancer ont été présentés <sup>1</sup>.

De plus, le réseau CANCERVIH participe à la formation des professionnels de santé : rédaction d'articles dans des revues médicales, présentation lors de congrès médicaux et paramédicaux, rédaction de recommandations à destination des professionnels de santé. Il participe également au développement de la recherche par le recueil de données clinico-épidémiologiques grâce à une base de données et par l'organisation d'essais cliniques <sup>26</sup>.

A partir des tableaux récapitulatifs des interactions médicamenteuses potentielles des anticancéreux présentés précédemment en Annexe 2, des fiches pratiques et visuelles ont été réalisées dans le but d'avoir rapidement les données pharmacocinétiques principales de chaque anticancéreux (Annexe 4). Ces fiches serviront surtout aux pharmacologues et/ou aux pharmaciens lors de ces réunions pluridisciplinaires.

## B. Gestion des interactions

### 1. Priorité au traitement anticancéreux

Quelle que soit la tumeur traitée, la réplication virale doit être contrôlée tout au long de la prise en charge du cancer. Un traitement antirétroviral doit être initié chez les patients non traités et optimisé chez les patients sous ARV en fonction du traitement carcinologique et des effets secondaires attendus.

Pour les situations d'urgence néoplasique, la priorité sera donnée au traitement carcinologique : si le traitement ARV doit être suspendu, l'arrêt du traitement devra être réalisé si possible 48 heures avant la cure et s'il doit être repris à l'identique, il ne pourra l'être que 48 heures après la cure. Dans ces situations l'ensemble des antirétroviraux doit être interrompu de manière simultanée et ils seront ensuite repris en même temps. Avec les INTI de 2<sup>e</sup> génération (ténofovir, emtricitabine, lamivudine, abacavir) qui ont des demi-vies intracellulaires comparables à celles des INNTI, on considère qu'il n'est plus nécessaire de faire un arrêt en deux temps, des INNTI d'abord, des INTI ensuite.

L'observance au traitement antirétroviral doit être accompagnée. La facilité de prise avec un recours si nécessaire aux formes sirop ou dispersibles, notamment pour les tumeurs de la tête et du cou empêchant une alimentation normale, sera privilégiée sous couvert d'un étroit monitoring thérapeutique <sup>24</sup>. Concernant la possibilité de piler les comprimés des molécules antirétrovirales non dispersibles, des données existent selon les molécules, provenant de monographies ou d'études post-AMM. Le site de l'Université de Liverpool « HIV Drug Interaction » a recensé les données sous forme d'un tableau avec des recommandations selon les molécules (Annexe 5 ) <sup>31,40</sup>.

Les difficultés d'alimentation pour mucite ou vomissements susceptibles d'entraîner des arrêts répétés du traitement antirétroviral doivent être anticipées. Dans ces situations difficiles, la prescription d'INNTI, même si elle est possible du point de vue des interactions médicamenteuses, devra être alors reconsidérée en raison du risque d'émergence de mutations de résistance. Cela vaut également pour les ARV dont la variabilité au niveau de l'absorption est importante, comme notamment la rilpivirine ou le raltégravir <sup>24</sup>.



## 2. Quels antirétroviraux et/ou stratégies favorables ?

Il faut privilégier les molécules qui ne génèrent pas ou peu d'effets sur les anticancéreux (pas d'effet inhibiteur/inducteur vis-à-vis des CYP450 et des transporteurs). Il faut aussi prendre en compte le fait que les anticancéreux puissent avoir un effet sur les ARV et privilégier les molécules antirétrovirales disponibles seules et/ou à plusieurs dosages pour permettre d'individualiser le traitement ou d'adapter la posologie.

Compte tenu de ces critères et d'un profil de tolérance favorable, les molécules présentées dans le Tableau 7 sont à privilégier à chaque fois que possible <sup>24</sup>.

*Tableau 7 : Molécules antirétrovirales à privilégier*

Classe	Molécule(s) à privilégier	Avantages
INTI	abacavir, emtricitabine, lamivudine, ténofovir (TAF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonne biodisponibilité</li> <li>• Pas de liaison aux protéines plasmatiques</li> <li>• Indépendant des cytochromes CYP450</li> <li>• Bonne tolérance</li> <li>• Disponible seul ou en association</li> </ul>
INNTI	rilpivirine, doravirine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonne tolérance</li> <li>• Pas d'effet inducteur sur les CYP450 aux posologies prescrites (contrairement aux autres INNTI)</li> <li>• Disponible seul ou en association</li> </ul>
IP	-	-
INI	raltégravir, dolutégravir, bictégravir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonne tolérance clinique et biologique</li> <li>• Pas d'effet inhibiteur/inducteur vis-à-vis des CYP450 et des transporteurs</li> <li>• Disponible seul et en association pour le bictégravir</li> </ul>
Autres	enfurvitide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonne tolérance</li> <li>• Peptide, dégradation protéolytique</li> <li>• Indépendant des cytochromes CYP450 et des transporteurs et sans effet inducteur/inhibiteur</li> </ul>
	maraviroc	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonne tolérance</li> <li>• Pas d'effet inducteur/inhibiteur vis-à-vis des CYP450 et des transporteurs</li> <li>• Plusieurs dosages disponibles facilitant les adaptations de posologie</li> </ul>

En règle générale, il faut éviter les IP/r et INNTI (efavirenz, nevirabine, etravirine) avec les anticancéreux à métabolisme CYP-dépendant. Ils présentent en effet plusieurs inconvénients en association avec les anticancéreux comme vu précédemment. L'impact significatif sur l'exposition des anticancéreux peut se répercuter aussi bien sur l'efficacité que les effets indésirables. Le risque d'interactions médicamenteuses peut donc être très important et les effets indésirables, de chaque molécule, non négligeables.

Quel que soit le patient et son contexte, le traitement ARV est composé de plusieurs molécules. Il ne faut pas donc se focaliser seulement sur les différentes molécules à privilégier mais adopter une vision d'ensemble. Plusieurs stratégies ou combinaisons d'antirétroviraux permettent l'optimisation du traitement et la facilité de la prise en charge des patients (Tableau 8).

*Tableau 8 : Les stratégies antirétrovirales favorables*

<b>Combinaison ou stratégie favorable</b>	<b>Avantages</b>	<b>Exemples</b>
Association d'ARV en un seul comprimé en une prise par jour (STR : Single Tablet Regimen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Améliorer qualité de vie et observance du patient</li> <li>• Corriger/prévenir les effets indésirables</li> <li>• Corriger/prévenir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BIKTARVY® (bictégravir/emtricitabine/TAF)</li> <li>• GENVOYA® (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/TAF)</li> <li>• ODEFSEY® (rilpivirine/emtricitabine/TAF)</li> </ul>
Passage à une bithérapie	des interactions médicamenteuses avec d'autres traitements	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DOVATO® (dolutegravir/lamivudine)</li> <li>• JULUCA® (dolutegravir/rilpivirine)</li> </ul>

D'une manière générale, il s'agit d'individualiser le traitement ARV par rapport à la situation du patient, son cancer et son traitement anticancéreux, pour optimiser les différents traitements et maximiser les chances pour le patient.

### 3. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

Le suivi thérapeutique pharmacologique est défini par l'Association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDMCT) comme une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose de certains médicaments (ceux pour lesquels l'expérience clinique ou les essais cliniques ont démontré que cette pratique apporterait un bénéfice au patient) dans la population générale ou dans une population particulière <sup>41</sup>.

L'objectif du STP est de diminuer le taux d'échecs thérapeutiques et de diminuer la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments.

Les variations interindividuelles de la relation dose-effet et la relative difficulté à les anticiper justifient la réalisation d'une mesure de la concentration. Derrière cette variabilité de la relation dose-effet se cache le plus souvent une variabilité de la relation dose-concentration.

De fait, il n'est pas rare qu'une posologie « normale » puisse s'avérer inefficace et cela pour plusieurs raisons : mauvaise absorption digestive (prise en dehors du repas, mucite), accélération du métabolisme et/ou de l'élimination (interaction médicamenteuse), problème d'observance. De même, cette posologie peut s'avérer trop élevée en cas de diminution du métabolisme par insuffisance hépatique, ou de l'élimination rénale, etc <sup>41</sup>.

Pour interpréter les dosages d'ARV ou de médicament en règle générale, il faut tenir compte des multiples sources de variabilités interindividuelles et des données concernant la pharmacocinétique du médicament dans l'organisme.

Le STP des ARV, officiellement recommandé en France et disponible dans la plupart des centres, est très utile dans la gestion des interactions. De plus, dans le contexte de la prise de traitements anticancéreux, il permet en particulier de surveiller les risques de malabsorption et donc de sous dosage, due aux mucites relativement fréquentes selon les chimiothérapies et/ou dans le cadre des greffes de cellules souches.

De nombreux traitements de support sont parfois associés à la prise en charge du cancer, qui là encore, peuvent entrainer des interactions avec les ARV et/ou nécessiter la mise en place d'un suivi tel que le STP.

Idéalement, le STP devra être indiqué en amont de la mise en route des traitements en l'absence de données ou si modification du traitement ARV, au cours des cures selon les modalités d'administration du traitement anticancéreux et/ou entre les cures en cas de mucite ou désordres digestifs sévères.

## C. Place du pharmacien d'officine

Le choix et la mise en place des traitements antirétroviraux et anticancéreux se fait exclusivement à l'hôpital par des professionnels de santé spécialisés. Mais le pharmacien d'officine est également concerné par certaines de ces problématiques car c'est un professionnel de santé de premier recours qui délivre en ville certains antirétroviraux et anticancéreux.

### 1. Dispensation et objectifs

En effet, les chimiothérapies orales sont de plus en plus nombreuses en officine. En 2015, les chimiothérapies orales représentaient 25 % des traitements anticancéreux, un taux qui devrait atteindre 50 % en 2020 <sup>42</sup>. Tout comme les antirétroviraux, les chimiothérapies orales sont prescrites à l'hôpital mais peuvent être dispensées en ville. Le suivi est donc partiellement réalisé en ville.

Les chimiothérapies orales ont plusieurs avantages pour les patients. Elles offrent une meilleure qualité de vie, une autonomie ainsi qu'une diminution de la présence à l'hôpital. Mais les effets indésirables restent nombreux et potentiellement sévères donc l'observance du traitement et le suivi est primordial.

Les objectifs de l'accompagnement pharmaceutique à l'officine sont d'assurer la qualité et la sécurité du traitement oncologique et global des patients par une information efficace et adaptée, de participer à l'éducation thérapeutique des patients et d'assurer le lien pharmaceutique ville-hôpital.

Le pharmacien d'officine doit tout d'abord examiner l'ordonnance d'anticancéreux et d'antirétroviraux. Le pharmacien vérifie lors de la dispensation que les informations telles que l'indication et ainsi que la posologie soient bien comprises. Le pharmacien peut expliquer les principaux effets indésirables potentiels du traitement. Cela passe par l'apprentissage du patient à détecter les effets indésirables, à les prévenir, les prendre en charge et à contacter le prescripteur si besoin.

## 2. Quels outils disponibles ?

L'objectif pour le pharmacien d'officine n'est pas d'être un expert en cancérologie quelle que soit la localisation tumorale ; sa vocation est d'être généraliste. Mais il doit être formé à trouver la bonne information au bon moment.

Les recommandations de l'Association francophone des soins oncologiques de support (AFSOS) constituent un réservoir de connaissances très larges. Elles intègrent des arbres décisionnels qui permettent de comprendre certaines décisions thérapeutiques faute de connaître le contexte de prescription <sup>43,44</sup>.

Les guides ALD (affections de longue durée) et les guides patients proposés par la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer (InCA) sont des documents très didactiques qui favorisent la vision d'ensemble d'une problématique <sup>43,45</sup>.

La Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) ainsi que le Réseau Régional de Cancérologie Onco Paca-Corse propose sur leurs sites des fiches synthétiques, regroupant les principales informations à savoir sur plusieurs chimiothérapies orales, pour les professionnels de santé et leurs patients <sup>46,47</sup>. Ces fiches peuvent être intéressantes et pratiques comme support papier lors de la première délivrance des anticancéreux à l'officine.

Le traitement ARV/anticancéreux ayant été validé préalablement en amont à l'hôpital en RCP, le pharmacien d'officine a donc un rôle essentiellement dans l'éducation thérapeutique à propos des effets indésirables et dans la prévention de l'iatrogénie. Le conseil du pharmacien est alors adapté, surtout concernant l'automédication du patient, source d'interactions médicamenteuses importante avec ces classes de médicaments.

Depuis le début de l'année 2020, il est possible aux pharmaciens d'officine de proposer aux patients sous chimiothérapies orales des entretiens pharmaceutiques spécifiques à l'officine. L'entretien pharmaceutique constitue l'un des moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient, en plus de sa disponibilité au comptoir tous les jours. Des guides d'entretien élaborés à partir de documents de référence établis par l'ANSM sont disponibles sur internet, notamment sur le site de l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO) <sup>48</sup>.

A plus grande échelle, une coordination ville-hôpital doit être un objectif partagé par l'ensemble des acteurs de santé impliqués dans la prise en charge du cancer. Elle passe par un certain niveau de collaboration entre les protagonistes, à savoir le patient, les aidants, et les professionnels de santé, du dépistage à l'après-cancer. Cette coordination ville-hôpital est mis en place par certains centres mais reste à améliorer, tant au niveau de la communication que du développement du réseau.

## CONCLUSION

La chronicisation de l'infection par le VIH, grâce à l'efficacité des trithérapies, a abouti à l'émergence de nouvelles problématiques, telles que le vieillissement de cette population et le développement de comorbidités.

Le cancer est devenu une des principales comorbidités chez les PVVIH et représente désormais la première cause de mortalité dans cette population en France. Les PVVIH sont plus exposées aux cancers que la population générale mais également de façon différente avec des risques relatifs très différents selon les cancers.

Les interactions médicamenteuses entre traitement anticancéreux et ARV sont particulièrement à redouter chez PVVIH, d'autant plus que celles-ci peuvent être très complexes et difficiles à gérer en cas de polymédication. Cela peut concerner aussi bien l'efficacité que la toxicité de l'une ou l'autre voire des deux thérapeutiques.

Certaines classes ou molécules antirétrovirales ont un potentiel inducteur ou inhibiteur sur les cytochromes et transporteurs, ce qui induit une importante source d'interactions médicamenteuses. Pour prévoir au mieux les interactions médicamenteuses, les données pharmacologiques des molécules anticancéreuses ont été synthétisées sous forme de tableaux récapitulatifs et de fiches pratiques pour les professionnels de santé et plus particulièrement les pharmaciens. Le traitement anticancéreux étant prioritaire, l'objectif de la prise en charge du patient est de mettre en place un traitement antirétroviral étant le plus favorable en association, dont la concentration sera surveillée par STP.

