



HAL
open science

Mise en place d'un outil d'aide à la gestion des interactions médicamenteuses pour la prise en charge des patients VIH atteints de cancer

Emeline Courtillat

► To cite this version:

Emeline Courtillat. Mise en place d'un outil d'aide à la gestion des interactions médicamenteuses pour la prise en charge des patients VIH atteints de cancer. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03485523

HAL Id: dumas-03485523

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03485523v1>

Submitted on 17 Dec 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

**PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE**

Le 12 Juillet 2021

PAR

COURTILLAT EMELINE

Né(e) le 06 février 1996 à **Puyricard**

EN VUE D'OBTENIR

**LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

TITRE :

**MISE EN PLACE D'UN OUTIL D'AIDE A LA GESTION DES
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES POUR LA PRISE EN
CHARGE DES PATIENTS VIH ATTEINTS DE CANCER**

JURY :

Président : Dr. Marie-Anne ESTEVE

Membres : Pr. Caroline SOLAS CHESNEAU

Dr. Frédéric MINASSIAN

Dr. Pascal FRAYSSINET

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 CRYPTOGRAMIE, 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'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Liste des figures

FIGURE 1. DONNEES A 3 ANS DE L'ETUDE GEMINI PUBLIEES AU COURS DE LA CROI 2021 (CONFERENCE ON RETROVIRUSES & OPPORTUNISTIC INFECTIONS).....	26
FIGURE 2. EFFICACITE DE LA BITHERAPIE DOLUTEGRAVIR/ RILPIVIRINE COMPARATIVEMENT A UNE TRITHERAPIE DANS L'ESSAI SWORD.(5).....	27
FIGURE 3. VARIATION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES OSSEUX APRES LE PASSAGE SOUS JULUCA®.....	28
FIGURE 4. GRAPHIQUE DEMONTRANT LA NON-INFERIORITE DE LA BITHERAPIE DTG+DRV/R COMPARATIVEMENT A LA TRITHERAPIE 2 INTI + DRV/R EN PHASE DE MAINTENANCE.(6)	28
FIGURE 5. LES DIFFERENTES VOIES POSSIBLES POUR L'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE.(7) (8)	34
FIGURE 6. RESULTATS DE L'ESSAI ANRS 170 PRESENTE A LA CROI 2021. (11) (12).....	35
FIGURE 7. PREMIER VOLET DE LA FICHE DE RCP NATIONALE ONCOVIH.	48
FIGURE 8. SECOND VOLET DE LA FICHE DE RCP NATIONALE ONCOVIH.....	49
FIGURE 9. A) DIAGRAMME DES DECISIONS PROPOSEES EN RCP ; B) CAUSES DES MODIFICATIONS APORTEES AU COURS DES RCP DE 2014-2020	50
FIGURE 10. APPLICATION ICHART	51
FIGURE 11. LEGENDE ACCOMPAGNANT LES TROIS TABLEAUX PRECEDENTS.....	56
FIGURE 12. VOLET 1 DE LA FICHE RCP DU PREMIER CAS CLINIQUE.....	57
FIGURE 13. SECOND VOLET DE LA FICHE RCP DU PREMIER CAS CLINIQUE.	58
FIGURE 14. VERIFICATION DES INTERACTIONS ENTRE LE GENVOYA®, KEPPRA® ET ZAMUDOL®	59

Liste des tableaux

TABLEAU 1. TABLEAU RECAPITULANT LES PRINCIPAUX INTI	18
TABLEAU 2. TABLEAU RECAPITULANT LES PRINCIPAUX INNTI.....	21
TABLEAU 3. TABLEAU RECAPITULANT LES PRINCIPAUX IP	22
TABLEAU 4. TABLEAU RECAPITULANT LES PRINCIPAUX INI.....	23
TABLEAU 5. TABLEAU RECAPITULATIF DES BITHERAPIES RECOMMANDEES AUJOURD’HUI.(2)..	29
TABLEAU 6. TABLEAU DIFFERENCIANT LES PRINCIPAUX CANCERS CLASSANT ET NON CLASSANT SIDA.(15) (16)	39
TABLEAU 7. TABLEAU NON EXHAUSTIF DE L’IMPACT DES PRINCIPAUX ANTIRETROVIRAUX SUR LES PROCESSUS DE METABOLISATION ET D’ELIMINATION. (17)	42
TABLEAU 8. EXTRAIT DE L’ENSEMBLE DES THERAPIES CIBLEES ET DE LEUR ACTION AU NIVEAU DES ISOFORMES DU CYTOCHROME P450.....	55
TABLEAU 9. EXTRAIT DE L’ENSEMBLE DES THERAPIES CIBLEES ET DE LEUR ACTION AU NIVEAU DES DIFFERENTS TRANSPORTEURS.....	55
TABLEAU 10. EXTRAIT DE L’ENSEMBLE DES THERAPIES CIBLEES ET DE LEUR ACTION AU NIVEAU DES ENZYMES DE LA GLUCURONIDATION.	55
TABLEAU 11. PROPRIETES DE L’OSIMERTINIB SUR LES ISOFORMES DU CYP450.....	60
TABLEAU 12. PROPRIETES DE L’OSIMERTINIB SUR LES TRANSPORTEURS.	60
TABLEAU 13. TABLEAU DEMONTRANT L’IMPACT DU DABRAFENIB, DU LENVATINIB ET DU TRAMETINIB SUR LE CYTOCHROME 3A4.....	66
TABLEAU 14. TABLEAUX REPRESENTANT LES PROPRIETES DU TRAMETINIB, LENVATINIB, DABRAFENIB SUR LES TRANSPORTEURS ET ENZYME DE LA GLUCURONIDATION.	67

Liste des abréviations

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

AIDS : Acquired ImmunoDeficiency Syndrome

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARV : Anti rétroviral

AZT : Zidovudine

CD4 : Lymphocytes T CD4

CROI : Conference on Retroviruses and Opportunistic infections

CYP : Cytochrome P

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EACS : European AIDS Clinic Society

FTC : Emtricitabine

HAS : Haute autorité de santé

HS : Hypersensibilité

IAS : International AIDS Society

IM : Interactions médicamenteuses

IMC : Indice de masse corporelle

INI : Inhibiteurs d'intégrase

INTI : Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse

INNTI : Inhibiteurs non nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse

IP : Inhibiteurs de protéase

OMS : Organisation mondiale de la santé

PVVIH : Personnes qui vivent avec le VIH

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise

STP : Suivi thérapeutique pharmacologique

TAF : Ténofovir alafénamide

TDF : Ténofovir disoproxil fumarate

UGT : UDP-glucuronyltransférase

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION.....	14
I/ PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT VIVANT AVEC LE VIH.....	15
1. RAPPELS HISTORIQUES SUR LE VIH	15
2. LE TRAITEMENT DU VIH AUJOURD'HUI	17
a) Les molécules disponibles	17
a.1) Les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)	17
a.2) Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	20
a.3) Les inhibiteurs de protéase (IP).....	22
a.4) Les inhibiteurs d'intégrase (INI)	23
b) Instauration du traitement et suivi	24
c) Quelles stratégies thérapeutiques recommandées ?	25
c.1) en 1 ^{ère} ligne ?	25
c.2) en maintenance ?	27
d) Optimisation du traitement dans le temps	30
d.1) En cas d'échec virologique	30
d.2) En cas de succès virologique.....	32
d.3) Modification de la thérapie en cas d'adjonction d'un nouveau traitement	37
II/ LES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH ATTEINT DE CANCER	38
1. LES CANCERS RETROUVES CHEZ LE PVVIH	39
2. PROBLEMATIQUE DU CANCER CHEZ LES PVVIH ET GESTION DES INTERACTIONS ...	40
a) Les interactions d'ordre pharmacocinétiques.....	41

b) Les interactions d'ordre pharmacodynamiques	44
3. REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE CANCER VIH.....	44
a) Objectifs des RCP	44
b) Quel réseau aujourd'hui ?	45
c) Modalités de fonctionnement de la RCP nationale OncoVIH.....	46
d) Rôle du pharmacologue au sein des RCP	50
III/ MISE EN PLACE D'UN OUTIL D'AIDE A LA GESTION D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	53
1. OBJECTIFS.....	53
2. MATERIELS ET METHODES	54
3. MISE EN APPLICATION DE L'OUTIL : PRESENTATION DE CAS CLINIQUES	56
a) Premier cas clinique	56
b) Second cas clinique	62
c) Discussion.....	68
4. EVOLUTION DE L'OUTIL	69
CONCLUSION.....	71
ANNEXES.....	72
ANNEXE 1 : RECAPITULATIF DES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PRINCIPALES TOXICITES DES ANTIRETROVIRAUX.....	72
ANNEXE 2 : BON DE DOSAGE(S) DE MEDICAMENT(S) POUR LE STP.....	76
ANNEXE 3 : EXEMPLE D'UN GENOTYPAGE DE RESISTANCE	77
ANNEXE 4 : CHART DE LIVERPOOL.....	79
ANNEXE 5 : PRESENTATION DU FICHIER EXCEL POUR L'IDENTIFICATION DES VOIES METABOLIQUES ET L'ANALYSE DES INTERACTIONS.....	80
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	82
<i>SERMENT DE GALIEN.....</i>	84

Introduction

Aujourd'hui, 38 millions de personnes vivent avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le monde.

Grâce aux avancées de la recherche médicale ces quarante dernières années, les personnes atteintes du VIH ont une espérance de vie qui ne cesse d'augmenter, se rapprochant ainsi de celle de la population générale.

Néanmoins, qui dit plus grande espérance de vie dit vieillissement. Or, celui-ci implique l'apparition de nombreuses comorbidités.

La prise en charge de ces dernières s'avère parfois complexe chez les personnes séronégatives, en raison de la mise en place de nouvelles mesures d'hygiène de vie, de la prise quotidienne de médicament, parfois difficile pour les patients.