La complexité de prise en charge oncologique dans cette population souvent polymédiquée, aux nombreuses comorbidités et aux caractéristiques immunes particulières, nécessite une collaboration pluridisciplinaire entre l'ensemble des acteurs de la prise en charge des PVVIH. Ainsi, le réseau CANCErVIH avec sa RCP nationale et ses RCP régionales prend tout son sens dans ce contexte.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Abbar B, Veyri M, Solas C, Poizot-Martin I, Spano J-P. VIH et cancer : mise au point en 2020. *Bull Cancer (Paris)*. 2020;107(1):21-29. doi:10.1016/j.bulcan.2020.01.001
2. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. *Maladies infectieuses et tropicales*. (Chirouze C, Épaulard O, Le Berre R, eds.). Édition Alinéa Plus; 2019.
3. Schéma du virus de l'immunodéficience humaine. Accessed May 6, 2021. <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/IMG/gif/virus5.gif>
4. Gerbouin O, Grellet J. Virus de l'immunodéficience humaine : cycle viral et épidémiologie. *Actual Pharm*. 2017;56(564):1-2. doi:10.1016/j.actpha.2016.12.001
5. SIDA: Mécanisme d'entrée du VIH dans les cellules. SIDA. Published October 22, 2013. Accessed May 6, 2021. <http://sida2014.blogspot.com/2013/10/mecanisme-dentree-du-vih-dans-les.html>
6. Katlama C, Ghosn J. *VIH et sida: prise en charge et suivi du patient.*; 2008. Accessed October 26, 2020. [https://nls.ldls.org.uk/welcome.html?ark:/81055/vdc\\_100052773524.0x000001](https://nls.ldls.org.uk/welcome.html?ark:/81055/vdc_100052773524.0x000001)
7. Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH, Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat - Epidémiologie de l'infection à VIH en France. Published online July 2017.
8. Bulletin de santé publique. Découvertes de séropositivité VIH et diagnostics de Sida - France, 2018. Published online October 9, 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-sida.-octobre-2019>
9. ONUSIDA. Fiche d'information 2020 — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida. Published online 2020. Accessed October 13, 2020. [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_fr.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf)
10. ONUSIDA. 90-90-90 : Une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du sida. Published online 2014. Accessed March 10, 2020. [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90-90-90\\_fr.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_fr.pdf)
11. Geffroy L (CNS). Améliorer la riposte contre la pandémie de VIH dans le cadre dynamique de la santé mondiale. Published online April 18, 2019:10.
12. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. *ECN.Pilly 2020: maladies infectieuses et tropicales : prépa. ECN, tous les items d'infectiologie*. (Épaulard O, Le Berre R, Chirouze C, eds.). Édition Alinéa Plus; 2019.
13. Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH, Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat - Initiation d'un premier traitement antirétroviral. Published online April 2018.

14. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la Transparence - DOVATO 50 mg/300 mg, comprimé pelliculé. Published online January 8, 2020. Accessed February 15, 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18019\\_DOVATO\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18019.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18019_DOVATO_PIC_INS_AvisDef_CT18019.pdf)
15. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin. VIDAL. Accessed January 11, 2021. <https://www.vidal.fr/>
16. Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH, Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat - Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisations des soins. Published online April 2018.
17. Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH, Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat - Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique. Published online July 2017.
18. Manus J-M. Antirétroviraux : nouvelle génération injectable à libération prolongée. *Rev Francoph Lab*. 2019;2019(508):9. doi:10.1016/S1773-035X(18)30371-X
19. CABOTEGRAVIR 30 mg, comprimés - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Accessed March 10, 2021. <https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/CABOTEGRAVIR-30-mg-comprimes>
20. Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH, Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat - Prise en charge des situations d'échec virologique. Published online November 2016.
21. Manus J-M. Infection à VIH traitée, vieillissement à risque. *Option/Bio*. 2016;27(541-542):1-3. doi:10.1016/S0992-5945(16)30091-5
22. Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH, Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat - Prise en charge des comorbidités au cours de l'infection par le VIH. Published online June 2019.
23. Clercq ED. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Biochem Pharmacol*. Published online 2016:7.
24. Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH, Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat - Cancers. Published online Aout 2017.
25. Vandenhende M-A, Roussillon C, Henard S, et al. Cancer-Related Causes of Death among HIV-Infected Patients in France in 2010: Evolution since 2000. Sullivan PS, ed. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0129550. doi:10.1371/journal.pone.0129550
26. Réseau Cancer VIH - Groupe d'experts. cancer-vih. Accessed March 10, 2020. <https://www.cancervih.org>
27. Gobert A, Veyri M, Poizot-Martin I, et al. Cancer et VIH : actualités 2017. *Bull Cancer (Paris)*. 2018;105(3):256-262. doi:10.1016/j.bulcan.2018.02.002

28. Montastruc J-L, Rascol O, Senard J-M. Lexique de Pharmacologie Médicale. Published online September 2020.
29. Solas C. Gérer les interactions avec les traitements du cancer. Presented at the: Congrès Complications et Comorbidités VIH - 8e édition; September 20, 2018; Biarritz.
30. European Medicines Agency. European Medicines Agency. Accessed January 11, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en>
31. Liverpool HIV Interactions. Accessed January 11, 2021. <https://www.hiv-druginteractions.org/>
32. Cancer Drug Interactions from Radboud UMC and University of Liverpool. Accessed January 11, 2021. <https://cancer-druginteractions.org/>
33. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *Rev Médecine Interne*. 2010;31(2):170-179. doi:10.1016/j.revmed.2009.07.009
34. Corona G, Vaccher E, Sandron S, et al. Lopinavir–Ritonavir Dramatically Affects the Pharmacokinetics of Irinotecan in HIV Patients With Kaposi's Sarcoma. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(4):601-606. doi:<https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100330>
35. Prescrire le guide 2014 - Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses, comprendre et décider. *Rev Prescrire*. Published online 2013.
36. Taboulet P. Intervalle QT. 1. Mesure. e-cardiogram. Published November 18, 2019. Accessed January 11, 2021. <https://www.e-cardiogram.com/intervalle-qt-1-generalites/>
37. Médicaments & Allongement de l'Intervalle QT. Ordoscopie.fr. Published November 27, 2015. Accessed January 10, 2021. <http://www.ordoscopie.fr/medicaments-allongement-de-lintervalle-qt/>
38. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf*. 2013;36(5):295-316. doi:10.1007/s40264-013-0047-5
39. CredibleMeds :: Home. Accessed January 10, 2021. <https://www.crediblemeds.org/>
40. University of Liverpool. Antiretroviral Formulations for Swallowing Difficulties. Published online December 2018. Accessed April 12, 2021. [https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing\\_resources/pdfs/000/000/011/original/ARV\\_Swallowing\\_2018\\_Dec.pdf?1543916096](https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing_resources/pdfs/000/000/011/original/ARV_Swallowing_2018_Dec.pdf?1543916096)
41. Labarde S. Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique. *Actual Pharm*. 2015;54(549):39-41. doi:10.1016/j.actpha.2015.07.008
42. de Chevigny A, Chatron C, Morvillez L, Prevost V, Chédru-Legros V. Validation d'un guide d'entretien pour le suivi des patients traités par chimiothérapie orale. *Actual Pharm*. 2018;57(578):42-47. doi:10.1016/j.actpha.2018.05.017

43. Sicard J. Le pharmacien d'officine en cancérologie, une collaboration hors-murs pour une délivrance optimale. *Actual Pharm.* 2017;56(564):49-53.  
doi:10.1016/j.actpha.2017.01.013
44. L'AFSOS, Association Francophone des Soins Oncologiques de Support - Soins de support - Hématologie, Oncologie, Cancérologie. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. Accessed May 10, 2021. <https://www.afsos.org/>
45. Institut National Du Cancer - Accueil. Accessed May 10, 2021. <https://www.e-cancer.fr/>
46. Site ONCOLIEN. SFPO ONCOLIEN. Accessed October 8, 2020.  
<https://oncolien.sfpo.com/>
47. Fiches des effets indésirables des médicaments anticancéreux. Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse. Accessed April 19, 2021.  
<https://www.oncopaca.org/fr/page/fiches-effets-indesirables-des-medicaments-anticancereux>
48. Accompagnement des patients sous anticancéreux - fiches, guide et facturation. USPO. Published October 13, 2020. Accessed April 19, 2021. <https://uspo.fr/accompagnement-des-patients-sous-anticancereux-fiches-guide-et-facturation/>
49. Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH, Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat - Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux. Published online March 2018.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Tableau synoptique des antirétroviraux disponibles <sup>49</sup>

Les génériques sont identifiés par « Ge » (Prix publics ville TTC, consultés en novembre 2020 sur : [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI))

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
<b>INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTION INVERSE</b>			
<b>Abacavir</b> (ABC) ZIAGEN®	300mg x 2/j ou 600mg x 1/j	221,22 Ge 116,09	Patient négatif pour HLA-B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée.
<b>Emtricitabine</b> (FTC) EMTRIVA®	200mg x 1/j	153,87	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
<b>Lamivudine</b> (3TC) EPIVIR®	150mg x 2/j ou 300mg x 1/j	71,23 Ge 64,49	
<b>Zidovudine</b> (ZDV) RETROVIR®	300mg x 2/j	228,74	Risque d'hématotoxicité, myopathie Toxicité mitochondriale, lipoatrophie
<b>INHIBITEURS NUCLEOTIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
<b>Ténofovir disoproxyl fumarate</b> (TDF) VIREAD®	300mg x 1/j  Equivalent à 245mg de ténofovir disoproxil  Au cours d'un repas	128,68 Ge 128,68	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi). La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes. Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
<b>Ténofovir alafenamide fumarate</b> (TAF)	10mg ou 25mg de ténofovir alafenamide	Non disponible	Disponible uniquement dans des associations à dose fixe
<b>INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
			<b>Communes à la classe : Inactifs sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O.</b> <b>Risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité.</b>
<b>Efavirenz</b> (EFV) SUSTIVA®	600mg x 1/j au coucher	114,21 Ge 114,21	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement. Contre-indiqué chez la femme enceinte pendant le 1er trimestre
<b>Etravirine</b> INTELENCE®	200mg x 2/j ou 400mg x 1/j	346,46	

<b>Névirapine (NVP)</b> VIRAMUNE®	200mg x 2/j	100,93 Ge 100,93	Non-recommandé si CD4 > 400/mm <sup>3</sup> chez les hommes et > 250/mm <sup>3</sup> chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse.
	ou forme LP 400mg x 1/j	91,61 Ge 44,04	
<b>Rilpivirine (RPV)</b> EDURANT®	25mg x 1/j au cours d'un repas	239,34	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons
<b>Doravirine</b> PIFELTRO®	100mg x 1/j	225,58	
<b>INHIBITEURS DE LA PROTEASE</b>			
			<b>Communes à la classe : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ; troubles digestifs.</b> <b>Interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement (CYP 3A4 ou UGT1A1).</b>
<b>Atazanavir/ritonavir</b> REYATAZ®/NORVIR®	300/100mg x 1/j	332,03/20,43	Hyperbilirubinémie non conjuguée, lithiase rénale. Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons Allongement de l'espace PR
	Ou 400mg x 1/j (sans ritonavir)	332,03	
<b>Darunavir/ritonavir</b> PREZISTA®/NORVIR®	Patient naïf : 800/100mg x 1/j	332,04/20,43	Risque de rash
	Patient prétraité : 600/100mg x 2/j	531,31/40,86	
<b>Fosamprenavir/ritonavir</b> TELZIR®/NORVIR®	700/100mg x 2/j	367,22/40,86	Risque de rash
<b>Lopinavir/ritonavir</b> KALETRA®	400/100mg x 2/j	476,54	Douleurs abdominales Allongement de l'intervalle QT
<b>Tipranavir/ritonavir</b> APTIVUS®/NORVIR®	500/200 mg x 2/j	807,17/81,72	Cytolyse hépatique ; augmentation du risque hémorragique chez l'hémophile Interactions médicamenteuses multiples
<b>INHIBITEURS D'INTEGRASE</b>			
<b>Raltegravir</b> ISENRESS®	400mg x 2/j ou 2x600mg x 1/j	551,88	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti-acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1
<b>Elvitégravir</b>	150mg x 1/j	Non disponible	Disponible uniquement dans des associations à dose fixe
<b>Dolutégravir</b> TIVICAY®	Patient naïf d'INI : 50 mg x 1	551,88	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti-acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de

	Patient présentant des mutations de résistance aux autres INI : 50mg x 2/j	1103,76	co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1. A utiliser avec prudence avec la metformine (surveillance de la glycémie).
<b>Bictegravir</b>	50mg x 1/j	Non disponible	Disponible uniquement dans des associations à dose fixe
<b>IHNIBITEUR DE FUSION</b>			
<b>Enfuvirtide</b> FUZEON®	90mg x 2/j SC	1672,45	Réaction au point d'injection Myalgies, pneumonies
<b>ANTAGONISTE DE CCR5</b>			
<b>Maraviroc</b> CELSENTRI®	150 à 600mg x 2/j	658,84 à 1317,68	Détermination préalable du tropisme de la souche virale pour le co-récepteur CCR5 Dose à adapter en fonction des ARV et autres médicaments associés

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Commentaires
<b>COMBINAISONS D'ANTIRETROVIRAUX</b>			
EVIPLERA®	1 cp/j au cours du repas ou non selon les molécules	491,14	Association ténofovir DF + emtricitabine + rilpivirine.
ODEFSEY®		494,87	Association TAF 25mg + emtricitabine + rilpivirine.
TRUVADA®		340,35 Ge 168,76	Association ténofovir DF + emtricitabine
KIVEXA®		200,02 Ge 145,73	Association abacavir+lamivudine Patient négatif pour HLA-B*5701
ATRIPLA®		607,02 Ge 259,66	Association ténofovir DF+emtricitabine +efavirenz
TRIUMEQ®		764,42	Association abacavir + lamivudine + dolutegravir Patient négatif pour HLA-B*5701
STRIBILD®		751,21	Association elvitégravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir DF. Ne pas associer aux anti-acides topiques contenant du magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A.
GENVOYA®		764,42	Association elvitégravir + cobicistat + emtricitabine +TAF 10mg Ne pas associer aux anti-acides topiques contenant du magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A.
BIKTARVY®		667,40	Association bictegravir 50mg + emtricitabine + TAF 25mg
DELSTRIGO®		445,12	Association de doravirine 100mg + lamivudine 300mg + TDF
DOVATO®	617,12	Association de dolutegravir 50mg + lamivudine 300mg	