Il faudra donc redoubler d'effort et de surveillance chez les patients séropositifs pour le VIH puisqu'il va falloir concilier les différentes co-médications avec les antirétroviraux, ce qui nécessite des connaissances approfondies en pharmacologie afin d'éviter les interactions médicamenteuses pouvant impacter significativement la tolérance et/ou l'efficacité des deux traitements. Ainsi dans une première partie, nous ferons un bref rappel sur l'histoire du VIH puis nous présenterons les différentes possibilités de traitements qui se sont développées au fur et à mesure des années.

Dans un second temps, nous aborderons plus précisément la gestion d'une comorbidité bien particulière, le cancer, avec la mise en place des réunions de concertation pluridisciplinaire et nous présenterons l'outil mis en place pour l'aide à la gestion des interactions médicamenteuses.

Nous terminerons par la mise en application de l'outil à deux cas cliniques.

I/ Prise en charge d'un patient vivant avec le VIH

1. Rappels historiques sur le VIH

Le Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été découvert en 1981 dans l'Ouest des Etats-Unis. A cette époque, la contraction du virus était le plus souvent létale. C'est en 1987 que les premiers tests de dépistage ont été mis en œuvre, permettant ainsi un suivi des patients.

C'est aussi à cette date que la zidovudine ou AZT, première molécule antirétrovirale a obtenu son autorisation de mise sur le marché. Avant cela, aucun traitement n'était disponible et le décès était alors inévitable.

Les premiers traitements sous forme de monothérapie exigeaient la prise de plusieurs comprimés, plusieurs fois par jour. Ces monothérapies n'exerçaient pas de pression suffisante sur le virus. La communauté médicale s'est alors rendu compte qu'elles ne stoppaient pas la réplication virale.

Ainsi le virus continuait de se répliquer malgré la prise du traitement et le patient finissait par développer des résistances.

De plus, les patients devaient également prendre un ensemble de co médications pour traiter ou éviter les infections opportunistes qui survenaient ; du fait d'un traitement finalement suboptimal.

A l'époque, tous les patients porteurs du VIH ne saisissaient pas l'importance qu'il y avait à maintenir ce traitement au long cours de manière efficiente.

Par la suite, la recherche a permis d'élaborer des bi, puis des tri thérapies plus efficaces pour stopper la réplication virale mais tout aussi contraignante quant au nombre de prises journalières. Il s'agissait ainsi de prendre deux voire trois antirétroviraux différents, deux à trois fois par jour, soit environ 10 comprimés par jour.

En 1996, l'avènement des trithérapies révolutionnent la prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), permettant de réduire la mortalité de plus de 80%. Mais ces traitements antirétroviraux (ARV) ne sont toujours que « virostatiques », ils ne permettent pas d'éradiquer le virus mais bloquent seulement sa réplication.

Aujourd'hui, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine autrefois létale, est une véritable maladie chronique avec différents stades.

La durée de chaque stade sera variable en fonction des individus et conditionnera le temps pendant lequel cette personne vivra sans connaître son statut sérologique.

L'apparition des symptômes et/ou des complication(s) de l'infection à VIH peut survenir plusieurs mois après la primo-infection, ou bien plusieurs années après. La personne séropositive dans l'ignorance de son statut contribue alors à la propagation du virus.

C'est pourquoi, il est préconisé de se faire dépister régulièrement en cas de comportements à risque.

On peut distinguer trois phases caractéristiques de la maladie :

- La primo-infection
- La phase de latence
- Le stade SIDA : le système immunitaire épuisé n'est plus capable de se défendre contre les agents pathogènes. Le patient séropositif va alors contracter des pathologies dites « opportunistes » incluant des cancers (sur lesquels nous reviendrons).

Le Syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) est à déclaration obligatoire depuis 1983, tandis que l'infection par le VIH fait partie des infections à déclaration obligatoire depuis 2003 seulement.

En 2010, c'était 150 000 personnes qui vivaient avec le VIH en France et parmi celles-ci 50 000 ignoraient leur séropositivité, susceptibles alors de transmettre le virus inconsciemment.

Parmi les 100 000 autres personnes, 90% prenaient un traitement anti rétro viral et 90% d'entre elles étaient alors indétectables ; ne pouvant donc plus transmettre le virus.

D'après les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à la fin de l'année 2019, 38 millions de personnes étaient infectées par le VIH. Parmi ceux-ci, 68 % des adultes et 53% des enfants avaient accès à un traitement antirétroviral.

L'OMS nous informe également « qu'une personne sur trois vivant avec le VIH se présente pour recevoir des soins à un stade avancé de la maladie, en général avec des symptômes

cliniques graves, une faible numération des CD4 et un risque important de maladie grave et de décès. »(1) Il est donc important de promouvoir les multiples techniques de dépistage, les structures d'aides et les divers moyens de préventions qui existent aujourd'hui.

2. Le traitement du VIH aujourd'hui

a) Les molécules disponibles

Comme nous l'avons vu précédemment, le traitement de l'infection par le VIH repose principalement sur la trithérapie depuis 1996, associant au moins deux agents de classes pharmacologiques différentes.

Ces traitements sont basés sur l'inhibition des enzymes nécessaires au cycle de réplication du virus.

Nous retrouvons également d'autres molécules avec un mode d'action différent comme les inhibiteurs d'entrée et les inhibiteurs de fusion que nous n'évoquerons pas ici.

Dans la première Annexe, figure les tableaux récapitulatifs des particularités pharmacocinétiques des molécules antirétrovirales que nous allons évoquer.

a.1) Les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)

Ces molécules sont des pro-drogues, c'est-à-dire qu'elles doivent subir des modifications *in vivo* pour être actives, à savoir plusieurs étapes de phosphorylation intracellulaire.

De ce fait, leur demi-vie plasmatique reste suffisamment faible tandis que la demi-vie intracellulaire est plus importante, permettant une administration en une prise par jour, à l'exception de la zidovudine.

Ce sont des analogues nucléos(t)idiques, ils rentrent en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse (les bases nucléiques) et inhibent ainsi son action en bloquant indirectement la synthèse d'ADN pro-viral et donc la réplication.

Ce sont de véritables leurres.

Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse seul	En combo
ténofovir sous forme TDF (Viread®) ou TAF (Vemlidy®*)	<p>Truvada® : TDF + FTC</p> <p>Genvoya® : TAF + FTC + elvitégravir/cobicistat</p> <p>Stribild® : TDF + FTC + elvitégravir/ cobicistat</p> <p>Atripla® : TDF + FTC+ éfavirenz</p> <p>Eviplera®: TDF+ FTC+ rilpivirine</p> <p>Odefsey®: TAF + FTC+ rilpivirine</p>
emtricitabine ou FTC (Emtriva®)	<p>Truvada® : FTC + TDF</p> <p>Genvoya® : FTC + TAF + elvitégravir/cobicistat</p> <p>Stribild® : FTC + TDF + elvitégravir/ cobicistat</p> <p>Atripla® : FTC+ TDF + éfavirenz</p> <p>Eviplera®: FTC + TDF + rilpivirine</p> <p>Odefsey®: FTC+ TAF + rilpivirine</p>
zidovudine ou AZT(Rétrovir®)	<p>Combivir® : AZT + 3TC</p> <p>Trizivir® : AZT + 3TC + ABC</p>
lamivudine ou 3TC(Epivir®)	<p>Combivir® : 3TC + AZT</p> <p>Kivexa® : 3TC + ABC</p> <p>Dovato® : 3TC+ dolutégravir</p> <p>Trizivir® : 3TC + ABC + AZT</p>
abacavir ou ABC(Ziagen®)	<p>Kivexa® : ABC + 3TC</p> <p>Trizivir® : ABC + AZT + 3TC</p>

Tableau 1. *Tableau récapitulant les principaux INTI*

*Vemlidy® est indiqué seul pour le traitement de l'hépatite B chronique chez l'adulte et les adolescents de plus de 12 ans. Dans l'infection à VIH, le TAF est uniquement utilisé en association fixe.

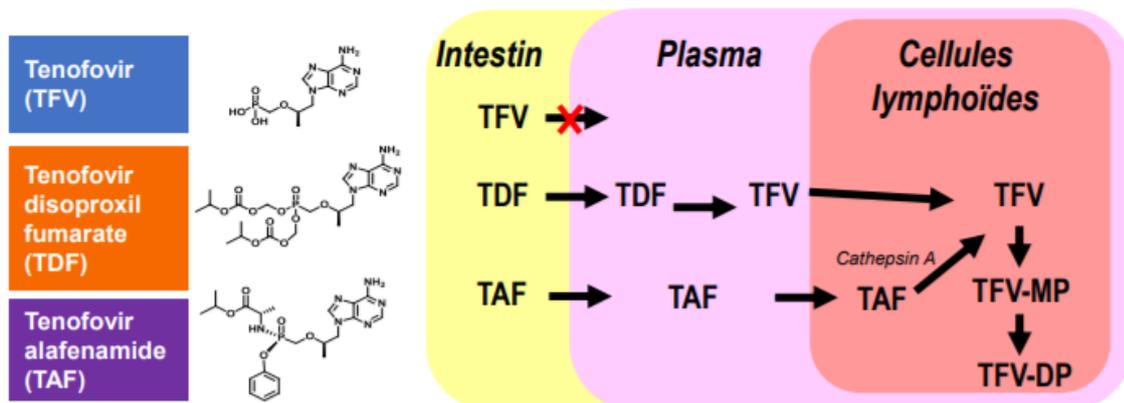
Dans la classe des INTI, l'élimination se fait par voie rénale. Mais il faudra être vigilant avec les deux formes de ténofovir car elles sont néphrotoxiques.

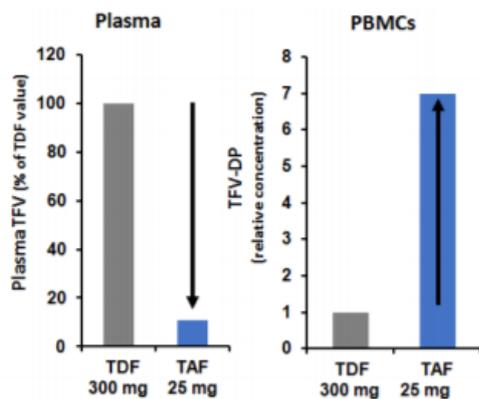
En effet, la première forme de ténofovir synthétisé fut le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) mais elle s'est avérée néphrotoxique.

L'instauration de cette molécule chez des patients dont la créatinémie est déjà élevée avant le traitement, l'âge parfois avancé des patients, l'association avec des inhibiteurs de protéase boostées ou bien avec d'autres médicaments néphrotoxiques a conduit à repenser cette molécule pour en diminuer la toxicité. Ainsi une nouvelle pro drogue a vu le jour, le ténofovir alafenamide (TAF).

Les toxicités connues du ténofovir comme l'atteinte rénale mais aussi la déminéralisation osseuse, sont liés à des concentrations plasmatiques élevées.

Avec la formulation du TAF, on réussit à augmenter la proportion en principes actifs tri phosphorylés au niveau intracellulaire tout en diminuant la concentration plasmatique, mais avec des posologies plus faibles (passage de 245mg à 25mg) et la même efficacité.





Il conviendra tout de même de maintenir une surveillance du débit de filtration glomérulaire (DFG) du rein du patient.

En cas d'altération de la fonction rénale du patient, l'élimination de ces molécules sera entravée et la concentration en médicament se verra augmentée ce qui pourra potentialiser leurs toxicités.

Les INTI présente une très bonne diffusion tissulaire notamment dans le liquide céphalo-rachidien qui constitue un réservoir viral.

La zidovudine quant à elle, peut causer des effets indésirables de type hématologique avec des anémies sévères, une baisse importante des taux de neutrophiles allant jusqu'à la leucopénie. En cas de mauvaise tolérance hématologique, la posologie devra être adaptée ou bien le traitement sera remplacé.

L'abacavir à la caractéristique d'entraîner un risque de réaction d'hypersensibilité sévère, associé à la présence de l'allèle HLA-B*5701.

Avant toute instauration de traitement, on vérifiera que le patient est négatif pour le portage de cet allèle. Auquel cas, l'abacavir sera contre-indiqué.

Cette réaction d'hypersensibilité se caractérise le plus souvent par de la fièvre et des éruptions cutanées, elle survient souvent au cours des 6 premières semaines de traitement, bien qu'elle puisse apparaître à tout moment et même chez les patients négatifs (la fréquence est alors plus faible). Si elle survient, elle peut mettre en danger le pronostic vital du patient en entraînant une atteinte multi-organes ; la poursuite du traitement est formellement contre indiquée.

a.2) Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Pour cette classe, le mécanisme d'action est différent des INTI puisque les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) vont inhiber directement la transcriptase inverse au niveau du site catalytique et bloquer ainsi la synthèse de l'ADN proviral.

Les INNTI sont classés en deux générations.

	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse Seul	En combo
INNTI de 1 ^{ère} génération	éfavirenz (Sustiva®)	Atripla® : éfavirenz+ FTC+ TDF
	névirapine (Viramune®)	
INNTI de 2 nd génération	étravirine (Intelence®)	
	rilpivirine (Edurant®)	Juluca® : rilpivirine + dolutégravir Eviplera® : rilpivirine + FTC +TDF Odefsey® : rilpivirine + FTC + TAF
	doravirine (Pifeltro®)	Delstrigo® : doravirine + TDF + 3TC

Tableau 2. *Tableau récapitulatif des principaux INNTI*

Chez les INNTI de première génération comme l'éfavirenz et la névirapine on a une plus grande disposition à la sélection de mutants résistants en raison d'une barrière génétique plus faible que chez les INNTI de seconde génération.

On parle de barrière génétique pour désigner le nombre de mutations du virus nécessaire afin qu'il devienne résistant vis-à-vis d'un ARV. Ainsi, certaines souches de VIH seront résistantes aux premières générations mais pas aux secondes.

Il faudra particulièrement faire attention aux co-médications en cas de traitement par l'éfavirenz, la névirapine ou l'étravirine car ils induisent le métabolisme des substrats du cytochrome P450 3A4. (*Voir le récapitulatif des modalités pharmacocinétiques en Annexe 1*).

Durant l'instauration d'un traitement par la névirapine, il faudra faire preuve de vigilance pendant 18 semaines, et tout particulièrement les 6 premières semaines car elle est susceptible de provoquer des réactions cutanées très sévères de type Syndrome de Stevens-Johnson ou bien Syndrome de Lyell.

De plus, il faudra aussi surveiller le foie car des insuffisances hépatiques très graves ont été rapportées durant les essais cliniques, tout particulièrement chez les patients avec une charge virale détectable et un taux de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ chez la femme et supérieur à 400 cellules/m³ chez l'homme. Dans ces cas-là, le traitement par la névirapine ne sera pas recommandé.

Concernant la rilpivirine, elle peut entraîner un allongement de l'espace QTc. Il faudra ainsi être vigilant avec les co-médications du patient et éviter les associations avec d'autres molécules pouvant potentialiser les torsades de pointes (autres médicaments allongeant l'espace QTc, médicaments bradycardisants ou bien hypokaliémiants).

a.3) Les inhibiteurs de protéase (IP)

Ces molécules agissent à un stade plus tardif, une fois que l'intégration du génome viral est effectuée. Le rôle de la protéase est de cliver les particules virales afin d'en faire des virions matures et infectieux. En la bloquant, on empêche la formation de nouvelles particules virales, leurs bourgeonnements à la surface cellulaire et ainsi leur dissémination dans l'organisme.

On obtient des virions défectueux non infectieux.

Tableau 3. *Tableau récapitulatif des principaux IP*

Inhibiteurs de protéase
darunavir (Prezista®) / ritonavir (Norvir®)
atazanavir (Reyataz®) / ritonavir (Norvir®)
lopinavir / ritonavir (Kaletra®)
tipranavir (Aptivus®)

Les inhibiteurs de protéase ont, contrairement aux INNTI de première génération, l'avantage de présenter une barrière génétique élevée.

Ils sont toujours associés au ritonavir, utilisé comme « booster » pharmacocinétique de par son effet inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4, il faudra prêter attention aux risques d'interactions médicamenteuses potentiellement nombreuses avec les co-médications.

Attention, les inhibiteurs de protéases sont à l'origine de plusieurs troubles d'ordre métaboliques comme des dyslipidémies, des lipodystrophies ou bien des hyperglycémies. Ils sont aussi la source de troubles digestifs.

Il convient de préciser que le darunavir présente un radical sulfonamide, il faudra donc éviter ce traitement si le patient est allergique à la classe des sulfamides.

a.4) Les inhibiteurs d'intégrase (INI)

Première classe d'antirétroviraux à agir dans le noyau, les INI empêchent l'intégration du génome viral à celui de la cellule hôte en inhibant le complexe de pré-intégration.

Inhibiteurs d'intégrase	En combo
raltégravir (Isentress®)	
élvitégravir / cobicistat	Genvoya® avec TAF/ FTC Stribild® avec TDF/FTC
dolutégravir (Tivicay®)	Juluca® : dolutégravir + rilpivirine Dovato® : dolutégravir + 3TC Triumeq® : dolutégravir + abacavir + 3TC
bictégravir	Biktarvy® : bictégravir + FTC+ TAF

Tableau 4. *Tableau récapitulant les principaux INI*

Les inhibiteurs d'intégrase sont principalement métabolisés par l'UGT 1A1. (*Voir Annexe 1*). Dans cette classe, il faudra particulièrement faire attention au combo elvitégravir/cobicistat source de nombreuses interactions du fait de l'effet inhibiteur sur le CYP450 3A4 du « booster » cobicistat.

Ils sont globalement bien tolérés mais certains effets indésirables psychiatriques (rêves anormaux, insomnie, dépression) et neurologiques (sensations vertigineuses, céphalées) semblent fréquents (jusqu'à 1 personne sur 10).

De plus, plusieurs cas de prises de poids ont été rapportés principalement sous dolutégravir et bictégravir. Ainsi, plusieurs études sont à l'œuvre pour déterminer l'imputabilité de ces traitements, ou s'il s'agit seulement d'une augmentation de l'IMC due à l'amélioration de l'état de santé global du patient.

b) Instauration du traitement et suivi

Il faut toujours réaliser un test génotypique de résistance avant l'initiation du traitement antirétroviral puisqu'une résistance primaire est rapportée dans environ 10% des cas au moment de l'infection.

Ces traitements nécessitent un suivi clinique et biologique régulier, notamment pour s'assurer de l'efficacité du traitement.

L'objectif initial est d'obtenir dans les 6 mois une diminution significative de la charge virale, qui doit être « contrôlée », c'est-à-dire être inférieure à 50 copies/ml. Cette indétectabilité doit s'accompagner d'une restauration immunitaire significative évaluée par la mesure du nombre de lymphocytes CD4.

Par ces contrôles réguliers, il s'agit aussi de s'assurer de la bonne tolérance clinique et biologique selon la thérapeutique mise en place mais également du maintien d'une observance optimale pour garantir le succès thérapeutique.

En effet, la plupart de ces traitements présente des toxicités d'autant plus difficiles à tolérer qu'ils doivent être pris tout au long de la vie du patient.

Quand on instaure un traitement anti-VIH, plusieurs éléments sont pris en compte :

- le profil de résistance du virus (au moment de la primo infection ou après un échec virologique),
- les co-médications, pour prévenir d'éventuelles interactions médicamenteuses,
- le risque de sur-toxicité, lié à des comorbidités ou des insuffisances fonctionnelles, ou les antécédents d'intolérance aux antirétroviraux
- le statut VHB (Ag Hbs positif ou présence d'un anticorps Hbc isolé).

Le risque de réactivation du VHB est plus important chez les patients VIH. Il est donc primordial chez ces patients de maintenir un traitement antiviral actif vis-à-vis de l'hépatite B en cas de co-infection. (Comme le ténofovir alafénamide).

c) Quelles stratégies thérapeutiques recommandées ?

c.1) en 1^{ère} ligne ?