Annexe 2 : Tableaux récapitulatifs des interactions médicamenteuses potentielles

**AGENTS ALKYLANTS ET APPARENTES**

CLASSE	MOLECULE	SUBSTRAT/METABOLISME	INDUCTEUR/INHIBITEUR	INDICATION
Dérivés du platine	Carboplatine	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer avancé de l’ovaire d’origine épithéliale</li> <li>• Cancer du poumon à petites cellules</li> </ul>
	Cisplatine	OCT2, MATE1	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du testicule, de l’ovaire, du col de l’utérus, de l’endomètre</li> <li>• Cancer de la sphère ORL, de l’œsophage</li> <li>• Cancer de la vessie</li> <li>• Cancer épidermoïde</li> </ul>
	Oxaliplatine ♡ ELOXATINE	OCT2, MATE2-K	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du côlon au stade III</li> <li>• Cancer colorectal métastatique</li> </ul>
Moutardes à l’azote	Bendamustine LEVACT	CYP1A2	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</li> <li>• Lymphome non hodgkinien</li> <li>• Myélome multiple</li> </ul>
	Chlorambucil CHLORAMINOPHENE	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie lymphoïde chronique</li> <li>• Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens</li> <li>• Glomérulonéphrite chronique primitive</li> </ul>
	Chlorméthine LEDAGA	<b>Arrêt de la commercialisation</b>		
	Cyclophosphamide ENDOXAN	CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénocarcinome mammaire</li> <li>• Cancer de l’ovaire, du testicule, de la vessie</li> <li>• Cancer bronchique à petites cellules</li> <li>• Sarcome, neuroblastome</li> <li>• Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, Myélomes multiple, Leucémies aiguës notamment lymphoïdes</li> </ul> <p>A faible dose, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, granulomatose de Wegener, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes cortico-résistantes</p>

	<b>Ifosfamide</b> HOLOXAN	CYP3A4, CYP2B6	Inducteur et inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte</li> <li>• Lymphomes non hodgkiniens</li> <li>• Cancer de l'ovaire en rechute</li> <li>• Cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules</li> <li>• Rechute de lymphome hodgkinien, de carcinome testiculaire,</li> <li>• Cancer du col utérin métastatique</li> <li>• Cancer du sein métastatique</li> <li>• Cancer de la sphère ORL en rechute ou métastatique</li> <li>• Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique</li> </ul>
	<b>Melphalan</b> ALKERAN	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myélome multiple</li> <li>• Adénocarcinome ovarien</li> <li>• Cancer du sein</li> </ul>
<b>Nitroso-urées</b>	<b>Carmustine</b> BICNU, GLIADEL	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs cérébrales primitives ou secondaires,</li> <li>• Myélome multiple</li> <li>• Lymphomes hodgkinien et non hodgkinien</li> <li>• Mélanome</li> </ul>
	<b>Fotémustine</b> MUPHORAN	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mélanome disséminé</li> <li>• Tumeurs cérébrales primitives</li> </ul>
	<b>Lomustine</b> BELUSTINE	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs cérébrales primitives et secondaires</li> <li>• Cancers broncho-pulmonaires épidermoïde et à petites cellules</li> <li>• Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens</li> <li>• Myélome</li> <li>• Mélanome</li> </ul>
	<b>Streptozocine</b> STREPTOZOCINE KEOCYT, ZANOSAR	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénocarcinomes métastatiques des îlots de Langerhans.</li> <li>• Tumeurs carcinoïdes métastasées.</li> </ul>
<b>Autres agents alkylants</b>	<b>Altrétamine</b> HEXASTAT	« L'altrétamine est métabolisée par les cytochromes P450 »	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer de l'ovaire</li> <li>• Cancer bronchique à petites cellules</li> </ul>
	<b>Dacarbazine</b> DETICENE	<b>CYP1A2</b> , CYP2E1, CYP1A1, OAT1	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mélanomes</li> <li>• En chimiothérapie d'association dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, et dans les sarcomes des tissus mous de l'adulte</li> </ul>

	<b>Estramustine</b> ESTRACYT	Estramustine hydrolysé en estradiol. Estradiol hydroxylé par CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4. Mais pas d'interaction attendue avec tous les ARV.	-	Cancer de la prostate hormonorésistant
	<b>Mitomycine</b> AMETYCINE	-	-	Adénocarcinomes de l'estomac, du pancréas, du côlon, du rectum, du sein et leurs métastases
	<b>Pipobroman</b> VERCYTE	Métabolisme inconnu	-	Polyglobulie primitive (maladie de Vaquez)
	<b>Procarbazine</b> NATULAN	CYP2B, CYP1A, monoamine oxydase	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens</li> <li>• Tumeurs cérébrales</li> <li>• Cancer du poumon à petites cellules</li> </ul>
	<b>Témozolomide</b> TEMODAL	-	Ne devrait pas affecter d'autres médicaments = pas de métabolisme hépatique + faible liaison aux protéines plasmatiques	Glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique
	<b>Thiotépa</b> TEPADINA	CYP2B6, CYP3A4	« Le thiotépa est un <b>inhibiteur faible du CYP2B6</b> et peut donc potentiellement faire augmenter les concentrations plasmatiques de substances métabolisées via le CYP2B6, comme l'ifosfamide, le tamoxifène, le bupropion, l'éfavirenz et le cyclophosphamide. »	Conditionnement préalable à une greffe allogénique ou autologue de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), dans les maladies hématologiques de patients adultes et pédiatriques
	<b>Trabectédine</b> YONDELIS	<b>CYP3A4</b> , P-gp	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcome des tissus mous évolué</li> <li>• Cancer des ovaires</li> </ul>

♥ Allongement de l'intervalle QT

♡ Potentiel allongement de l'intervalle QT

 : Non disponible en ville

**En bleu** : Non disponible par VO

## AGENTS DE FUSEAU

CLASSE	MOLECULE	SUBSTRAT/METABOLISME	INDUCTEUR/INHIBITEUR	INDICATION
Poisons de fuseau = Vinca-alcaloïdes et analogues	Vinblastine VELBE	CYP3A4, P-gp  « Les études in vitro ont montré que la <b>vinflunine</b> est un substrat de la Pgp comme les autres vinca-alcaloïdes, mais avec une plus faible affinité. Les risques d'interactions cliniquement significatives sont donc peu probables. »	« Les données in vitro suggèrent que la vinblastine <b>active le PXR</b> et pourrait donc potentiellement réduire les concentrations de dolutégravir via <b>l'induction de UGT1A1.</b> »	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens.</li> <li>• Cancer du testicule, de l'ovaire, du sein, de la vessie</li> <li>• Sarcome de Kaposi</li> <li>• Choriocarcinomes</li> <li>• Cancer du rein</li> <li>• Certains cas d'histiocytose</li> </ul>
	Vincristine ONCOVIN		-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie aiguë lymphoblastique</li> <li>• Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens</li> <li>• Cancer du sein</li> <li>• Cancer bronchique à petites cellules</li> <li>• Sarcomes (sarcome ostéogénique, sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome).</li> <li>• Tumeur de Wilms</li> <li>• Neuroblastome</li> <li>• Purpura thrombopénique idiopathique résistant aux traitements usuels (maladie de Werlhof)</li> </ul>
	Vindésine ELDISINE		-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémies aiguës lymphoblastiques et lymphomes réfractaires à la chimiothérapie</li> <li>• Certaines tumeurs solides : sein, œsophage, voies aéro-digestives supérieures, cancer bronchopulmonaire.</li> </ul>
	Vinflunine ♡ JAVLOR		-	Carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique
	Vinorelbine NAVELBINE		-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du poumon non à petites cellules</li> <li>• Cancer du sein</li> </ul>

Stabilisants de fuseau = Taxanes	Cabazitaxel JEVTANA	CYP3A	Inhibiteur <i>in vitro</i> de OATP1B1 : risque existe pendant la durée de la perfusion (1h) et jusqu'à 20 min après → recommandé de respecter un intervalle de 12 heures avant la perfusion et d'au moins 3 heures après la fin de la perfusion avant d'administrer des substrats des OATP1B1  Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp, BCRP, OATP1B3, seulement à des concentrations supérieures à 15 fois celles observées en clinique → donc peu probable in vivo	Cancer de la prostate
	Docetaxel TAXOTERE	CYP3A	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du sein</li> <li>• Cancer du poumon non à petites cellules</li> <li>• Cancer de la prostate</li> <li>• Cancer gastrique</li> <li>• Cancer des voies aéro-digestives supérieures</li> </ul>
	Paclitaxel ABRAXANE	CYP2C8, CYP3A4, UGT1A1	« Les données in vitro suggèrent que le paclitaxel <b>active le PXR</b> et pourrait donc potentiellement réduire les concentrations de dolutégravir via <b>l'induction de UGT1A1.</b> »	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du sein</li> <li>• Adénocarcinome du pancréas</li> <li>• Cancer bronchique non à petites cellules</li> </ul>

♥ Allongement de l'intervalle QT

♡ Potentiel allongement de l'intervalle QT



: Non disponible en ville

En bleu : Non disponible par VO

P-gp = *Permeability-Glycoprotein*

BCRP = *Breast Cancer Resistance Protein*

BSEP = *Bile Salt Export Pump*

OAT = *Organic Anion Transporter*

OATP = *Organic Anion Transporting Polypeptide*

OCT = *Organic Cation Transporter*

MATE = *Multi-Antimicrobial Extrusion Protein*

UGT = *Uridine diphosphate-GlucuronosylTransférase*

## ANTIMETABOLITES

CLASSE	MOLECULE	SUBSTRAT/METABOLISME	INDUCTEUR/INHIBITEUR	INDICATION
Analogues nucléosidiques de la thymidine + inhibiteur de la thymidine phosphorylase	Trifluridine + Tipiracil ♡ LONSURF	<b>Trifluridine</b> : substrat de la TPase et des transporteurs nucléosidiques (CNT1, ENT1, ENT2)  <b>Chlorhydrate de tipiracil</b> : substrat de OCT2, MATE1	<b>Trifluridine</b> : « La prudence est requise lors de l'utilisation de médicaments qui sont substrats vis-à-vis de la <b>thymidine kinase humaine</b> , comme par exemple la zidovudine.[...] Lors de l'utilisation concomitante de médicaments antiviraux substrats de la thymidine kinase humaine, il faut <b>surveiller une éventuelle diminution de l'efficacité de l'agent antiviral</b> et envisager une alternative thérapeutique antivirale en ayant recours à des médicaments qui ne sont pas substrats de la thymidine kinase humaine, comme la lamivudine, la zalcitabine, la didanosine et l'abacavir. »  <b>Chlorhydrate de tipiracil</b> : inhibiteur in vitro de OCT2, MATE1 mais à des concentrations + élevées que les concentrations plasmatiques à l'état stable → interaction peu probable	Cancer colorectal métastatique
	<b>Antifoliques</b>	<b>Méthotrexate</b> LEDERTREXATE, METHTREXATE BELLON	OAT1, OAT3, MRP4, BCRP	-
	<b>Pémétrexed</b> ALIMTA	OAT3	-	Mésothéliome pleural malin Cancer bronchique non à petites cellules
	<b>Raltitrexed</b> TOMUDEX	-	-	Cancer colorectal métastatique

<b>Antipuriques</b>	<b>Cladribine</b> LITAK, LEUSTATINE	-	« Comme des interactions avec les <b>médicaments qui subissent une phosphorylation intracellulaire</b> , comme les antiviraux, ou avec les inhibiteurs de la capture de l'adénosine sont prévisibles, <b>l'utilisation concomitante de ces médicaments avec la cladribine est déconseillée.</b> »	Leucémie à tricholeucocytes
	<b>Clofarabine</b> EVOLTRA	-	-	Leucémie aigüe lymphoblastique
	<b>Fludarabine</b> FLUDARA ↗ <i>Prodrogue</i>	-	-	Leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B chez les patients adultes ayant des réserves médullaires suffisantes
	<b>Mercaptopurine</b> PURINETHOL, XALUPRINE	<b>Enzymes prédominantes :</b> Thiopurine S-méthyltransférase (TPMT), xanthine oxydase, inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), et hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (HPRT) <b>Enzymes additionnelles :</b> la guanosine monophosphate synthétase (BPF qui forme les TGN) et la pyrophosphatase triphosphate inosine (ITPase)	-	Leucémie aigüe myéloïde, LA lymphoïde
	<b>Nélarabine</b> ATRIANCE ↗ <i>Prodrogue</i>	<b>Adénosine désaminase</b>	-	Leucémie aigüe lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou un lymphome lymphoblastique à cellules T
	<b>Pentostatine</b> NIPENT	-	-	Leucémie à tricholeucocytes
	<b>Thioguanine</b> LANVIS	Hypoxanthine (guanine) phosphoribosyl transférase (H(G)PRT), Thiopurine S-méthyltransférase (TPMT), la xanthine oxydase (XDH ou XO) et l'aldéhyde oxydase (AO), la guanine désaminase (GDA)	-	Leucémie aigüe myéloïde, LA lymphoïde

<b>Antiprimidiques</b>	<b>Azacitidine</b> VIDAZA	Cytidine désaminase	-	Patients adultes non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et présentant : <ul style="list-style-type: none"> <li>• un syndrome myélodysplasique (SMD)</li> <li>• une leucémie myélomonocytaire chronique (LMC) avec 10 à 29 % de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif</li> <li>• une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20 à 30 % de blastes et dysplasie de lignées multiples</li> <li>• une LAM avec &gt; 30 % de blastes médullaires</li> </ul>
	<b>Capécitabine</b> ♡ XELODA	Carboxylestérase hépatique, cytidine désaminase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine-deshydrogénase (DPD)	Inhibiteur de CYP2C9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du côlon de stade III</li> <li>• Cancer colorectal métastatique</li> <li>• Cancer gastrique avancé</li> <li>• Cancer du sein</li> </ul>
	<b>Cytarabine</b> ARACYTINE	Déoxycytidine kinase et déoxycytidilate kinase	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie aiguë myéloïde, LA lymphoïde</li> <li>• Transformation aiguë des leucémies myéloïdes chroniques et des myélodysplasies</li> </ul>
	<b>Décitabine</b> DACOGEN	Phosphokinases intracellulaires (phosphorylation séquentielle), cytidine désaminase, substrat médiocre de la P-gp	Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de P-gp → il n'est pas attendu que la décitabine affecte le transport par la P-gp des médicaments co-administrés	Leucémie aiguë myéloïde
	<b>Fluorouracile</b> FLUOROURACIL ACCORD	Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)	Inhibiteur potentiel de CYP2C9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénocarcinomes digestifs, mammaires, ovariens</li> <li>• Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes</li> </ul>
	<b>Gemcitabine</b> GEMZAR	Cytidine désaminase	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer de la vessie</li> <li>• Adénocarcinome du pancréas</li> <li>• Cancer bronchique non à petites cellules</li> <li>• Cancer épithélial de l'ovaire, cancer du sein</li> </ul>
	<b>Tégafur</b> UFT, TEYSUNO	Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), <b>CYP2A6</b>	-	Cancer colorectal métastatique



## INHIBITEURS DES TOPO-ISOMERASES

CLASSE	MOLECULE	SUBSTRAT/METABOLISME	INDUCTEUR/INHIBITEUR	INDICATION
Anti-topo- isomérase I = Dérivés de Camptothécine	Irinotécan CAMPTO, ONYVIDE	CYP3A4, UGT1A1 ↗ <u>Activité de l'UGT1A1</u> <u>réduite</u> chez les sujets présentant le polymorphisme de <b>l'UGT1A1*28</b> (penser aux hétérozygotes ET homozygotes) → Réduction de la posologie de l'Irinotécan	-	Adénocarcinome du pancréas
	Topotécan HYCAMTIN, POTACTASOL	P-gp, BCRP, OAT3	-	Cancer du poumon à petites cellules (CPPC)
Anti-topo- isomérase II	Daunorubicine ♡ CERUBIDINE	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémies aiguës</li> <li>• Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë</li> <li>• Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens</li> </ul>
	Doxorubicine ♡ ADRIBLASTINE, CAELYX, MYOCET	CYP3A4, CYP2D6, P-gp	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du sein</li> <li>• Sarcome des os et des parties molles</li> <li>• Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens</li> <li>• Tumeurs solides de l'enfant</li> <li>• Cancer du poumon</li> <li>• Leucémies aiguës et chroniques</li> <li>• Cancer de la vessie, de l'ovaire, de l'estomac</li> </ul>
	Epirubicine FARMORUBICINE	UGT2B7	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinomes mammaires</li> <li>• Cancers de l'ovaire</li> <li>• Maladie de Hodgkin, Lymphomes non hodgkiniens</li> <li>• Cancers microcellulaires du poumon</li> <li>• Sarcomes des parties molles</li> <li>• Cancers de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas, cancers hépatocellulaires</li> <li>• Cancers épidermoïdes de la sphère oto-rhino-laryngologique.</li> </ul>

	<b>Idarubicine</b> ZAVEDOS	-	-	Leucémie aiguë myéloblastique, non hyperleucocytaire
	<b>Mitoxantrone</b> NOVANTRONE, ELSEP	« Métabolisée en dérivés d'acide carboxylique inactifs, éventuellement par le CYP450. Il a été démontré que l'inhibition <i>in vitro</i> du P450 augmentait la cytotoxicité de la mitoxantrone, mais son impact sur l'effet antitumoral est inconnu. » BCRP	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du sein</li> <li>• Lymphome non hodgkinien</li> <li>• Leucémie aiguë myéloïde</li> <li>• Leucémie myéloïde chronique</li> <li>• Cancer avancé de la prostate</li> <li>• Sclérose en plaques</li> </ul>
	<b>Pixantrone</b> PIXUVRI	P-gp, BCRP, OCT1	Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP1A2, CYP2C8 Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de OATP1B1, OATP1B3	Lymphome non hodgkinien agressif à cellules B
<b>Autres intercalants</b>	<b>Amsacrine</b> AMSALYO	-	-	Leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques
<b>Dérivés de la podophyllotoxine</b>	<b>Etoposide</b> CELLTOP, ETOPOPHOS	CYP3A4, UGT1A1	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du testicule</li> <li>• Cancer du poumon à petites cellules</li> <li>• Lymphome hodgkinien et non hodgkinien</li> <li>• Leucémie aiguë myéloïde</li> <li>• Néoplasies trophoblastiques gestationnelles</li> <li>• Cancer de l'ovaire</li> </ul>

♥ Allongement de l'intervalle QT

♡ Potentiel allongement de l'intervalle QT

 : Non disponible en ville

En bleu : Non disponible par VO

P-gp = *Permeability-Glycoprotein*

BCRP = *Breast Cancer Resistance Protein*

BSEP = *Bile Salt Export Pump*

OAT = *Organic Anion Transporter*

OATP = *Organic Anion Transporting Polypeptide*

OCT = *Organic Cation Transporter*

MATE = *Multi-Antimicrobial Extrusion Protein*

UGT = *Uridine diphosphate-GlucuronosylTransférase*

## AUTRES CYTOTOXIQUES

CLASSE	MOLECULE	SUBSTRAT/METABOLISME	INDUCTEUR/INHIBITEUR	INDICATION
	Anagrélide ♥ XAGRID	CYP1A2	Inhibiteur de la PDE III (phosphodiesterase) « Activité inhibitrice limitée vis-à-vis du CYP1A2 »	Réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocytémie essentielle (TE)
Antibiotiques cytotoxiques	Bléomycine BLEOMYCINE BELLON	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinome épidermoïde</li> <li>• Lymphome hodgkinien et non hodgkinien</li> <li>• Carcinome testiculaire</li> </ul>
	Dactinomycine COSMEGEN	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Néphroblastome ou tumeur de Wilms</li> <li>• Rhabdomyosarcome</li> <li>• Carcinome des testicules</li> <li>• Sarcome d'Ewing</li> <li>• Tumeur trophoblastique gestationnelle</li> </ul>
	Eribuline ♥ HALAVEN	-	Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du sein</li> <li>• Liposarcome non résecable</li> </ul>
	Hydroxycarbamide HYDREA	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémies myéloïdes chroniques</li> <li>• Polyglobulie primitive</li> <li>• Thrombocytémie essentielle</li> <li>• Splénomégalie myéloïde, myélofibroses</li> </ul>
	Mitotane LYSODREN	-	<b>Inducteur de CYP3A4 (démonstré)</b> « Le mitotane a un <b>effet inducteur sur le système enzymatique du cytochrome P450</b> . Les concentrations plasmatiques des substances métabolisées via le cytochrome P450 peuvent donc être modifiées. En l'absence d'information sur les isoenzymes du cytochrome P450 spécifiquement impliquées, la prudence est recommandée lorsqu'on prescrit de façon simultanée des substances métabolisées par cette voie, telles que, entre autres, les anticonvulsivants, la rifabutine, la rifampicine, la griséofulvine et le millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ). »	Carcinome corticosurrénalien évolué
Inhibiteur de protéasome	Bortézomib ♥ VELCADE	CYP3A4, CYP2C19, plus rarement par CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9	Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myélome multiple</li> <li>• Lymphomes à cellules du manteau</li> </ul>

♥ Allongement de l'intervalle QT

♡ Potentiel allongement de l'intervalle QT

En bleu : Non disponible par VO

■ : Non disponible en ville

## ANTICORPS MONOCLONAUX

MOLECULE	CIBLE	METABOLISME	INDICATION
<b>Alemtuzumab</b> LEMTRADA	IgG1 anti-CD52 ⚡ <b>CONTRE INDIQUE SI INFECTION PAR LE VIH</b>	-	Sclérose en plaques rémittente (SEP-RR)
<b>Avélumab</b> BAVENCIO	IgG1 anti-PD-L1 (ligand de la protéine de mort programmée 1)	-	Carcinome à cellules de Merkel (CCM)
<b>Bevacizumab</b> AVASTIN	Ac anti-VEGF ( <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> ) → inhibe la liaison entre VEGF et son récepteur	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer colorectal</li> <li>• Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)</li> <li>• Cancer du sein ; Cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal ; Cancer du col de l'utérus</li> </ul>
<b>Blinatumomab</b> BLINCYTO	Ac bispécifique, anti-CD3 et anti-CD19	L'instauration du traitement est responsable d'un relargage transitoire de cytokines pendant les premiers jours du traitement, ce qui peut <b>inhiber</b> les enzymes CYP450 → <b>Surveillance des TTT concomitants substrats des CYP450.</b>	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif
<b>Catumaxomab</b> REMOVAB	<b>Arrêt de la commercialisation</b>		
<b>Cétuximab</b> ERBITUX	IgG1 anti-EGFR ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )	-	Cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage
<b>Daratumumab</b> DARZALEX	IgG1 anti-CD38	-	Myélome multiple
<b>Ibritumomab tiuxétan</b> ZEVALIN	IgG1 anti-CD20	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome folliculaire</li> <li>• Lymphome non hodgkinien</li> </ul>
<b>Ipilimumab</b> YERVOY	Inhibiteur de CTLA-4 (antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques) qui bloque les signaux inhibiteurs des cellules T (=> ↗ cellules T effectrices contre les cellules tumorales)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mélanome</li> <li>• Carcinome à cellules rénales (CCR)</li> </ul>
<b>Nivolumab</b> OPDIVO	IgG4 dirigé contre le récepteur PD-1 ( <i>programmed death-1</i> ) → bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mélanome</li> <li>• Cancer Bronchique Non à Petites Cellules</li> <li>• Carcinome à Cellules Rénales</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome de Hodgkin classique</li> <li>• Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN)</li> <li>• Carcinome urothélial</li> </ul>
<b>Obinutuzumab</b> GAZYVARO	IgG1 anti-CD20	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</li> <li>• Lymphome folliculaire</li> </ul>
<b>Ofatumumab</b> ARZERRA	<b>Arrêt de la commercialisation</b>		
<b>Panitumumab</b> VECTIBIX	IgG2 anti-EGFR	-	Cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage
<b>Pembrolizumab</b> KEYTRUDA	Ac dirigé contre le récepteur PD-1 ( <i>programmed death-1</i> ) → bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mélanome</li> <li>• Cancer Bronchique Non à Petites Cellules</li> <li>• Lymphome de Hodgkin classique</li> <li>• Cancer épidermoïde de la tête et du cou</li> <li>• Carcinome urothélial</li> </ul>
<b>Pertuzumab</b> PERJETA	Ac dirigé contre le domaine de dimérisation extracellulaire de HER2 ( <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i> ) → bloque l'hétérodimérisation ligand-dépendante	-	Cancer du sein
<b>Ramucirumab</b> CYRAMZA	Ac anti-VEGF de type 2	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer gastrique ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne</li> <li>• Cancer colorectal</li> <li>• Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)</li> </ul>
<b>Rituximab</b> MABTHERA, RIXATHON, TRIXUMA	Ac anti-CD20	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)</li> <li>• Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</li> <li>• Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>• Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique</li> </ul>
<b>Trastuzumab</b> HERCEPTIN, HERZUMA, KANJINTI, OGIVRI, ONTRUZANT, TRAZIMERA	IgG1 anti-HER2	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du sein</li> <li>• Cancer gastrique</li> </ul>

En bleu : Non disponible par VO

: Non disponible en ville

## ANTICORPS MONOCLONAUX IMMUNISES CYTOTOXIQUES

MOLECULE	CIBLE	METABOLISME	INDICATION
<b>Brentuximab védotine</b> ADCETRIS	Conjugué anticorps-médicament (ADC, pour <i>antibody drug conjugate</i> ) anti-CD30 / MMAE (monométhyl auristatin E)	Védotine = MMAE = <b>substrat de CYP3A4/5, P-gp</b> et possiblement de CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif</li> <li>• Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs)</li> <li>• Lymphome T cutané (LTC) CD30 positif</li> </ul>
<b>Gemtuzumab ozogamicine</b> MYLOTARG	IgG4 anti-CD33 / N-acétyl-gamma-calichéamicine	N-acétyl-gamma-calichéamicine = Substrat de P-gp Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4/5 Inducteur faible <i>in vitro</i> de CYP1A2, 2B6, 3A4 Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3	Leucémie aigüe myéloïde (LAM) CD33 positif
<b>Inotuzumab ozogamicine</b> ♥ BESPONSA	IgG4 anti-CD22 / N-acétyl-gamma-calichéamicine	N-acétyl-gamma-calichéamicine = Substrat de P-gp	Leucémie aigüe lymphoïde (LAL) CD22 positif
<b>Trastuzumab emtansine</b> KADCYLA	IgG1 anti-HER2 /DM1 (dérivé de la maytansine)	Emtansine = DM1 = <b>substrat de CYP3A4/5, P-gp</b>	Cancer du sein

♥ Allongement de l'intervalle QT

♡ Potentiel allongement de l'intervalle QT

: Non disponible en ville

En bleu : Non disponible par VO

P-gp = *Permeability-Glycoprotein*

BCRP = *Breast Cancer Resistance Protein*

BSEP = *Bile Salt Export Pump*

OAT = *Organic Anion Transporter*

OATP = *Organic Anion Transporting Polypeptide*

OCT = *Organic Cation Transporter*

MATE = *Multi-Antimicrobial Extrusion Protein*

UGT = *Uridine diphosphate-GlucuronosylTransférase*

## INHIBITEURS DES PROTEINES KINASES

CLASSE	MOLECULE	SUBSTRAT/METABOLISME	INDUCTEUR/INHIBITEUR	INDICATION
	<b>Afatinib</b> GIOTRIF	<b>P-gp, BCRP</b> ↗ Il est recommandé d'administrer les puissants inhibiteurs de la P-gp à une intervalle de 6 à 12h.	Inhibiteur de BCRP Inhibiteur modéré <i>in vitro</i> de la P-gp MAIS considéré comme peu probable vu les données cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)</li> </ul>
	<b>Évérolimus</b> AFINITOR, VOTUBIA	<b>CYP3A4, P-gp</b>	Inhibiteur modéré du CYP3A4 et de la P-gp au niveau intestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs</li> <li>• Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, gastro-intestinale ou pulmonaire</li> <li>• Cancer du rein</li> </ul>
	<b>Idéalisisib</b> ZYDELIG	<b>Aldéhyde oxydase, CYP3A, UGT1A4, P-gp, BCRP</b>	<b>Métabolite principal = GS-563117 = puissant inhibiteur du CYP3A</b> Inducteur et inhibiteur <i>in vitro</i> du CYP2C8 Inducteur <i>in vitro</i> de CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, et UGT Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp au niveau intestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</li> <li>• Lymphome folliculaire (LF)</li> </ul>
<b>Inhibiteurs de MEK</b>	<b>Cobimétinib</b> ♥* COTELLIC	<b>CYP3A4/5, P-gp, UGT2B7</b>  * n'allonge pas l'intervalle QT mais en association avec le Vémurafénib qui l'allonge donc prudence	Inducteur <i>in vitro</i> du CYP1A2 Inhibiteur modéré <i>in vitro</i> de BCRP Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de OATP1B1, OATP1B3 et OATP1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600</li> </ul>
	<b>Tramétinib</b> MEKINIST	<b>Enzymes hydrolytiques</b> (par exemple les carboxylestérases), CYP3A4, P-gp	Inhibition transitoire des substrats du BCRP au niveau intestinal, qui peut être minimisée par la prise à un intervalle de 2h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600</li> <li>• Cancer bronchique non à petites cellules porteur d'une mutation BRAF V600</li> </ul>
<b>Inhibiteurs des protéines kinases BRAF</b>	<b>Dabrafénib</b> TAFINLAR	<b>CYP2C8, CYP3A4, P-gp, BCRP</b>	Inducteur <i>in vitro</i> du CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et de transporteurs UGT, P-gp, MRP-2. Inhibiteur suicide <i>in vitro</i> du cytochrome CYP3A4 → inhibition transitoire du CYP3A4 peut être observée dans les premiers jours de TTT Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP2B6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600</li> <li>• Cancer bronchique non à petites cellules porteur d'une mutation BRAF V600</li> </ul>