Lors des premières lignes de traitement, on préconise l'un des schémas thérapeutiques suivant :

- 2 INTI + 1 IP boosté par le ritonavir (IP/r),
- 2 INTI +1 INNTI,
- 2 INTI + 1 INI,

correspondant à une trithérapie car ces molécules exercent un effet synergique sur la réplication virale.

Mais en 2019, nous avons assisté à la fin du dogme de la trithérapie. L'arrivée ces dernières années de molécules puissantes de 2^{ème} génération, en particulier dans la classe des INI, a permis de réévaluer des stratégies de bithérapie chez certains patients.

Ainsi, l'association dolutégravir / lamivudine a été validée en traitement d'induction chez le patient naïf dans une étude randomisée en double aveugle.

Les essais GEMINI I & II (2) (3) ont permis d'évaluer sur environ 1400 patients naïfs de traitements la sécurité et l'efficacité virologique de la bithérapie dolutégravir / lamivudine (DOVATO®) en comparaison à une trithérapie associant dolutégravir/ TDF/ emtricitabine.

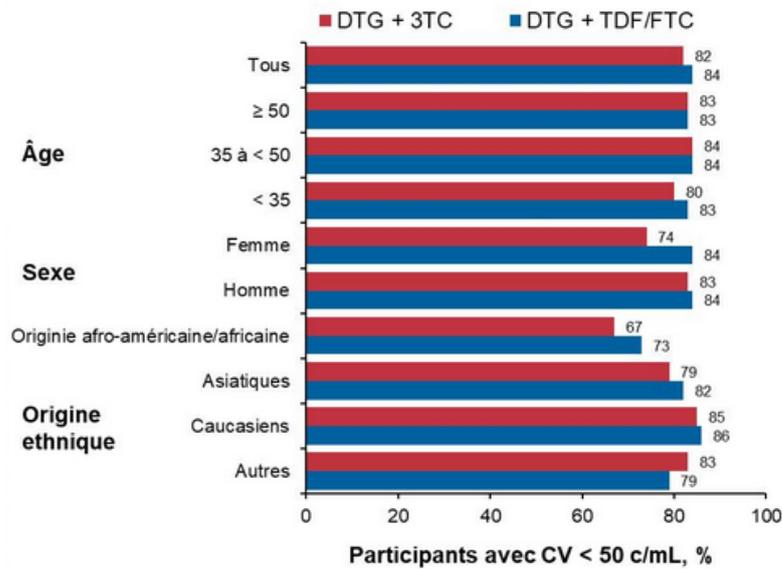
Cette étude a permis de prouver une non-infériorité à la semaine 48 chez le patient naïf y compris si la charge virale était supérieure à 100 000 copies/mL.

Les mêmes conclusions sont données à la semaine 96 puis 144. On note seulement 3% d'échecs dans les deux bras.

En mars 2021, ont été publiées des données approfondies selon les critères d'âges, d'origine démographiques, de sexe mais aussi selon les caractéristiques de la maladie comme la charge virale, le taux de CD4, le type de VIH, ou une co infection par le VHC. (4)

EFFICACITÉ VIROLOGIQUE (CV < 50 CP/ML) À S144 EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES INITIALES

Figure 1.a :



EFFICACITÉ VIROLOGIQUE (CV < 50 CP/ML) À S144 EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES INITIALES DE LA MALADIE

Figure 1.b :

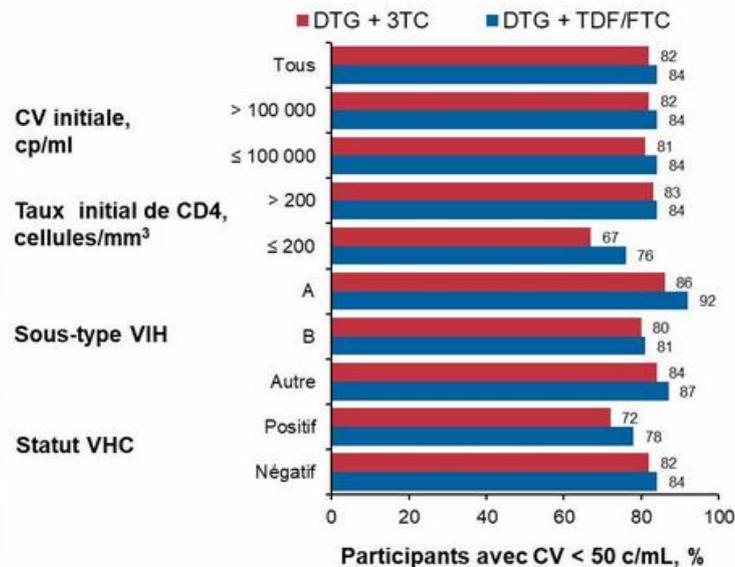


Figure 1. Données à 3 ans de l'étude GEMINI publiées au cours de la CROI 2021 (Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections)

Compte tenu des résultats présentés en juillet 2019, la Commission de la Transparence de la Haute autorité de santé (HAS) n'a pas encore actualisé ses données.

Le remboursement de Dovato® n'est prévu pour une initiation de traitement, que si le taux de CD4 du patient est supérieur à 200/mm³ et sa charge virale inférieure à 100 000 copies/mL, sans résistance préalable à l'une des deux molécules. (5)

En effet, les données publiées en 2018 ne présentaient qu'une faible proportion de patient avec une charge virale supérieure à 100 000 copies/mL (20% des patients) et avec un taux de CD4 inférieur à 200 CD4 /mm³.

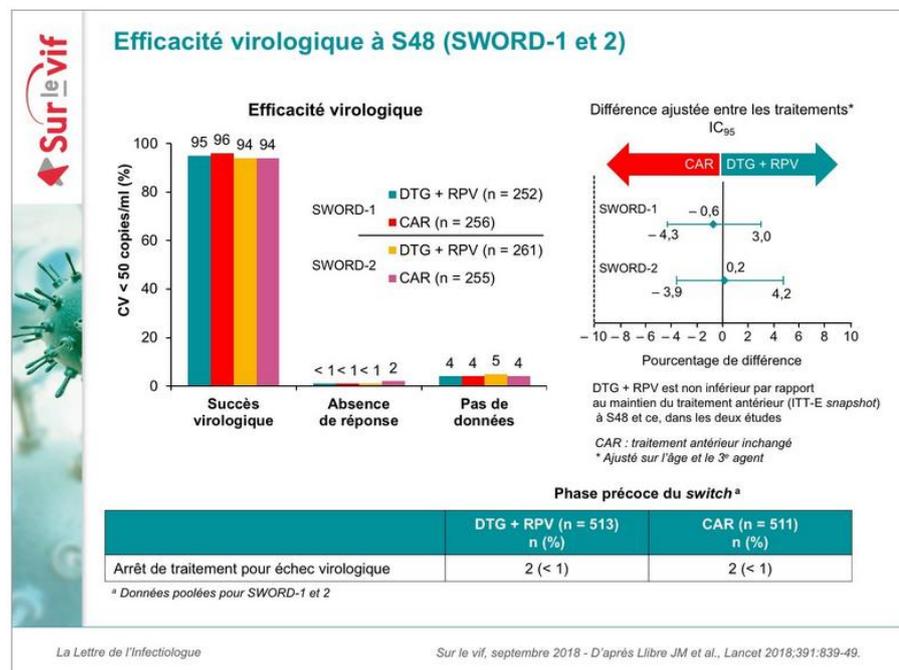
c.2) en maintenance ?

Des études comme TANGO(2) et SWORD ont permis de montrer une non-infériorité des associations respectives dolutégravir / lamivudine (Dovato®) ou dolutégravir/ rilpivirine (Juluca®) comparativement à une trithérapie en terme d'efficacité virologique.

La bithérapie Dovato® a donc en plus été validée dans le cadre d'un traitement de maintenance à l'occasion d'un switch de traitement chez un patient contrôlé depuis longtemps.

Tandis ce que le Juluca® n'a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) que chez les séropositifs pré traités et virologiquement contrôlés par une tri thérapie comprenant 2 INTI + 1 INI ou 1 INNTI ou 1 IP depuis au moins six mois.

Figure 2. Efficacité de la bithérapie dolutégravir/ rilpivirine comparativement à une trithérapie dans l'essai SWORD.(6)



De plus, le passage à une bithérapie comme le Juluca® offre l'avantage de minimiser un peu l'exposition au long cours aux antirétroviraux et ainsi d'améliorer les paramètres biologiques osseux comme en témoigne l'étude SWORD.