			Dabrafénib et métabolites : Inhibiteur <i>in vitro</i> de OAT1, OAT3, OCT2 → risque minime par rapport à l'exposition clinique Inhibiteur <i>in vitro</i> de OATP1B1, OATP1B3, BCRP → peu probable que l'augmentation de Cmax ait un impact clinique	
	<b>Vémurafénib</b> ♥ ZELBORAF	<b>CYP3A4</b> , P-gp, BCRP	Inducteur du CYP3A4, inducteur faible <i>in vitro</i> du CYP2B6 Inhibiteur modéré du CYP1A2 et CYP2C9 Inhibiteur modéré <i>in vitro</i> du CYP2C8 Inhibiteur du P-gp et inhibiteur <i>in vitro</i> du BCRP	• Mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600
<b>Inhibiteurs des protéines kinases CDK</b>	<b>Palbociclib</b> IBRANCE	<b>CYP3A</b> , enzyme sulfotransférase SUL2A1	Inhibiteur faible <i>in vivo</i> temps –dépendant de CYP3A Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp, BCRP, OCT1 Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP	Cancer du sein
	<b>Abémaciclib</b> VERZENIOS	<b>CYP3A4</b>	Inhibiteur de OCT2, MATE1, MATE2-K Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp, BCRP	Cancer du sein
<b>Inhibiteurs des tyrosines kinases</b>	<b>Axitinib</b> INLYTA	<b>CYP3A4/5</b> , CYP1A2, CYP2C19 et UGT1A1	Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP1A2	• Cancer du rein après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine
	<b>Bosutinib</b> ♥ BOSULIF	<b>CYP3A4</b>	Inhibiteur <i>in vitro</i> de BCRP au niveau intestinal, OCT1 Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2	• Leucémie myéloïde chronique (LMC)
	<b>Cabozantinib</b> ♥ CABOMETYX	<b>CYP3A4</b> , MRP2, CYP2C9	Inhibiteur de la P-gp	• Carcinome à cellules rénales (CCR) • Carcinome hépatocellulaire (CHC)
	<b>Céritinib</b> ♥ ZYKADIA	<b>CYP3A</b> , P-gp	<b>Inhibiteur puissant du CYP3A4</b> , inhibiteur faible de CYP2C9 Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP2A6 et CYP2E1 Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp et BCRP au niveau intestinal	• Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif)
	<b>Crizotinib</b> ♥ XALKORI	<b>CYP3A4/5</b>	Inhibiteur modéré du CYP3A Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP2B6, P-gp intestinale, OCT1 et OCT2	• Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)



			Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de UGT1A1, UGT2B7 « Des études <i>in vitro</i> sur hépatocytes humains ont montré que le crizotinib pouvait être un inducteur des enzymes régulées par le récepteur constitutif de l'androstane (par ex : CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, UGT1A1). Cependant aucune induction <i>in vivo</i> n'a été observée. » → DONC PRUDENCE	
<b>Dasatinib</b> ♡ SPRYCEL	<b>CYP3A4</b>		« L'utilisation concomitante du dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 peut augmenter l'exposition au substrat du CYP3A4. » « Les données <i>in vitro</i> montrent un risque potentiel d'interaction avec les substrats du CYP2C8, telles les glitazones »	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie myéloïde chronique (LMC)</li> <li>• Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)</li> </ul>
<b>Erlotinib</b> TARCEVA	<b>CYP3A4</b> , CYP1A2, P-gp		Inhibiteur puissant <i>in vitro</i> du CYP1A1 et de l'UGT1A1 Inhibiteur modéré <i>in vitro</i> de CYP3A4, CYP2C8 → mais pas de conséquence lors d'une étude clinique donc interaction improbable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)</li> <li>• Cancer du pancréas</li> </ul>
<b>Géfitinib</b> IRESSA	<b>CYP3A4</b> , CYP2D6, P-gp		Inhibiteur modéré <i>in vitro</i> de CYP2D6 Inhibiteur <i>in vitro</i> de BCRP → mais signification clinique inconnue	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)</li> </ul>
<b>Ibrutinib</b> IMBRUVICA	<b>CYP3A4</b> , OCT2		Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp, BCRP Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 intestinal (mais pas hépatique) Inducteur faible <i>in vitro</i> de CYP2B6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome à cellules du manteau (LCM)</li> <li>• Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</li> <li>• Macroglobulinémie de Waldenström</li> </ul>
<b>Imatinib</b> GLIVEC	<b>CYP3A4</b>		Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5 Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP2C8 → mais valeur de Ki supérieure aux taux plasmatiques d'Imatinib prévisibles chez les patients donc aucune interaction n'est attendue	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie myéloïde chronique (LMC)</li> <li>• Leucémie aiguë lymphoïde (LAL)</li> <li>• Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs</li> <li>• Leucémie chronique à éosinophiles</li> <li>• Tumeurs stromales gastro-intestinales</li> <li>• Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand)</li> </ul>
<b>Lapatinib</b> ♡ TYVERB	<b>CYP3A4/5</b> , CYP2C8, CYP2C19, P-gp, BCRP		Inhibiteur du CYP3A4, CYP2C8, P-gp, BCRP, OATP1B1	Cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2

<b>Lenvatinib</b> ♥ LENVIMA	CYP3A4 → Pas la voie majeure de métabolisation <i>in vivo</i> , donc les inducteurs et inhibiteurs de CYP3A4 ont un effet minime P-gp, BCRP	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle)</li> <li>• Carcinome hépatocellulaire (CHC)</li> </ul>
<b>Nilotinib</b> ♥ TASIGNA	<b>CYP3A4</b> , CYP2C8, P-gp	Inhibiteur <i>in vivo</i> modéré du CYP3A4, Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP2C8, (CYP2C9 mais Ki faible), CYP2D6 et de l'UGT1A1	Leucémie myéloïde chronique (LMC)
<b>Osimertinib</b> ♥ TAGRISSO	<b>CYP3A4/5</b> , P-gp, BCRP	Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP3A4/5, P-gp, BCRP Inhibiteur possible de UGT1A1 intestinal mais impact clinique inconnu	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)
<b>Pazopanib</b> ♥ VOTRIENT	<b>CYP3A4</b> , CYP1A2, CYP2C8, P-gp, BCRP	Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP3A4, 2B6, 2C8, 2D6 et 2E1 Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp, BCRP, OATP1B1, UGT1A1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinome des cellules rénales (CCR)</li> <li>• Sarcome des tissus mous</li> </ul>
<b>Ponatinib</b> ICLUSIG	<b>CYP3A4</b>	Inhibiteur <i>in vitro</i> de la P-gp, BCRP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie myéloïde chronique (LMC)</li> <li>• Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)</li> </ul>
<b>Régorafénib</b> STIVARGA	<b>CYP3A4</b> , UGT1A9 <u>Métabolite M-2</u> : substrat faible de P-gp, substrat de CYP3A4, UGT1A9 <u>Métabolite M-5</u> : substrat faible de P-gp et BCRP	Régorafénib : inhibiteur de CYP2B6, BCRP, UGT1A1, UGT1A9 Métabolite M-2 : inhibiteur de UGT1A1, UGT1A9 Métabolite M-5 : inhibiteur de UGT1A1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer colorectal</li> <li>• Tumeurs stromales gastro-intestinales</li> <li>• Carcinome hépatocellulaire (CHC)</li> </ul>
<b>Ruxolitinib</b> JAKAVI	<b>CYP3A4</b> , CYP2C9	Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp, BCRP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myélofibrose</li> <li>• Maladie de Vaquez (Polyglobulie vraie)</li> </ul>
<b>Sorafénib</b> ♥ NEXAVAR	<b>CYP3A4</b> , UGT1A9	Inhibiteur <i>in vitro</i> CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9 (mais sûrement pas d'inhibition cliniquement significative de CYP2B6 et CYP2C8, à la dose recommandée de 400 mg 2x/j) Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp, UGT1A1 et UGT1A9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinome hépatocellulaire (CHC)</li> <li>• Carcinome rénal</li> <li>• Carcinome thyroïdien différencié</li> </ul>
<b>Sunitinib</b> ♥ SUTENT	<b>CYP3A4</b> , BCRP	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur stromale gastro-intestinale</li> <li>• Cancer du rein métastatique</li> <li>• Tumeurs neuroendocrines du pancréas</li> </ul>

	<b>Vandétanib</b> ♥ CAPRELSA	<b>CYP3A4</b>	Inhibiteur de P-gp, OCT2	Cancer médullaire de la thyroïde
	<b>Midostaurine</b> ♥ RYDAPT	<b>CYP3A4</b>	Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp, BCRP, OATP1B1 et la BSEP Inducteur <i>in vitro</i> de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, et CYP3A4/5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie aiguë myéloïde (LAM)</li> <li>• Mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM), ou une leucémie à mastocytes (LM)</li> </ul>
	<b>Temsirolimus</b> TORISEL	<b>P-gp</b> Sirolimus, principal métabolite, substrat de CYP3A et de P-gp → Temsirolimus à éviter avec inducteurs et inhibiteurs puissants de CYP3A4 et à utiliser avec prudence avec inhibiteurs modérés de CYP3A4 si dose à 25 mg (si > à 25 mg, à éviter aussi)	Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP3A4/5 (à la dose de 175mg) Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp	Carcinome rénal Lymphome des cellules du manteau

♥ Allongement de l'intervalle QT

♡ Potentiel allongement de l'intervalle QT

■ : Non disponible en ville

En bleu : Non disponible par VO

P-gp = *Permeability-Glycoprotein*

BCRP = *Breast Cancer Resistance Protein*

BSEP = *Bile Salt Export Pump*

OAT = *Organic Anion Transporter*

OATP = *Organic Anion Transporting Polypeptide*

OCT = *Organic Cation Transporter*

MATE = *Multi-Antimicrobial Extrusion Protein*

UGT = *Uridine diphosphate-GlucuronosylTransférase*

## AUTRES ANTINEOPLASIQUES

CLASSE	MOLECULE	SUBSTRAT/METABOLISME	INDUCTEUR/INHIBITEUR	INDICATION
Agents différenciateurs	<b>Trétinoïde</b> VESANOID	« Métabolisé au niveau hépatique par le système enzymatique P450 »	-	Leucémie aiguë promyélocytaire (LAP)
	<b>Bexarotène</b> TARGRETIN	CYP3A4	<b>Inducteur du CYP3A4</b> → « L'administration répétée du bexarotène pourrait entraîner une auto-induction de son propre métabolisme et, surtout à des doses supérieures à 300 mg/m <sup>2</sup> /jour, et réduire les concentrations plasmatiques d'autres substances métabolisées par le CYP3A4, tel que le tamoxifène. »	Lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT)
Anti-angiogène	<b>Lénalidomide</b> ♥ REVLIMID	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myélome multiple</li> <li>• Syndrome myélodysplasique</li> <li>• Lymphome à cellules du manteau</li> </ul>
	<b>Pomalidomide</b> IMNOVID	CYP1A2, CYP3A4/5, P-gp	-	Myélome multiple
	<b>Thalidomide</b> THALIDOMIDE CELGENE	-	-	Myélome multiple
	<b>Arsenic trioxyde</b> ♥ TRISENOX	-	-	Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA)
Inhibiteur de l'angiogénèse	<b>Aflibercept</b> ZALTRAP	-	-	Cancer colorectal métastatique (CCRM)
Inhibiteur de l'histone désacétylase	<b>Panobinostat</b> ♥ FARYDAK	CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, P-gp	Inhibiteur de CYP2D6	Myélome multiple
Inhibiteur de la voie Hedgehog	<b>Vismodégib</b> ERIVEDGE	CYP2C9 mais pas cliniquement significatif	Inhibiteur <i>in vitro</i> de UGT2B7, BCRP, OATP1B1	Carcinome basocellulaire
Inhibiteur du protéasome	<b>Ixazomib</b> NINLARO	• A des concentrations cliniquement significatives → substrat d'aucun CYP	-	Myélome multiple

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• A des concentrations supérieures → CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C19, 2C9</li> <li>• Substrat faible de P-gp</li> </ul>		
<b>Inhibiteurs des enzymes PARP</b>	<b>Olaparib</b> LYNPARZA	<b>CYP3A4/5</b> , P-gp (mais pas cliniquement significatif)	Inhibiteur faible <i>in vivo</i> de CYP3A4 Inducteur <i>in vitro</i> de CYP1A2, 2B6, 3A4, CYP2C9, du CYP2C19 et de la P-gp Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp, BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 et du MATE2K	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif</li> <li>• Cancer du sein</li> </ul>
<b>Inhibiteur des protéines BCL-2</b>	<b>Vénétoclax</b> VENCLYXTO	CYP3A4, P-gp, BCRP	Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1 Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp, BCRP, OATP1B1	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
	<b>Mitotane</b> LYSODREN	-	« Effet inducteur sur le système CYP 450 » : Ca a été démontré seulement sur CYP3A4 → Prudence lors d'administrations de substrat de CYP 450	Carcinome corticosurrénalien

♥ Allongement de l'intervalle QT

♡ Potentiel allongement de l'intervalle QT

: Non disponible en ville

**En bleu** : Non disponible par VO

P-gp = *Permeability-Glycoprotein*

BCRP = *Breast Cancer Resistance Protein*

BSEP = *Bile Salt Export Pump*

OAT = *Organic Anion Transporter*

OATP = *Organic Anion Transporting Polypeptide*

OCT = *Organic Cation Transporter*

MATE = *Multi-Antimicrobial Extrusion Protein*

UGT = *Uridine diphosphate-GlucuronosylTransférase*

## ANTI-HORMONES ET APPARENTES

CLASSE	MOLECULE	SUBSTRAT/METABOLISME	INDUCTEUR/INHIBITEUR	INDICATION
Antagoniste de la GnRH	Dégarélix ♡ FIRMAGON	-	-	Cancer de la prostate avancé, hormonodépendant
Anti – androgènes	Abiratérone ♡ ZYTIGA	CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibiteur de CYP2D6 et de CYP2C8</li> <li>Métabolites principaux = sulfate d'abirétone et sulfate de N-oxyde-abirétone = inhibiteurs <i>in vitro</i> de OATP1B1</li> </ul> <p>Non recommandé avec le spirinolactone → Le spirinolactone se lie aux récepteurs des androgènes et peut augmenter le taux d'antigène prostatique spécifique (PSA).</p>	Cancer de la prostate métastatique hormono-sensible ou résistant à la castration
	Bicalutamide ♡ CASODEX (Réf.), ORMANDYL	-	<p>L'énantiomère (R) = inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP3A4 et, à un degré moindre, de CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6</p> <p>L'énantiomère (S) est éliminé beaucoup plus rapidement que l'énantiomère (R) dont la demi-vie plasmatique d'élimination de ≈ 1 semaine. Au plateau plasmatique de concentration, la forme (R) représente 99% des 2 énantiomères circulants.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale</li> <li>Cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie</li> </ul>
	Cyprotérone ANDROCUR	Aucune précision mais molécule métabolisée par métabolisme hépatique (CYP3A ?) → <u>Associations déconseillées</u> : Millepertuis (↘ de l'efficacité), Ulipristal (contraception d'urgence ; antagonisme des effets), Pérampantel > 12mg/j → <u>Précautions d'emploi</u> : inducteurs enzymatiques, inhibiteur de protéase boosté par ritonavir,	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques)</li> <li>Traitement palliatif antiandrogénique du cancer de la prostate</li> </ul>

		bonsentan (↘ de l'efficacité par ↗ du métabolisme)		
	<b>Enzalutamide</b> ♡ XTANDI	<b>CYP2C8, CYP3A4/5</b> N-desméthyl enzalutamide = métabolite actif = substrat de carboxylestérase 1	<b>Inducteur puissant du CYP3A4, inducteur modéré CYP2C9, CYP2C19,</b> Inducteur <i>in vitro</i> de CYP2B6, P-gp, UGT1A1, MRP2, BCRP, OATP1B1 Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp, MRP2, BCRP, OAT3, OCT1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque</li> <li>• CPRC métastatique chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement</li> <li>• CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel</li> </ul>
	<b>Flutamide</b> FLUTAMIDE TEVA	<b>Arrêt de la commercialisation</b>		
	<b>Nilutamide</b> ♡ ANANDRON	-	« Le nilutamide, en agissant peut-être sur certains mécanismes enzymatiques microsomaux, peut réduire le métabolisme hépatique de certaines substances telles que : antivitamines K, phénytoïne, propranolol, chlordiazépoxyde, diazépam et théophylline, dont l'élimination peut ainsi être retardée et les taux sanguins augmentés. La posologie de ces médicaments, ou d'autres ayant un métabolisme semblable, peut nécessiter un ajustement lorsqu'ils sont coadministrés avec le nilutamide.»	Cancer de la prostate métastasé en coprescription avec la castration chirurgicale ou chimique
<b>Anti - œstrogènes</b>	<b>Fluvestrant</b> FASLODEX	-	-	Cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux
	<b>Tamoxifène</b> NOLVADEX	<b>CYP3A4, CYP2D6</b>	-	Cancer du sein
	<b>Torémifène</b> ♡ FARESTON	<b>CYP3A</b>	-	Cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux
<b>Inhibiteurs de l'aromatase</b>	<b>Anastrozole</b> ARIMIDEX	-	Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP1A2, 2C8/9, 3A4 → <b>MAIS au niveau clinique, peu probable</b> que l'anastrozole associé à d'autres	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée</li> </ul>

			médicaments entraîne des IM cliniquement significatives ayant pour origine les cytochromes CYP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée</li> </ul>
	<b>Exemestane</b> AROMASINE	CYP3A4, aldocétoréductase	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées</li> <li>• Cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée</li> </ul>
	<b>Létrozole</b> FEMARA	CYP3A4, CYP2A6	Le tamoxifène, les autres antiestrogènes ou les traitements contenant des estrogènes peuvent diminuer l'action pharmacologique du létrozole. Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP2A6, inhibiteur <i>in vitro</i> modéré CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs</li> <li>• Cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée</li> </ul>

♥ Allongement de l'intervalle QT

♡ Potentiel allongement de l'intervalle QT

 : Non disponible en ville

En bleu : Non disponible par VO

P-gp = *Permeability-Glycoprotein*

BCRP = *Breast Cancer Resistance Protein*

BSEP = *Bile Salt Export Pump*

OAT = *Organic Anion Transporter*

OATP = *Organic Anion Transporting Polypeptide*

OCT = *Organic Cation Transporter*

MATE = *Multi-Antimicrobial Extrusion Protein*

UGT = *Uridine diphosphate-GlucuronosylTransférase*



## HORMONES ET APPARENTES

CLASSE	MOLECULE	SUBSTRAT/METABOLISME	INDUCTEUR/INHIBITEUR	INDICATION
	<b>Buséreliné</b> BIGONIST, SUPREFACT	<i>Arrêt de la commercialisation</i>		
	<b>Goséreliné</b> ♡ ZOLADEX	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer de la prostate métastasé</li> <li>• Cancer de la prostate localement avancé</li> <li>• Cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme préménopausée</li> </ul>
	<b>Leuproréline</b> ♡ ELIGARD, ENANTONE	-	-	Cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé
	<b>Triptoréline</b> ♡ DECAPEPTYL, GONAPEPTYL	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique</li> <li>• Endométriose à localisation génitale et extragénitale</li> <li>• Puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon)</li> </ul>
Analogues de la somatostatine	<b>Lanréotide</b> SOMATULINE	-	« Selon des données limitées de la littérature, les analogues de la somatostatine peuvent diminuer la clairance métabolique des produits métabolisés par le système enzymatique cytochrome P450, ce qui pourrait être lié à la suppression de l'hormone de croissance. Cet effet ne pouvant être exclu avec le lanréotide/octréotide, <b>les médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique (ex : quinidine) doivent être utilisés avec prudence.</b> »	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acromégalie lorsque les taux circulants d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 ne sont pas normalisés</li> <li>• Tumeurs carcinoïdes</li> <li>• Adénomes thyroïdiens primitifs</li> <li>• Tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéro-pancréatiques non résécables de l'adulte</li> </ul>
	<b>Octréotide</b> SANDOSTATINE, SIROCTID	-		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrôle des symptômes et diminution des taux circulants d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 chez les patients acromégales mal contrôlés</li> <li>• Soulagement des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles</li> <li>• Prévention des complications de la chirurgie pancréatique</li> <li>• Adénomes thyroïdiens</li> </ul>

<b>Estrogènes, DISTILBENE</b>	Association déconseillée avec les inducteurs enzymatiques (sans précisions) : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine), rifabutine, rifampicine, griséofulvine.	-	Cancer de la prostate
<b>Progestatifs, MEGACE, DEPO-PRODASONE</b>	-	-	Cancer du sein

## Annexe 3 : Fiche de soumission de cas patient pour la RCP ONCOVIH

RCP nationale ONCOVIH [www.cancervih.org](http://www.cancervih.org)



Patient	
Sexe	Choisir
Pays de résidence	<input type="checkbox"/> France <input type="checkbox"/> Autre
Département de domicile	
Mois et année de naissance	mois-xxxx
Pays de naissance	
Numéro de la fiche	FR-
Taille (m)	
Poids (kg)	
IMC (calcul automatique)	#DIV/0!
Centre de prise en charge VIH	
Etablissement	
Service	
Médecin(s) référent(s) VIH	
Téléphone	
Mail	
Médecin traitant	
Centre de prise en charge Cancer	
Etablissement	
Service	
Médecin(s) référent(s) cancer	
Téléphone	
Mail	
Adresse médecin traitant	
Motif de la RCP	
<input type="checkbox"/> Avis thérapeutique VIH	
<input type="checkbox"/> Avis thérapeutique oncologie	
<input type="checkbox"/> RCP de recours	
Capacité de vie (OMS)	
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV	
Addictions	
Tabac	<input type="checkbox"/> Fumeur actif ou sevré < 1 an <input type="checkbox"/> Non fumeur
Toxicomanie	<input type="checkbox"/> Active précisez
Alcool	Choisir
Comorbidités / Co-infections	
ClCr (mL/min MDRD)	
Co-infection VHB	<input type="checkbox"/> AgHBs+ <input type="checkbox"/> AgHBs- <input type="checkbox"/> AchBs isolé <input type="checkbox"/> AchBc isolé
Co-infection VHC	Choisir
Sérologie CMV	Choisir
Sérologie toxoplasmose	Choisir
Cancers	
ATCD personnels de cancer	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez
Date du diagnostic cancer	xx-mois-xx Siège de la tumeur primaire CIM10
Contexte de découverte	<input type="checkbox"/> Dépistage <input type="checkbox"/> Manifestation clinique <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Autres précisez Autres localisations
Type de cancer	Choisir Si autre, précisez Classification T... N... M... <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
Phase de la maladie	<input type="checkbox"/> Phase initiale <input type="checkbox"/> Rechute Statut thérapeutique Choisir
Histologie (anapath. / biologie moléculaire / PDL1)	Date du début du traitement onco xx-mois-xx
Type de chirurgie	Chirurgie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date de la chirurgie xx-mois-xx

**Fournir la liste des traitements antérieurs pour le cancer**

VIH			
Année diagnostic VIH	xxxx	Date du 1er traitement ARV	xx-mois-xx
Nadir des CD4 (/mm <sup>3</sup> )		HLA B5701	Choisir
CD4 actuels (/mm <sup>3</sup> )		CV VIH actuelle (cp/mL)	
Ratio CD4/CD8		Durée de suppression virologique	
Allergie aux sulfamides	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<b>Fournir la liste des traitements ARV et des génotypes antérieurs</b>			
Traitement ARV en cours	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, depuis	xx-mois-xx
NRTI		NNRTI	
<input type="checkbox"/> Viread® (TDF) Ténofovir	<input type="checkbox"/> Truvada® (FTC + TDF)	<input type="checkbox"/> Viramune® (NVP) Nevirapine	<input type="checkbox"/> Pifeltro® (DOR) Doravirine
<input type="checkbox"/> Ziagen® (ABC) Abacavir	<input type="checkbox"/> Kivexa® (ABC + 3TC)	<input type="checkbox"/> Sustiva® (EFV) Efavirenz	<input type="checkbox"/> Intelence® (ETR) Etravirine
<input type="checkbox"/> Epivir® (3TC) Lamivudine	<input type="checkbox"/> Combivir® (AZT + 3TC)	<input type="checkbox"/> Edurant® (RPV) Rilpivirine	
<input type="checkbox"/> Emtriva® (FTC) Emtricitabine			
Inhibiteur de protéase		Inhibiteur d'intégrase	
<input type="checkbox"/> Kaletra® (LPV) Lopinavir	<input type="checkbox"/> Prezista® (DRV) Darunavir	<input type="checkbox"/> Isentress® (RAL) Raltégravir	
<input type="checkbox"/> Reyataz® (ATV) Atazanavir	<input type="checkbox"/> Norvir® (RTV) Ritonavir	<input type="checkbox"/> Tivicay® (DTG) Dolutégravir	
Combinaisons d'ARV			
<input type="checkbox"/> Atripla® (EFV + FTC + TDF)	<input type="checkbox"/> Eviplera® (FTC + RPV + TDF)	<input type="checkbox"/> Triumeq® (3TC + ABC + DTG)	
<input type="checkbox"/> Genvoya® (EVG + TAF + FTC + COBI)	<input type="checkbox"/> Stribild® (TDF + FTC + EVG + COBI)	<input type="checkbox"/> Biktarvy® (TAF + FTC + BCT)	
<input type="checkbox"/> Delstrigo® (DOR + 3TC + TDF)	<input type="checkbox"/> Odefsey® (TAF + FTC + RPV)	<input type="checkbox"/> Dovato® (DTG + 3TC)	<input type="checkbox"/> Juluca® (DTG + RPV)
Autre ARV			
<b>Comédications (pour éventuelles interactions médicamenteuses)</b>			
<b>Commentaires éventuels et questions posées à la RCP</b>			
Recommandations / décisions de la RCP		Date de la RCP	xx-mois-xx
Responsable de la RCP			
Participants à la RCP			
Traitement ARV <input type="checkbox"/> Initié/modifié <input type="checkbox"/> Maintenu à l'identique		Monitoring pharmacologique ARV <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
		<input type="checkbox"/> CV VIH 1/mois	<input type="checkbox"/> CD4 tous les 3 mois
Traitement oncologique <input type="checkbox"/> Aucun <input type="checkbox"/> Maintenu à l'identique <input type="checkbox"/> Initié <input type="checkbox"/> Modifié <input type="checkbox"/> Surveillance <input type="checkbox"/> En attente d'informations		Si AgHBs+	ADN VHB 1/mois
		Si sérologie CMV+	PCR CMV 1/mois et si > 1000 cp/mL : Rovalcyte® 900 mg/jr après contrôle du FO à maintenir jusqu'à la fin du traitement carcinologique
Proposition d'inclusion dans un protocole <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		Prophylaxies à maintenir après le traitement carcinologique jusqu'à un taux de CD4 > 200 ou 15% pendant 6 mois <input type="checkbox"/> Bactrim faible 1/jr <input type="checkbox"/> Bactrim fort 1/jr <input type="checkbox"/> Wellvone 2 x 5 mL en 1 prise <input type="checkbox"/> Valacyclovir 500 2 cp/jr <input type="checkbox"/> Aérosol de pentacarinate	
		Autre	