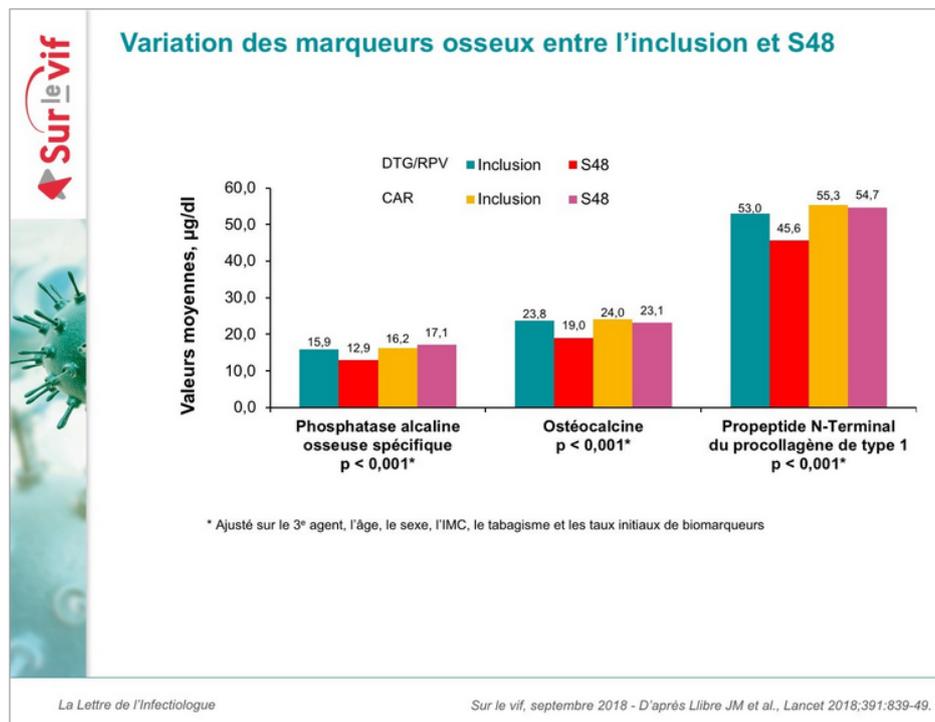
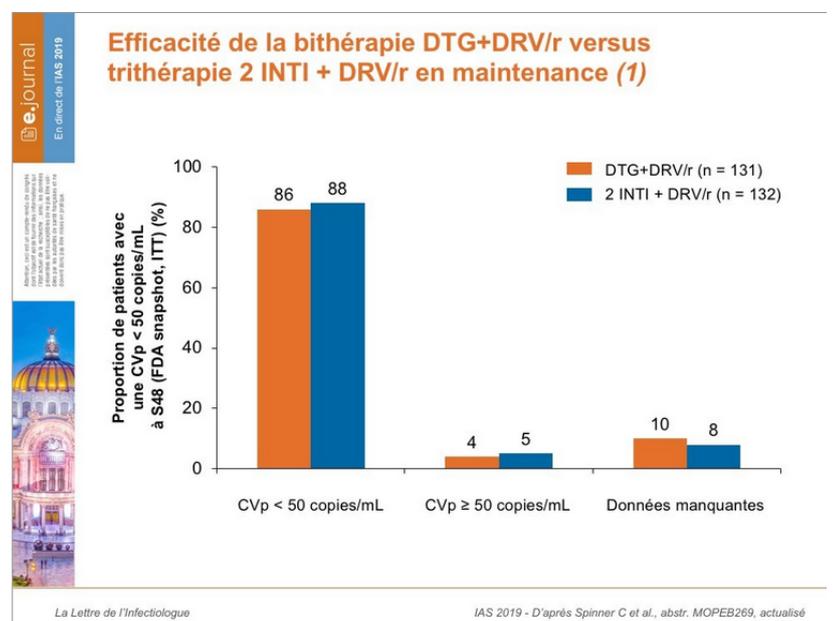


Figure 3. Variation des marqueurs biologiques osseux après le passage sous Juluca®.

En 2019, L'International AIDS Society (IAS) recommande l'utilisation de la bithérapie dolutégravir/ darunavir / ritonavir en maintenance.

Figure 4. Graphique démontrant la non-infériorité de la bithérapie DTG+DRV/r comparativement à la trithérapie 2 INTI + DRV/r en phase de maintenance.(7)



De manière générale, ces bithérapies sont désormais recommandées avec des différences s'il s'agit d'une initiation de traitement ou d'une maintenance :

- L'association darunavir /raltégravir fait partie des recommandations en initiation de traitement dans le rapport Morlat quand on ne peut pas utiliser les INTI.
- Les associations dolutégravir/ lamivudine, darunavir/ raltégravir, dolutégravir/ rilpivirine sont recommandées par l'EACS 2019.
- Les associations darunavir/ raltégravir, darunavir/ lamivudine, dolutégravir/ lamivudine (si les autres INTI ne sont pas utilisables) sont recommandées par l'IAS.

Recommandations sur les bithérapies	En initiation de traitement	En maintenance
Françaises (Rapport Morlat)	darunavir + raltégravir	dolutégravir + rilpivirine darunavir/ritonavir + 3TC Contrôlé depuis 12 mois, pas de blips, pas d'échec virologique préalable
Européennes (EACS)	dolutégravir + 3TC si CD4>200/mm ³ et cv<500 000 cp/mL darunavir + raltégravir	dolutégravir + rilpivirine IP boosté + 3TC Contrôlé depuis 6 mois, pas de résistance, pas de co-infection VHB, pas d'échec virologique préalable
IAS	dolutégravir + 3TC darunavir/r + 3TC darunavir + raltégravir	dolutégravir + rilpivirine IP boosté + 3TC ...

Tableau 5. *Tableau récapitulatif des bithérapies recommandées aujourd'hui.(3)*

d) Optimisation du traitement dans le temps

Au bout de quelques années de traitement, on peut être amené à optimiser la thérapeutique du patient pour diverses raisons :

- En cas d'échec virologique
- En cas de succès virologique
- Adjonction d'un nouveau traitement

d.1) En cas d'échec virologique

Si l'on s'aperçoit que le patient est en échec, on commencera par l'interroger sur la tolérance de son traitement. A-t-il des effets secondaires ? Le prend-il de manière régulière, tous les jours ? A heure fixe ? Respecte-t-il les modalités de prises de son traitement ? (À jeun, pendant les repas, le matin, le soir, à distance de certains médicaments...).

On cherche à savoir si le patient est observant.

Ensuite, on pourra réaliser un prélèvement sanguin sur le patient afin de doser ses concentrations résiduelles en médicament(s).

Cela nous permettra de vérifier si l'exposition au médicament se trouve bien dans l'intervalle thérapeutique recommandé mais aussi de vérifier ce que nous dit le patient. S'il ne prend pas correctement sa thérapie, le dosage peut nous permettre de le savoir.

On pourra également analyser si les concentrations sanguines sont trop basses ou trop élevées par rapport à l'intervalle thérapeutique défini pour ces molécules. Si elles font parties des valeurs hautes, cela pourrait expliquer certains effets indésirables du patient.

C'est ce qu'on appelle le suivi thérapeutique pharmacologique ou STP. (Cf. *Annexe 2*)

Le STP peut être réalisé pour plusieurs catégories de médicaments comme les immunosuppresseurs, certains antibiotiques, anticancéreux ou antiépileptiques.

Dans le cas des antirétroviraux, il est réalisé car il y a une grande variabilité inter individuelle des concentrations, les intervalles thérapeutiques sont souvent étroits et bien définis et il y a une véritable relation entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des molécules.

C'est-à-dire que la concentration au niveau plasmatique n'est pas la même qu'au niveau du site d'action mais il y a une corrélation entre les deux. L'effet du médicament sur l'organisme, la pharmacodynamie, va dépendre de la concentration en médicament que l'on aura au niveau des différents sites d'actions (les cellules, les sanctuaires profonds).

La grande variabilité inter individuelle que l'on retrouve au niveau des concentrations en antirétroviraux s'explique par des facteurs intrinsèques et extrinsèques.

Pour les facteurs intrinsèques, on va retrouver l'absorption qui peut être influencée par l'alimentation. C'est le cas de la rilpivirine, de l'étravirine et de l'elvitegravir qui doivent être pris au cours d'un repas. L'absorption d'une molécule par l'organisme peut aussi dépendre du pH gastrique. Attention à l'association rilpivirine / inhibiteurs de la pompe à proton.

Parmi les facteurs intrinsèques, on retrouve aussi les différentes protéines impliquées dans l'élimination des médicaments, que ce soit au niveau du foie ou des reins. Le métabolisme de ces molécules dépend d'enzymes dont l'expression ou la fonctionnalité peut varier en fonction des individus (métaboliseurs lents, rapides). Cette variabilité est parfois consécutive à des mutations sur les gènes codant pour ces enzymes ; dans ce dernier cas la variabilité a donc en plus une origine génétique.

Pour les facteurs extrinsèques, on va retrouver l'ensembles des interactions médicamenteuses possibles, que ce soient des interactions avec les aliments, des plantes, des compléments alimentaires ou bien d'autres traitements.

Pour réaliser ces STP, nous n'avons besoin que d'un faible échantillon de sang. Les méthodes de dosages sont rapides, sûres et bénéficient de nombreux contrôles qualités.

Néanmoins, le suivi thérapeutique n'est pas intéressant pour les INTI car leur métabolisme est peu sujet aux interactions, du fait d'une élimination majoritaire par voie rénale et d'une pharmacocinétique peu variable. En effet, ce sont des pro drogues qui ne subissent qu'une phosphorylation, la forme active est alors intracellulaire et non au niveau plasmatique.

En revanche, le STP est primordial pour le suivi des patients sous INI, INNTI et IP car ils bénéficient tous d'un métabolisme hépatique prépondérant et donc d'un risque important d'interaction médicamenteuse.

Pour en revenir au fait, plusieurs situations peuvent engendrer un échec virologique :

- Le patient est mal observant. Un jour il prend son traitement, un jour non. Il va développer des mutations qui vont le rendre résistant à son traitement.
- Le patient présente des effets secondaires qu'ils ne tolèrent pas, alors il ne prend pas souvent son traitement voir pas du tout. Il peut alors développer des résistances.
- Le patient prend d'autres médicaments, substances ou plantes qui interagissent avec son traitement et diminue l'exposition à celui-ci.

Qu'elle qu'en soit la raison, il faudra alors réaliser de nouveaux tests génotypiques afin d'analyser le génome du virus et voir s'il présente de nouvelles mutations le rendant résistant à une ou plusieurs molécules voir à une classe thérapeutique entière.

L'optimisation du traitement sera alors guidée par les données génotypiques de résistance, de tolérance, des antécédents thérapeutiques et si besoin du dosage plasmatique des antirétroviraux. Un nouveau traitement sera alors proposé en essayant de maintenir une stratégie recommandée.

d.2) En cas de succès virologique

On peut être amené à revoir la thérapeutique d'un patient virologiquement contrôlé plusieurs années après pour différentes raisons :

- Le patient présente certaines toxicités inhérentes au traitement et veut en changer.
- On veut prévenir la toxicité à long terme des antirétroviraux comme l'insuffisance rénale, l'ostéoporose ou bien les troubles métaboliques.
- La planification d'une grossesse.
- Réduire le coût du traitement, important dans le cas des antirétroviraux.
- Pour prévenir l'apparition d'interactions médicamenteuses comme dans le cas du vieillissement du patient et de l'arrivée de comorbidités nécessitant l'instauration de nouveaux traitements avec lesquels l'association ne sera pas permise.
- Afin de simplifier le traitement pour que le patient séropositif est une meilleure qualité de vie.

Lorsque l'on modifie le traitement d'un patient, on parle de « switch ».

Un switch n'est possible que si le patient est sous traitement depuis au moins deux ans, que sa charge virale ait été strictement indétectable, sans blips (de brève augmentation de charge virale) au cours des douze derniers mois. On parle ensuite de traitement de maintenance.

Quoi qu'il en soit lors d'un changement de traitement, il faut toujours prendre en compte plusieurs paramètres comme : l'histoire thérapeutique du patient (les résistances développées, les éventuelles intolérances), le nadir CD4 qui doit être supérieur à 200/mm³ (aucune recommandation n'existe à l'heure actuelle pour un taux <200/mm³) mais aussi le statut VHB. Les chances de succès seront d'autant plus grandes que la durée de contrôle virologique précédente fut longue.

Il est impératif de remplacer le traitement par des molécules de même barrière génétique afin d'éviter au patient de développer des résistances. Il faudra prévoir au cas-où, une solution de recours.

Une fois le switch réalisé, il convient d'effectuer un suivi clinico- biologique à un mois, puis 3 mois. Si tout va bien, la surveillance trimestrielle pourra reprendre.

Le suivi clinique et biologique permet de s'assurer de la tolérance du patient au traitement. Un dosage de la créatinine et des enzymes hépatiques sera effectué et on s'assurera également qu'il n'y est pas de rebond de la charge virale.

Pour l'optimisation, plusieurs stratégies validées sont aujourd'hui proposées :

- Simplifier le traitement en passant à une trithérapie combinée avec un seul comprimé par jour (STR « single table regimen »).
- Alléger en diminuant le nombre de prise hebdomadaire : traitement 4 jours sur 7
- Alléger en diminuant la posologie journalière, guidée par la mesure de la concentration plasmatique des antirétroviraux. On adapte alors la posologie tout en maintenant la concentration dans l'intervalle thérapeutique.
- Alléger en passant à une bithérapie validée de type dolutégravir/ 3TC, dolutégravir/ rilpivirine, raltégravir/étravirine, darunavir/r/lamivudine...

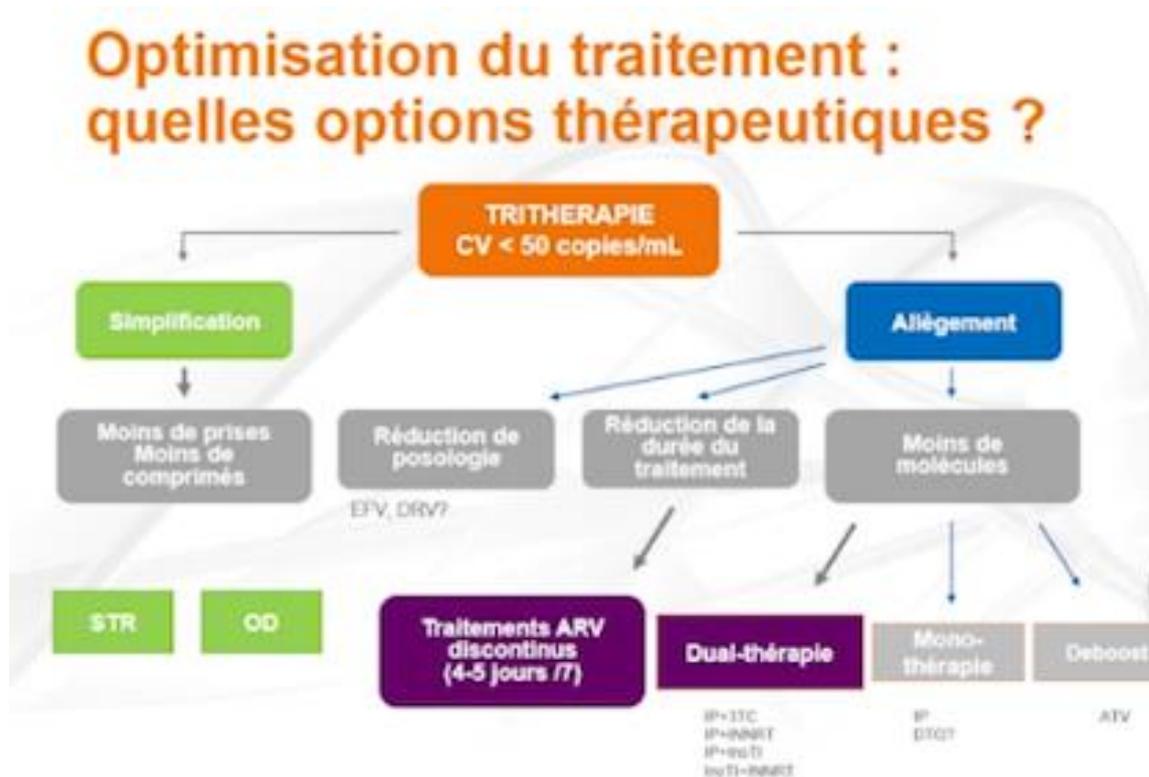


Figure 5. Les différentes voies possibles pour l'optimisation thérapeutique.(8) (9)

De plus, si l'on réussit à réduire le nombre de molécules prises par le patient, on préserve ses options thérapeutiques futures.

Si l'on prend l'exemple de la réduction des prises hebdomadaires, de très bons résultats ont été obtenus. En effet au cours de l'essai ANRS Quatuor(10) (11), les chercheurs ont étudié la non-infériorité d'une multithérapie 4 jours sur 7 par rapport au même traitement pris en continu 7 jours sur 7. Ce traitement était composé d'une base de deux INTI et au choix pour le 3^{ème} agent soit d'un INI (47.8%) ou bien d'un INNTI (46.5%) ou d'un IP (5.7%).

Dans cet essai, on retrouve deux bras, le premier (n= 318) est constitué de patients qui suivent la thérapie 4 jours sur 7. Le second bras (n= 318) comprend les patients en traitement continu.

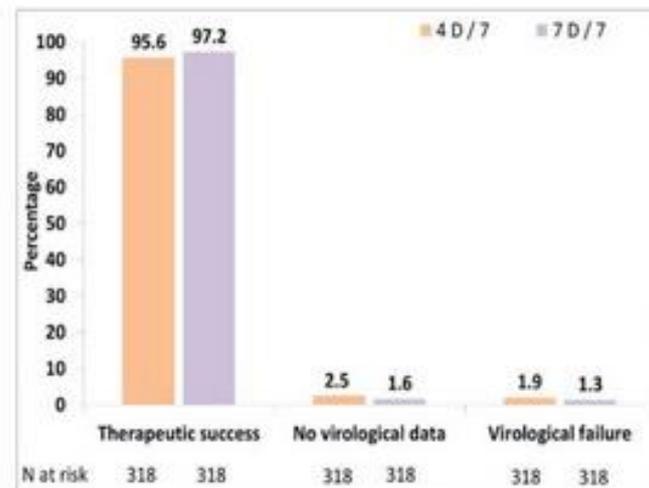
Au bout de la semaine 48, l'efficacité virologique est de 95.6 % pour le premier bras versus 97.2% pour le second.

Pour la suite de l'étude, la totalité des patients restants (n= 621) sont passés au schéma 4 jours sur 7 afin d'en étudier l'efficacité et la tolérance à plus long terme.

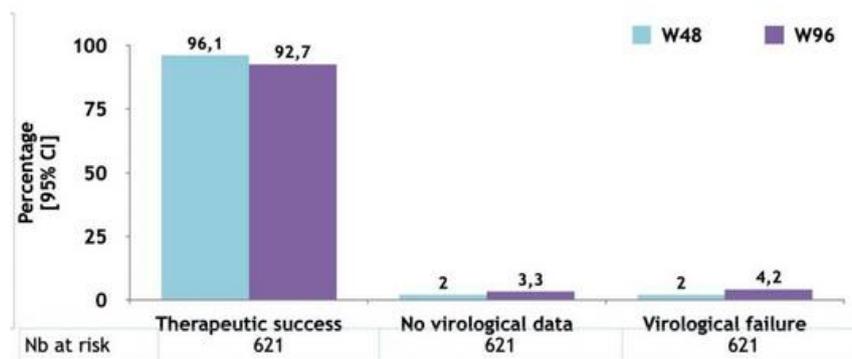
Voici les résultats, publiés lors de la *Conference On Retroviruses and Opportunistic Infections* de mars 2021 :

ANRS 170 - QUATUOR STUDY - RESULTS

RANDOMISED PERIOD - W48



LONG TERM PERIOD- D0 to W96 (n=621) on 4D/7



(VF defined as 2 consecutive VL \geq 50 copies/mL)

Regarding the 3rd agent class, VF was observed in 5.3% [1.9-8.6] with NNRTI, and 2.4% [0.6-4.1] with InSTI at W96

Résultats de l'étude Quatuor, CROI 2021

Figure 6. Résultats de l'essai ANRS 170 présenté à la CROI 2021. (12) (13)

On peut donc noter à la 96^{ème} semaine, le succès de ce schéma particulier avec une efficacité de 92.7 % pour les patients sous le schéma 4 jours sur 7 depuis le début de l'étude versus 96.1% d'efficacité pour les patients ayant changé de schéma à la semaine 48.

Mais quels en sont les bénéfices ? Tout d'abord cela permet une économie du coût des antirétroviraux de près de 43 %. De plus, il n'y a pas de différence dans le signalement des effets secondaires et la prévalence des échecs virologiques est équivalente dans les deux bras.

Cependant, ce n'est pas le premier essai sur ce sujet, nous disposons de données antérieures avec un schéma de l'éfavirenz en prise 5 jours sur 7. Attention, ce type de schéma peut aussi perturber les patients il faudra en discuter au cas par cas.

Néanmoins, si l'une de ces options est choisie, il faudra avant l'allègement vérifier la sérologie du patient vis-à-vis du virus de l'hépatite B. S'il est positif, il faut pouvoir maintenir une pression suffisante par du TAF/TDF/FTC/3TC.