## Annexe pharmacologique à la fiche RCP ONCOVIH

<b>Motif du changement OU de la surveillance</b>			
<input type="checkbox"/>	Interactions médicamenteuses		
	<input type="checkbox"/>	Interaction PD : toxicité additive rein	
	<input type="checkbox"/>	Interaction PD : toxicité additive coeur	
	<input type="checkbox"/>	Interaction PD : toxicité additive hématologie	
	<input type="checkbox"/>	Interaction PD : autre	
	<input type="checkbox"/>	Interaction PK : toxicité traitement anticancéreux	
	<input type="checkbox"/>	Interaction PK : inefficacité traitement anticancéreux	
	<input type="checkbox"/>	Interaction PK : toxicité traitement ARV	
	<input type="checkbox"/>	Interaction PK : inefficacité traitement ARV	
	<input type="checkbox"/>	Interaction ARV et co-médications	
	<input type="checkbox"/>	Interaction traitement onco et co-médications	
<input type="checkbox"/>	Traitement ARV suboptimal		
<input type="checkbox"/>	Allègement du traitement		
<input type="checkbox"/>	Autre, précisez :		
<b>Si modification pour interaction</b>			
Eventuellement, la ou les co-médication(s) impliquées :			
Molécule(s) du traitement ARV impliquée(s) :			
Molécule(s) du traitement oncologique impliquée(s) :			
Monitoring pharmacologique (STP) proposé pour les ARV :			
<input type="checkbox"/>	Tous les ARV		
<input type="checkbox"/>	Ténofovir + surveillance rénale		
<input type="checkbox"/>	Ripivirine + surveillance cardiaque (ECG)		
<input type="checkbox"/>	ARV spécifique :		

Annexe 4 : Fiches récapitulatives des interactions médicamenteuses potentielles

**INHIBITEURS DE PROTEINES KINASES ET AUTRES THERAPIES CIBLEES**

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2D6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4	CYP1A1	CYP2A6	CYP2E1
Abémaciclib							S			
Axitinib	S					S	S			
Bexarotène*							S			
Bosutinib ♥							S			
Cabozantinib ♥					S		S			
Céritinib ♥					-		S+			
Cobimétinib ♥							S			
Crizotinib ♥*							S +/-			
Dabrafénib*				S			S			
Dasatinib ♥ *							S			
Erlotinib	S			+/-*			S +/- *	+		
Évérolimus							S +/-			
Géfitinib			S +/-				S			
Ibrutinib		-	-	-	-	-	S -			
Idélalisib ↓ Métabolite (GS-563117)							S			
Imatinib				*			S			
Ixazomib *										

S Substrat  
 Inducteur  
 Inhibiteur  
 Inducteur et inhibiteur  
 ♥ Allongement de l'intervalle QT  
 ♥ Potentiel allongement de l'intervalle QT  
S Substrat et inducteur  
S Substrat et inhibiteur  
 Puissance de l'effet inhibiteur/inducteur :  
 + = PUISSANT  
 +/- = MODÉRÉ  
 - = FAIBLE

\* **Beraxotène** : « L'administration répétée du Beraxotène pourrait entraîner une auto-induction de son propre métabolisme et, surtout à des doses supérieures à 300 mg/m<sup>2</sup>/jour, et réduire les concentrations plasmatiques d'autres substances métabolisées par le CYP3A4, tel que le Tamoxifène. »

\* **Crizotinib** : « Des études in vitro sur hépatocytes humains ont montré que le Crizotinib pouvait être un inducteur des enzymes régulées par le récepteur constitutif de l'androstane (par ex : CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, UGT1A1). Cependant aucune induction in vivo n'a été observée. » → DONC PRUDENCE

\* **Dabrafénib** : → inhibition transitoire du CYP3A4 peut être observée dans les premiers jours de TTT. C'est un inhibiteur suicide.

\* **Dasatinib** : « Les données in vitro montrent un risque potentiel d'interaction avec les substrats du CYP2C8, telles les Glitazones ».

\* **Erlotinib** : mais pas de conséquence lors d'une étude clinique donc interaction improbable.

\* **Imatinib** : mais valeur de Ki supérieure aux taux plasmatiques d'Imatinib prévisibles chez les patients donc aucune interaction n'est attendue.

\* **Ixazomib** : Substrat d'aucune CYP à des concentrations cliniquement significatives. Substrat de CYP3A4, CYP1A2 et CYP2B6 à des concentrations supérieures à celles observées cliniquement.

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2D6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4	CYP1A1	CYP2A6	CYP 2E 1
Lapatinib ♡				S		S	S			
Lenvatinib ♡ *							S*			
Midostaurine ♡							S			
Mitotane *							*			
Nilotinib ♡				S	-		S +/-			
Olaparib							S Inhibiteur -			
Osimertinib ♡							S			
Palbociclib							S -			
Panobinostat ♡			S			S	S			
Pazopanib ♡	S			S			S			
Pomalidomide	S						S			
Ponatinib							S			
Régorafénib							S			
Ruxolitinib					S		S			
Sorafénib ♡ *		*		*			S			
Sunitinib ♡							S			
Temsirolimus*							S*			
Tramétinib							S			
Trétinoïde*										
Vandétanib ♡							S			
Vémurafénib ♡	+/-	-		+/-	+/-		S			
Vénétoclax				-	-		S			
Vismodégib ♡*					S*					

\*Lenvatinib : ne représente pas la voie majeure de métabolisation in vivo, donc effet minime des inducteurs et inhibiteurs de CYP3A4.

\* Mitotane : « Effet inducteur sur le système CYP 450 » : démontré seulement sur CYP3A4 → Prudence lors d'administrations de substrat de CYP 450. . En l'absence d'information sur les isoenzymes du cytochrome P450 spécifiquement impliquées, la prudence est recommandée

\* Sorafénib : « pas d'inhibition cliniquement significative de CYP2B6 et CYP2C8, à la dose recommandée de 400 mg 2x/j ». Prudence requise cependant.


\*Temsirolimus : Inhibiteur du CYP 3A4/5 à la dose de 175mg. Sirolimus, principal métabolite, substrat de CYP3A → Temsirolimus à éviter avec inducteurs et inhibiteurs puissants de CYP3A4 et à utiliser avec prudence avec inhibiteurs modérés de CYP3A4 si dose à 25 mg (si > à 25 mg, à éviter aussi)

\* Trétinoïde : « Métabolisé au niveau hépatique par le CYP450 » mais isoformes non identifiées

\* Vismodégib : substrat CYP2C9 mais pas cliniquement significatif in vivo. Prudence requise cependant si inhibiteur puissant.

## Substrats, Inhibiteurs et Inducteurs des Enzymes et Transporteurs Anticancéreux – Inhibiteurs protéines kinases et autres thérapies ciblées

	PGP	BCRP	MRP2	OAT 1	OAT 3	OATP 1	OATP 1B1	OATP 1B1, 1B3	OCT 1	OCT 2	BSEP	MATE 1 MATE 2K
Abémaciclib												
Afatinib $\nearrow$	S +/-	S										
Axitinib												
Bexarotène												
Bosutinib $\heartsuit$		-			-			-		-		
Cabozantinib $\heartsuit$			S									
Céritinib $\heartsuit$	S											
Cobimétinib $\heartsuit$ *	S	+/-						-		-		
Crizotinib $\heartsuit$												
Dabrafénib *	S	S		Dabra + métabolites	Dabra + métabolites					Dabra + métabolites		
Erlotinib	S											
Évérolimus	S +/-											
Géfitinib	S											
Ibrutinib											S	
Idélalisib	S	S										
Ixazomib	S - *											

	Substrat
	Inducteur
	Inhibiteur
	Inducteur et Inhibiteur
$\heartsuit$	Allongement de l'intervalle QT
$\heartsuit$	Potentiel allongement de l'intervalle QT
	Substrat et inducteur
	Substrat et Inhibiteur
Puissance de l'effet inhibiteur/inducteur :	
+	= PUISSANT
+/-	= MODÉRÉ
-	= FAIBLE

$\nearrow$  Il est recommandé d'administrer les puissants inhibiteurs de la P-gp à un intervalle de 6 à 12h.

\***Dabrafénib** : Dabrafénib et métabolites : Inhibiteur *in vitro* de OAT1, OAT3, OCT2 → risque minime par rapport à l'exposition clinique.

Inhibiteur *in vitro* de OATP1B1, OATP1B3, BCRP → peu probable que l'augmentation de C<sub>max</sub> ait un impact clinique.

\***Ixazomib** : Substrat d'aucune CYP à des concentrations cliniquement significatives. Substrat de CYP3A4, CYP1A2 et CYP2B6 à des concentrations supérieures à celles observées cliniquement.

\***Cobimétinib** : n'allonge pas le QT mais en association avec le vémurafénib qui l'allonge donc prudence



Substrats, Inhibiteurs et Inducteurs des Enzymes et Transporteurs Anticancéreux – Inhibiteurs protéines kinases et autres thérapies ciblées

	PGP	BCRP	MRP2	OAT 1	OAT 3	OATP 1	OATP 1 B1	OATP 1B1, 1B3	OCT 1	OCT 2	BSEP	MATE 1 MATE2K
Lapatinib ♡	S	S										
Lenvatinib ♡	S	S										
Midostaurine ♡												
Nilotinib ♡	S											
Olaparib	S											
Osimertinib ♡	S	S										
Palbociclib				-	-			-		-	-	
Panobinostat ♡	S											
Pazopanib ♡	S	S										
Pomalidomide	S											
Ponatinib												
Régorafénib												
Métabolites M-2, M-5	S -	S -										
Ruxolitinib												
Sorafénib ♡												
Sunitinib ♡		S										
Temsirolimus	S											
Tramétinib	S	*										
Vandétanib ♡												
Vémurafénib	S	S										
Vénétoclax	S	S										
Vismodégib												

\***Tramétinib** : Inhibition transitoire des substrats du BCRP au niveau intestinal, qui peut être minimisée par la prise à un intervalle de 2h.

Substrats, Inhibiteurs et Inducteurs des Enzymes et Transporteurs Anticancéreux – Inhibiteurs protéines kinases et autres thérapies ciblées

	UGT	UGT 1A1	UGT 1A4	UGT 1A9	UGT 2B7	Aldéhyde Oxydase	Enzymes sulfo-transférase SULT 2A1	Enzymes hydrolytiques (Carboxyl estérases)
<b>Axitinib</b>		S						
<b>Cobimétinib</b> ♡ *					S			
<b>Crizotinib</b> ♥ *		-			-			
<b>Dabrafénib</b>								
<b>Erlotinib</b>		+						
<b>Idélalisib</b>			S			S		
<b>Nilotinib</b> ♥								
<b>Osimertinib</b> ♡		Possible mais impact inconnu						
<b>Palbociclib</b>							S	
<b>Pazopanib</b> ♡								
<b>Régorafénib</b>				S				
<b>R + métabolites</b>				S				
<b>Sorafénib</b> ♡				S				
<b>Tramétinib</b>								S
<b>Vénétoclax</b>		-						
<b>Vismodégib</b>								

S Substrat  
 Inducteur  
 Inhibiteur  
 Inducteur et inhibiteur  
 ♥ Allongement de l'intervalle QT  
 ♡ Potentiel allongement de l'intervalle QT  
S Substrat et inducteur  
S Substrat et Inhibiteur  
 Puissance de l'effet inhibiteur/inducteur :  
 + = PUISSANT  
 +/- = MODÉRÉ  
 - = FAIBLE

\***Cobimétinib** : n'allonge pas le QT mais en association avec le vémurafénib qui l'allonge donc prudence.

\***Crizotinib** : « Des études in vitro sur hépatocytes humains ont montré que le crizotinib pouvait être un inducteur des enzymes régulées par le récepteur constitutif de l'androstane (par ex : CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, UGT1A1). Cependant aucune induction in vivo n'a été observée. » → DONC PRUDENCE.

ANTICORPS MONOCLONAUX IMMUNISES CYTOTOXIQUES\*

DCI	CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 2B6	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4/5
Brentuximab <b>védotine</b>							<b>S possible</b>	<b>S</b>
Gemtuzumab <b>ozogamicine</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
Trastuzumab <b>emtansine</b>								<b>S</b>

DCI	PGP	BCRP	UGT 1A1	UGT 1A4	UGT 1A6	UGT 1A9	UGT 2B7	BSEP	TRANSPORTEURS
Brentuximab <b>védotine</b>	<b>S</b>								
Gemtuzumab <b>ozogamicin</b>	<b>S -</b>	-	-	-	-	-	-	-	- <i>in vitro :</i> MRP2, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP 1B1, OATP 1B3
Inotuzumab <b>ozogamicine</b> ♥	<b>S</b>								
Trastuzumab <b>emtansine</b>	<b>S</b>								

- S Substrat
- Inducteur
- Inhibiteur
- Inducteur et Inhibiteur
- ♥ Allongement de l'intervalle QT
- ♡ Potentiel allongement de l'intervalle QT
- S Substrat et inducteur
- S Substrat et Inhibiteur
- Puissance de l'effet inhibiteur/inducteur :
- + = PUISSANT
- +/- = MODÉRÉ
- = FAIBLE

\* Effet de la toxine conjuguée associée à l'anticorps, en « gras » dans la DCI

## HORMONOTHERAPIE

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2D6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4	CYP1A1	CYP2A6	CYP2E1
Abiratérone ♡							S			
Anastrozole *										
Bicalutamide ♡										
Cyprotérone *										
Enzalutamide ♡				S	+/-	+/-	S+			
Exemestane							S			
Lanréotide*										
Létrozole*						+/-	S		S	
Nilutamide ♡ *										
Octréotide*										
Tamoxifène			S				S			
Torémifène ♡							S			

S Substrat  
  Inducteur  
  Inhibiteur  
  Inducteur et Inhibiteur  
♡ Allongement de l'intervalle QT  
♡ Potentiel allongement de l'intervalle QT  
S Substrat et inducteur  
S Substrat et Inhibiteur  
 Puissance de l'effet inhibiteur/inducteur :  
 + = PUISSANT  
 +/- = MODÉRÉ  
 - = FAIBLE

\***Anastrozole** : Inhibiteur *in vitro* de CYP1A2, 2C8/9, 3A4 → MAIS au niveau clinique, peu probable que l'anastrozole associé à d'autres médicaments entraîne des IM cliniquement significatives ayant pour origine les cytochromes CYP.

\***Cyprotérone** : Aucune précision mais molécule métabolisée par métabolisme hépatique (CYP3A ?)

\***Lanréotide** : Les analogues de la somatostatine pourraient diminuer la clairance métabolique des produits métabolisés par le système enzymatique cytochrome P450 → les médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique (ex : quinidine) doivent être utilisés avec prudence.