Certains évoquent le risque que l'allègement contribue à une pénétration moins optimale des antirétroviraux dans les réservoirs profonds comme le système nerveux central ou les organes sexuels, ce qui augmenterait ainsi le risque de résistance et d'échec et il y aurait potentiellement une moins bonne prévention de la transmission sexuelle.

Avant toute modification du traitement, il faut s'assurer par l'intermédiaire d'un génotypage non seulement sur le plasma mais aussi sur l'ADN, de l'absence de mutations de résistances préexistantes archivées qui conduirait le patient à un échec thérapeutique (cf. Exemple de génotypage en *Annexe 3*).

Le génotypage sur ADN viral est utile notamment si nous n'avons aucune donnée sur l'histoire thérapeutique et sur les données génotypiques antérieures du patient. Il nous permet d'identifier des mutations même si l'ARN viral est bas. Il a une bonne valeur prédictive positive.(14)

Il arrive parfois que les mutations disparaissent avec le temps.

Pour améliorer la qualité de vie des patients mais aussi leur observance, il existe de nouvelles formes galéniques « retards » disponibles (cabotégravir, rilpivirine) en injection intramusculaire ou sous cutanée toutes les 4 semaines ce qui permet d'espacer les administrations (par allongement de la demi-vie). Certaines molécules (cabotégravir, islatravir) sont également en évaluation dans le cadre de la Prep (traitement pré-exposition) ou prophylaxie. Ces stratégies très récentes sont en train d'être approuvées par les autorités sanitaires et devraient arriver sur le marché d'ici peu (septembre 2021).

d.3) Modification de la thérapie en cas d'adjonction d'un nouveau traitement

De nos jours, grâce aux thérapies antirétrovirales hautement actives, les personnes séropositives ont une meilleure espérance de vie que dans les années 80.

Ainsi à l'heure actuelle, les principales préoccupations des soignants concernent d'une part le vieillissement et les pathologies qui l'accompagnent et d'autre part les toxicités à long terme inhérentes aux traitements.

De ce fait, il est fréquent de devoir ajouter de nouveaux traitements chez les PVVIH. Or nous avons vu que bon nombre d'antirétroviraux subissent un métabolisme hépatique comme beaucoup d'autres médicaments, ce qui sous-entend des phénomènes de compétition dans le métabolisme et l'élimination.

De plus, beaucoup d'antirétroviraux influencent les enzymes responsables du catabolisme des médicaments.

Ainsi, les inhibiteurs de la protéase comme le ritonavir inhibent le cytochrome P450 3A4 ce qui ralentit alors l'élimination des médicaments qui en sont substrats. La concentration plasmatique de ces principes actifs va augmenter, potentialisant l'action du médicament mais aussi ses toxicités.

Tandis que la névirapine ou bien l'éfavirenz peuvent induire ce cytochrome accélérant alors l'élimination de ses substrats dont les concentrations risqueront d'être infra thérapeutiques.

Il faudra toujours prendre garde à l'association de nouveaux traitements et vérifier qu'ils n'interagissent pas entre eux.

En cas de doute, il existe une plateforme de recherche spécialisée dans les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux dont nous re-parlerons par la suite.

Nous allons maintenant étudier plus précisément la prise en charge d'une comorbidité particulière : le cancer.

II/ Les patients vivant avec le VIH atteint de cancer

Aujourd'hui le VIH est une véritable maladie chronique, imposant un suivi régulier clinique et biologique tous les trois à six mois.

Les PVVIH ont désormais une espérance de vie sensiblement équivalente à la population générale mais leur qualité de vie est loin d'être idéale avec de nombreuses contraintes médicales.

Dans la population générale, on parle de « vieillissement en bonne santé » jusqu'à 65 ans environ, ensuite les comorbidités commencent à apparaître une à une.

Pour les PVVIH, celles-ci surviennent 15 ans plutôt en moyenne avec des atteintes cardiovasculaires, de l'hypertension, de l'insuffisance rénale, des maladies métaboliques (hypercholestérolémie, diabète, hypertriglycémie), ou encore des cancers dits non classant SIDA...

Ce vieillissement prématuré est dû à l'inflammation chronique de bas grade présente chez les PVVIH entraînant peu à peu des atteintes dégénératives (non caractéristique du VIH).

Cette inflammation sous-jacente est causée non seulement par l'épuisement du système immunitaire au cours des années, l'effet délétère de certaines thérapies antirétrovirales, la présence du virus mais aussi par le déficit immunitaire qu'il provoque (avec une mortalité accrue si le taux de CD4 est inférieur à 500 /mm³).

Ainsi, plus les patients deviennent âgés, plus ils sont sujets à développer d'autres affections médicales, et ce même avec une infection virologique parfaitement contrôlée.

Parmi ces affections, le cancer représente une comorbidité de plus en plus fréquente mais surtout complexe à prendre en charge chez ces patients.

De façon générale, les personnes vieillissantes sont plus exposées à développer des comorbidités (non caractéristique du VIH). Mais une PVVIH est prédisposée plus précocement à les développer du fait de l'inflammation générale du corps mais aussi du mode de vie ou des traitements pris.

1. Les cancers retrouvés chez le PVVIH

Le cancer représente aujourd'hui la première cause de mortalité dans la population VIH.

Les personnes séropositives sont victimes d'une part de l'immunodépression engendrée par la maladie, mais d'autre part, elles sont souvent exposées à la consommation de multiples substances (cannabis, alcool, tabac ou autres) ainsi qu'à certains virus oncogènes (VHB, VHC, HPV, Epstein Barr) pouvant favoriser la survenue de cancer.

Chez les PVVIH, on les différencie en deux sous-groupes.

On définit les cancers « classant SIDA » à partir desquels on diagnostiquera le patient au stade SIDA ; ils sont en nette régression depuis l'arrivée des tri thérapies. Cependant, en ce qui concerne le sarcome de Kaposi, le risque reste trente-cinq fois supérieur chez une personne séropositive.

Quel que soit le cancer, le risque est toujours moindre si le taux de CD4 du patient est supérieur à $500/\text{mm}^3$ et la charge virale parfaitement contrôlée depuis au moins deux ans. Mais 30 % des lymphomes surviennent chez des patients avec une charge virale indétectable.

Les cancers les plus fréquents chez les PVVIH sont les cancers « non classant SIDA ». Là encore un taux de CD4 inférieur à $500/\text{mm}^3$ expose à un plus grand risque.

Cancers « classant » SIDA	Cancers « NON classant » SIDA
Sarcome de Kaposi *	Le lymphome hodgkinien
Le lymphome non hodgkinien	Cancer des voies aérodigestives
Cancer du col de l'utérus **	Cancer du canal anal ***
	Cancer du foie
	Cancer du poumon

*Un examen clinique attentif de la peau et des muqueuses est nécessaire chez toute personne séropositive ;

** Le VIH entraînant une persistance des papillomavirus, un frottis cervical est recommandé tous les ans ;

*** un examen proctologique est conseillé tous les ans pour dépister toute lésion pré-cancéreuse y compris chez les femmes.(15)

Tableau 6. *Tableau différenciant les principaux cancers classant et non classant SIDA.*(16)

(17)

Néanmoins, il arrive parfois que le cancer soit diagnostiqué en premier. Il est alors révélateur de l'infection à VIH souvent latente depuis plusieurs années. Les oncologues sont alors fréquemment dépassés et font appel aux spécialistes de la prise en charge du VIH et inversement si le cancer survient après le diagnostic du VIH.

C'est aussi pour cela qu'aujourd'hui, il est recommandé devant tout diagnostic initial d'un cancer de réaliser un dépistage du VIH.

Nous verrons ainsi qu'une coopération entre les différents professionnels de santé est indispensable pour la bonne prise en charge du patient.

Pour limiter la survenue de cancer, l'arrêt du tabagisme est impératif. En effet, si l'on compare deux fumeurs, celui atteint du VIH aura plus de risque de développer un cancer et c'est justement dans cette population que la proportion de fumeur est la plus élevée.

2. Problématique du cancer chez les PVVIH et gestion des interactions

Une interaction médicamenteuse est la modification de l'effet d'un médicament due à l'administration simultanée d'un ou plusieurs autres médicaments.

Cette interaction peut être d'ordre pharmacocinétique (PK) ou bien pharmacodynamique (PD).

Les interactions pharmacocinétiques sont dues à des modifications au niveau des étapes ADME de la pharmacocinétique d'un médicament à savoir : Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination.

Quant à elles, les interactions d'ordre pharmacodynamiques font plutôt appel à un antagonisme d'action ou plus souvent ici à une synergie, une addition d'effets.

Bien sûr, les deux types d'interactions peuvent survenir indépendamment l'une de l'autre ou bien de façon concomitante.

La problématique d'un traitement anticancéreux chez une PVVIH suivant une thérapie antirétrovirale se trouve dans le fait que les ARV et les anticancéreux - notamment les thérapies ciblées de plus en plus prescrites- présentent de nombreuses propriétés pharmacologiques communes :

- Un index thérapeutique étroit
- Des voies métaboliques et mécanismes de transport membranaires (PgP, OAT, MRP) souvent communs : entraînant des compétitions pour ceux-ci.
- Ces molécules sont souvent substrats et/ou inhibiteurs et/ou inducteurs des enzymes du métabolisme et/ ou des transporteurs.

De plus, la variabilité génétique inter individuelle au niveau des cytochromes et des enzymes de la glucuronidation (les UGTs) peut avoir un impact supplémentaire (5-10 % des caucasiens sont déficitaires en UGT 1A1).

Ainsi, ces interactions ont potentiellement des conséquences sur l'efficacité voir sur la tolérance au traitement du patient (Cf. *Annexe 4* le Chart de Liverpool, illustrant les possibilités d'associations entre les thérapies anticancéreuses répertoriées et les antirétroviraux).

Cependant, la prédictibilité des interactions médicamenteuses devient difficile au fur et à mesure que le nombre de molécules associées augmente.