\***Létrozole** : Le tamoxifène, les autres antiestrogènes ou les traitements contenant des estrogènes peuvent diminuer l'action pharmacologique du létrozole

\***Octréotide** : Les analogues de la somatostatine pourraient diminuer la clairance métabolique des produits métabolisés par le système enzymatique cytochrome P450 → les médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique (ex : quinidine) doivent être utilisés avec prudence.

\***Nilutamide** : Le nilutamide, en agissant peut-être sur certains mécanismes enzymatiques microsomaux, peut réduire le métabolisme hépatique de certaines substances telles que : anti vitamines K, phénytoïne, propranolol, chlordiazépoxide, diazépam et théophylline, dont l'élimination peut ainsi être retardée et les taux sanguins augmentés.

	PGP	BCRP	MRP2	OAT 1	OAT 3	OATP 1	OATP 1B1	OATP 1B1, 1B3	OCT 1	OCT 2	BSEP	MATE 1 MATE 2K
Abiratérone <sup>♡</sup>												
Enzalutamide <sup>♡</sup>												

	UGT	UGT 1A1	UGT 1A4	UGT 1A9	UGT 2B7	Aldéhyde Oxydase	Aldocéto réductase	Enzymes hydrolytiques (Carboxyl estérases 1 )
Anastrozole								
Enzalutamide <sup>♡</sup>								Métabolite
Exemestane							S	

## Annexe 5 : Difficulté à avaler et solutions possibles concernant les ARV

### Antiretroviral Formulations for Swallowing Difficulties

Revised December 2018.

Page 1 of 4

For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution.

ARVs	Trade Name	Tablets/Capsules	Oral Solution or Powder or Other
Abacavir	Ziagen	Tablets can be crushed and added to a small amount of semi-solid food or liquid and taken immediately.	<b>Oral Solution</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosing is the same for oral solution and tablets.</li> </ul>
Abacavir + Lamivudine	Kivexa Epzicom	Tablets should not be crushed as separate abacavir and lamivudine solutions are available. [EACS Guidelines, version 9.1, 2018]	
Abacavir + Lamivudine + Zidovudine	Trizivir	Tablets should not be crushed as abacavir, lamivudine and zidovudine solutions are available. [EACS Guidelines, version 9.1, 2018]	
Atazanavir	Reyataz	Capsules should be swallowed whole. Do not open the capsules.	<b>Oral Powder</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>It is preferable to mix with food such as apple sauce or yogurt, however, it can be mixed with milk, infant formula, or water for infants who can drink from a cup, or mixed with infant formula and given using an oral dosing syringe to young infants (&lt;6 months) who cannot eat solid food or drink from a cup. Using an infant bottle is not recommended as the full dose may not be delivered.</li> </ul>
Atazanavir + Cobicistat	Evotaz	Tablets should be swallowed whole and must not be chewed, broken, cut or crushed.	
Bictegravir + Emtricitabine + Tenofovir alafenamide	Biktarvy	Tablets should be swallowed whole and should not be chewed, crushed or split	
Cobicistat	Tybost	Tablets should not be chewed or crushed.	
Darunavir	Prezista	Tablets can be crushed and added to a small amount of semi-solid food or liquid and taken immediately. [EACS Guidelines, version 9.1, 2018]	<b>Oral Solution</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosing is the same for oral suspension and tablets.</li> </ul>
Darunavir + Cobicistat	Prezcobix Rezolsta	Tablets should be swallowed whole to ensure administration of the entire dose of both darunavir and cobicistat. Crushing of tablets is not recommended in the product information. However based on data with a fixed-dose tablet containing DRV/c/FTC/TAF (Symtuza), crushing of tablets does not impact significantly DRV/c pharmacokinetics. [Brown K, et al, EACS 2017, abstract PS 8/3]	
Darunavir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir alafenamide	Symtuza	Tablets should not be crushed. For patients who are unable to swallow the whole tablet, Symtuza tablets may be split into two pieces using a tablet-cutter, and the entire dose should be consumed immediately after splitting. Crushing Symtuza tablets had no significant effect on darunavir, cobicistat or emtricitabine. TAF bioavailability reduced by 20% but this is unlikely to be clinically significant. [Brown K, et al, EACS 2017, abstract PS 8/3]	
Didanosine	Videx Videx-EC	Capsules (gastro-resistant, delayed-release) should be taken intact.	<b>Powder for Oral Solution</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Must be first reconstituted in water and then an antacid added.</li> </ul>
Dolutegravir	Tivicay	Tablets can be split or crushed and added to a small amount of semi-solid food or liquid and taken immediately. [EACS Guidelines, version 9.1, 2018]	
Dolutegravir + Rilpivirine	Juluca	Tablets should be swallowed whole and should not be chewed, crushed or split	
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudine	Triumeq	Tablets can be split or crushed and added to a small amount of semi-solid food or liquid and taken immediately. Administration of crushed tablets suspended in water increased dolutegravir AUC by 26%, but had no significant effect on abacavir or lamivudine. Administration of crushed tablets with enteral nutrition decreased abacavir Cmax by 17%, but had no significant effect on dolutegravir or lamivudine. [Roskam-Kwint M, et al, J Antimicrob Chemother, 2018, 73(9):2430-2434.]	

# Antiretroviral Formulations for Swallowing Difficulties

Revised December 2018.

Page 2 of 4

For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution.

ARVs	Trade Name	Tablets/Capsules	Oral Solution or Powder or Other
Doravirine	Pifeltro	Tablets must be swallowed whole.	
Doravirine + Lamivudine + Tenofovir-DF	Delstrigo	Tablets must be swallowed whole.	
Efavirenz	Sustiva Stocrin	Tablets may be divided for ease of swallowing. Capsules can be opened and the contents administered with a small amount of food using the capsule sprinkle method of administration.	
Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir-DF	Atripla	Tablets should be swallowed whole with water.	
Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir alafenamide	Genvoya	Tablets should not be chewed, crushed, or split. Crushing of tablets is not recommended in the product information. However based on data with fixed-dose combination tablets (EVG/c/FTC/TDF or DRV/c/FTC/TAF), crushing tablets has no significant effect on EVG/c [Jongbloed-de Hoon M, et al. <i>J Acquir Immune Defic Syndr.</i> 2017, 74(5):571-574] and did not significantly alter FTC/TAF pharmacokinetics [Brown K, et al, <i>EACS 2017, abstract PS 8/3</i> ] (TAF bioavailability reduced by 20% (crushing) but this is unlikely to be clinically significant).	
Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir-DF	Stribild	Tablets should not be chewed or crushed. Crushing tablets is not recommended in the product label, however, there was no significant effect on the pharmacokinetics of the components of the tablet following oral administration of a crushed and suspended tablet. [Jongbloed-de Hoon M, et al. <i>J Acquir Immune Defic Syndr.</i> 2017, 74(5):571-574.]	
Emtricitabine	Emtriva	Capsules can be opened and contents dissolved in at least 30 ml water. [ <i>EACS Guidelines, version 9.1, 2018</i> ]	<b>Powder for Oral Solution</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oral solution and capsules are NOT bioequivalent:</li> <li>Contains Na+ 460 µmol/ml.</li> </ul>
Emtricitabine + Tenofovir alafenamide	Descovy	Tablets should not be chewed, crushed, or split. Crushing of tablets is not recommended in the product information. However based on data with a fixed-dose combination tablet containing DRV/c/TAF/FTC (Symtuza), crushing of tablets did not significantly alter FTC/TAF/ pharmacokinetics (TAF bioavailability reduced by 20% (crushing) but this is unlikely to be clinically significant). [Brown K, et al, <i>EACS 2017, abstract PS 8/3</i> ]	
Emtricitabine + Tenofovir-DF	Truvada	Tablets may be disintegrated in at least 100 ml of water, orange juice, or grape juice and taken immediately.	
Etravirine	Intelence	Tablets may be dispersed in 5 ml of water, or at least enough liquid to cover, and stir well. If desired, add more water or alternatively orange juice or milk (do not place the tablets in orange juice or milk without first adding water). Drink immediately and rinse the glass several times to ensure the entire dose is taken.	
Fosamprenavir	Telzir Lexiva	(Not mentioned in product label)	<b>Oral Suspension</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bioequivalence was not demonstrated when oral suspension was given with food.</li> <li>Adults should take the oral suspension on an empty stomach; patients under 18 years should take the oral suspension with food.</li> </ul>

# Antiretroviral Formulations for Swallowing Difficulties

Revised December 2018.

Page 3 of 4

For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution.

ARVs	Trade Name	Tablets/Capsules	Oral Solution or Powder or Other
Ibalizumab-uiyk	Trogarzo	Not applicable	<b>IV concentrate</b> for dilution and infusion
Indinavir	Crixivan	<b>Capsules should be swallowed whole.</b>	
Lamivudine	Epivir	Tablets can be crushed and added to a small amount of semi-solid food or liquid and taken immediately.	<b>Oral Solution</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosing is the same for oral solution and tablets.</li> <li>Contains 1g/5ml sucrose.</li> <li>Sorbitol significantly reduces the bioavailability of lamivudine solution in a dose dependent manner. [Adkison KK, et al, CROI 2017, abstract 428]</li> </ul>
Lamivudine + Zidovudine	Combivir	Tablets may be crushed and mixed with a small amount of semi-solid food or liquid (at least 15 ml) which must be consumed immediately.	
Lopinavir	Kaletra	<b>Tablets must be swallowed whole and not chewed, broken or crushed.</b>	<b>Oral Solution</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosing is the same for oral solution and tablets.</li> <li>Contains 153 mg/ml propylene glycol and alcohol (42%).</li> <li>Not recommended for use with polyurethane feeding tubes due to potential incompatibility. Feeding tubes that are compatible with ethanol and propylene glycol, such as silicone and polyvinyl chloride (PVC) feeding tubes, can be used.</li> </ul>
Maraviroc	Celsentri Selzentry	No specific pharmacokinetic data on file. Crushing the tablet is not expected to have a negative effect on bioavailability. [EACS Guidelines, version 9.1, 2018]	<b>Oral Solution</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosing is the same for oral solution and tablets.</li> </ul>
Nevirapine	Viramune Viramune XR	Tablets can be crushed and dissolved in water but any extended release effect will be lost. If the extended release effect is lost, twice daily administration is recommended in patients with higher body weight ( $\geq 90$ kg) as sub-therapeutic trough levels may occur following administration of nevirapine 400 mg once daily immediate release. [EACS Guidelines, version 9.1, 2018]	<b>Oral Suspension</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Viramune tablets and oral suspension are comparably bioavailable and interchangeable at doses up to 200 mg.</li> <li>Contains 150 mg/ml sucrose and 162 mg/ml sorbitol.</li> </ul>
Raltegravir	Isentress	<b>Film coated tablets should not be chewed, crushed or split due to anticipated changes in the pharmacokinetic profile.</b> Crushing tablets is not recommended in the product information, however absorption of raltegravir was not compromised when the drug was crushed, dissolved in 60 mL warm water and administered by gastrostomy tube. [Sandkovsky U, et al. Pharmacotherapy, 2012, 32(2):142-7.]	<b>Granules for Oral Suspension</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Isentress for oral suspension is NOT bioequivalent with Isentress film coated tablets.</li> <li>Each single-use sachet contains 100 mg of raltegravir which is to be suspended in 10 mL of water giving a final concentration of 10 mg/mL.</li> <li>Each sachet contains approximately 0.5 mg fructose, 1.5 mg sorbitol, 4.7 mg sucrose.</li> </ul> <b>Chewable tablets</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Isentress chewable tablets are NOT bioequivalent with Isentress film coated tablets.</li> <li>May be chewed or swallowed whole.</li> <li>Maximum dose is 300 mg twice daily.</li> </ul>



# Antiretroviral Formulations for Swallowing Difficulties

Revised December 2018.

Page 4 of 4

For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution.

ARVs	Trade Name	Tablets/Capsules	Oral Solution or Powder or Other
Rilpivirine	Edurant	Tablets should be swallowed whole with water and not be chewed or crushed. Rilpivirine is insoluble in water over a wide pH range.	
Rilpivirine + Emtricitabine + Tenofovir alafenamide	Odefsey	Tablets should not be chewed, crushed or split.	
Rilpivirine + Emtricitabine + Tenofovir-DF	Complera Eviplera	Tablets should not be chewed, crushed or split.	
Ritonavir	Norvir	Tablets should be swallowed whole and not chewed, broken or crushed.	<p><b>Oral Solution</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosing is the same for oral solution and tablets.</li> <li>Bitter taste can be masked by mixing with chocolate milk.</li> <li>Must NOT be mixed with water and the measuring cup must be dry.</li> <li>Contains alcohol (~43%) and propylene glycol (~27%).</li> <li>Not recommended for use with polyurethane feeding tubes due to potential incompatibility. Feeding tubes that are compatible with ethanol and propylene glycol, such as silicone and polyvinyl chloride (PVC) feeding tubes, can be used.</li> </ul> <p><b>Powder for Oral Suspension</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Can be mixed with food or liquid.</li> <li>The entire contents of a sachet can be poured over a small amount of soft food or suspended in 9.4 ml of liquid (water, chocolate milk, or infant formula) giving a final concentration of 10 mg/ml</li> <li>Can be administered via a feeding tube after being mixed with water.</li> </ul>
Saquinavir	Invirase	Tablets should be swallowed whole and not crushed. Capsules can be opened and mixed with 15 ml sugar/sorbitol syrup, or 3 teaspoons of jam.	
Stavudine	Zerit	Capsules can be opened and mixed with food.	<p><b>Powder for Oral Solution</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reconstitute with water</li> </ul>
Tenofovir-DF	Viread	Tablets may be disintegrated in at least 100 ml of water, orange juice, or grape juice if granules/powder not available.	<p><b>Granules/Powder</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Viread granules should be mixed in a container with soft food not requiring chewing, for example yoghurt, applesauce or baby food. One tablespoon (15 ml) of soft food per one level scoop of granules is required. The entire mixture should be ingested immediately.</li> <li>Viread granules/powder must not be mixed with liquids.</li> </ul>
Tipranavir	Aptivus	Capsules must be swallowed whole and must not be opened or chewed.	<p><b>Oral Solution</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosing is the same for oral solution and capsules.</li> <li>Contains 78 mg/ml Vitamin E.</li> </ul>
Zidovudine	Retrovir	Tablets/capsules should not be crushed/opened as zidovudine solution is available. [EACS Guidelines, version 9.1, 2018]	<p><b>Oral Solution</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosing is the same for oral solution and tablets/capsules.</li> </ul> <p><b>IV concentrate</b> for dilution and infusion</p>

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*