Il faut également prêter une attention particulière avec certaines co-médications utilisées dans les traitements de support comme les traitements de la douleur, les antiémétiques ou les corticoïdes qui peuvent également interférer avec les antirétroviraux et pour lesquels des variations de concentrations pourraient s'avérer problématique.

a) Les interactions d'ordre pharmacocinétiques

Ci-dessous, est présenté dans le tableau un récapitulatif de l'implication des antirétroviraux dans les processus de métabolisation des médicaments.

L'organisme va métaboliser les médicaments pour pouvoir les éliminer plus facilement.

Pour cela, il va généralement les transformer en molécules plus hydrosolubles grâce à des réactions de fonctionnalisation (ou de phase 1) et de conjugaison (phase 2).

La plupart des réactions de phase 1 sont catalysées par des protéines particulières : les cytochromes P450 (CYP450), dont ils existent plusieurs isoformes (CYP 3A4, 2D6, 2C9 ...).

ARV impliqué (classe thérapeutique)	Effet sur les enzymes et transporteurs
darunavir boosté au ritonavir (IP)	Inhibiteur CYP 3A4, Inhibiteur CYP 2D6 et PgP (par le ritonavir) Inhibiteur OATP, auto-induction
atazanavir/ritonavir (IP)	Inhibiteur CYP 3A4, 2C8 Inhibiteur 2D6 (par le ritonavir) Inhibiteur UGT 1A1, OATP Inhibiteur/ inducteur de la PgP
lopinavir/ ritonavir (IP)	Inhibiteur CYP 3A4, Auto-induction Inhibiteur OATP
dolutégravir (INI)	Inhibiteur du transporteur OCT2, MATE-1
élvitégravir (INI) /cobicistat	Puissant inhibiteur du CYP 3A4 et plus faiblement du 2D6 Inhibiteur de la PgP
éfavirenz (INNTI)	Inducteur du 3A4 et 2B6 ++ Inhibiteur du CYP 2C9, 2C19
étravirine (INNTI)	Inducteur du CYP 3A4 Inhibiteur CYP 2C9, 2C19, PgP
névirapine (INNTI)	Inducteur du CYP 3A4 et 2B6
rilpivirine (INNTI)	Inhibiteur de la PgP in vitro
doravirine (INNTI)	Faible inducteur du CYP 3A
maraviroc (Inhibiteur d'entrée)	Inhibiteur de la PgP in vitro

Tableau 7. *Tableau non exhaustif de l'impact des principaux antirétroviraux sur les processus de métabolisation et d'élimination. (18)*

Les inhibiteurs d'intégrase ne sont que peu sujets aux interactions médicamenteuses, ils sont principalement métabolisés par l'UGT.

Au niveau pharmacocinétique, l'inhibition du métabolisme par le ritonavir (inhibiteur de protéase utilisé comme booster dans les stratégies ARV) ou le cobicistat conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques d'une thérapie ciblée comme le bortézomib (inhibiteur du protéasome) potentialisant ici les effets indésirables de type neurologiques.

L'inhibition enzymatique est plus dangereuse car elle est brutale mais elle disparaît plus rapidement que l'induction enzymatique puisqu'elle ne nécessite pas de synthèse enzymatique.

Au contraire, une induction du métabolisme pourra conduire à une diminution de l'exposition plasmatique au médicament et donc à une moindre efficacité du traitement, entraînant une perte de chance pour le patient.

Dans le cas des ARV, la diminution de l'exposition plasmatique est plutôt rare mais en cas de doute on conseillera un monitoring pharmacologique.

Les effets provoqués par l'induction du métabolisme d'un médicament peuvent mettre jusqu'à trois à quatre semaines à s'instaurer mais aussi à s'estomper car le mécanisme passe par l'expression génétique de l'enzyme.

Attention, l'inducteur enzymatique va accélérer l'élimination du médicament induit, ce qui va diminuer ses effets mais cela va aussi accroître la formation de ses métabolites qui peuvent parfois s'avérer toxiques.

Néanmoins, dans le cas d'une prodrogue l'effet sera totalement inversé et l'induction enzymatique augmentera la concentration en principe actif.

De plus, il faut tenir compte du risque de malabsorption des ARV compte tenu des effets de la chimiothérapie.

b) Les interactions d'ordre pharmacodynamiques

Au niveau pharmacodynamique, les interactions correspondent le plus souvent à un effet additif sur certaines toxicités. Les principaux risques retrouvés sont :

- une augmentation du risque néphrotoxique : en particulier avec l'association de ténofovir sous la forme TDF et de chimiothérapie telle que le cisplatine, le pémétréxed, l'ifosfamide ou le méthotrexate haute dose.
- un allongement de l'espace QTc : que l'on peut retrouver avec la rilpivirine (INTI) ou l'atazanavir (IP) et un certain nombre d'inhibiteurs de protéine kinase tel que le sunitib, le sorafénib ou le nilotinib.
- d'une augmentation du risque hématotoxique avec la zidovudine et la plupart des anticancéreux, incluant également des thérapies ciblées.

3. Réunion de concertation pluridisciplinaire Cancer VIH

Le traitement du cancer chez la personne séropositive demande donc une double prise en charge, à la fois par un cancérologue (hématologue, oncologue médical, oncologue radiothérapeute...) et par un médecin spécialiste de l'infection par le VIH. Cette prise en charge est donc complexe tant sur le plan immunologique que sur le risque majeur d'interactions médicamenteuses entre les traitements anticancéreux et antirétroviraux.

Il faut en effet également veiller à l'absence de complications liées à l'immunodépression et mettre en place une surveillance spécifique et/ou une chimioprophylaxie des infections opportunistes, comme la mise sous Bactrim[®].

Ainsi, les recommandations françaises encouragent la mise en place de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) spécifiques pour ces patients depuis 2010.

a) Objectifs des RCP

Les RCP spécifiques « Cancer et VIH » ont été mises en place dans le but d'améliorer la prise en charge à la fois carcinologique et virologique des PVVIH atteints d'un cancer en permettant le partage des connaissances des professionnels de santé et des spécificités inhérentes à chacune des pathologies concernées.

Les deux principaux objectifs sont :

- De permettre à tous les patients infectés par le VIH et atteints de cancer d'avoir accès aux compétences requises pour une prise en charge optimale de la maladie au diagnostic et dans le suivi.
- De permettre que les dossiers des patients atteints d'un cancer et infectés par le VIH soient discutés par des experts au niveau régional et/ou national.

b) Quel réseau aujourd'hui ?

Il existe aujourd'hui des RCP Cancer et VIH au niveau régional et une RCP nationale.

Dans la ville de Marseille, une RCP régionale mensuelle coordonnée par les Drs Poizot-Martin/Bregigeon (CISIH, Hôpital Sainte-Marguerite) a été initiée en janvier 2010.

Cette RCP est une RCP de « recours », ce qui signifie que le dossier des patients a déjà été validé en RCP cancer. Le dossier est soumis uniquement pour une demande d'optimisation sur le plan de la prise en charge du VIH par rapport au traitement carcinologique recommandé.

Cela concerne donc principalement la prise en charge des interactions médicamenteuses et des infections opportunistes au cas par cas.

En 2014, le réseau CANCERVIH a été créé, dans le cadre d'un appel d'offre de l'InCA (Institut National du Cancer), sous la coordination du Dr Poizot-Martin et du Pr Spano (oncologue, Pitié-Salpêtrière, Paris), dont les objectifs et missions sont multiples.

Ils concernent en effet :

- le soin : avec la mise en place de la RCP OncoVIH
- la formation : à la fois auprès des soignants mais aussi pour informer les patients et leur entourage.
- la recherche : en permettant d'améliorer la connaissance des cancers classant et non-classant SIDA, de recueillir des données épidémiologiques, de participer à la rédaction des recommandations de pratique clinique et de prise en charge et de proposer des cohortes spécifiques de suivi, comme pour les patients VIH qui vont être traités par immunothérapie.

Le groupe CANCERVIH relie ainsi les deux ensembles de réseaux régionaux : les COREVIH et les réseaux régionaux de cancérologie (RRC), en permettant aux médecins spécialistes à la fois du VIH et du cancer d'assister en même temps aux RCP.

c) Modalités de fonctionnement de la RCP nationale OncoVIH

Depuis mai 2014, la RCP nationale OncoVIH a été mise en place deux fois par mois. Elle est accessible à tous les médecins (France métropolitaine et DROMCOM) par un système de webconférence.

En amont de chaque RCP, les dossiers médicaux des patients sont envoyés par les différents médecins au responsable de la RCP qui les transfère ensuite à l'ensemble des participants afin de les étudier préalablement.

En outre, une fiche de RCP est remplie afin de résumer l'ensemble des informations importantes concernant l'histoire médicale et thérapeutique du patient.

Au cours de ces RCP plusieurs professionnels sont présents dont des virologues, un ou plusieurs pharmacologues, des infectiologues et des oncologues de différentes spécialités. Les professionnels présents varient en fonction des cas présentés.

Le but étant une analyse approfondie de la situation de chaque patient, afin de déterminer la meilleure thérapeutique à mettre en place. Ainsi, on définit pour le patient un programme personnalisé de soins (PPS).

On va alors étudier le(s) génotype(s) du VIH, l'histoire viro thérapeutique, le terrain du patient : ses comorbidités, co médications, s'il présente des insuffisances organiques ou des co infections (hépatite B, hépatite C, Cytomégalovirus (CMV), toxoplasmose).

La fiche RCP est divisée en quatre grandes sous parties (Figure 7 et 8) :

- 1^{ère} partie : les informations générales du patient : date de naissance, le centre de prise en charge pour le VIH et pour le cancer, les addictions, comorbidités, co- infections, la fonction rénale et le motif de la RCP.
- 2nd partie : les informations sur son cancer : le contexte de découverte, la date, le siège de la tumeur, la classification, le statut thérapeutique (déjà traité, 1^{ère} chirurgie...).
- 3^{ème} partie : les informations concernant le VIH du patient : la date de découverte, le(s) traitement(s), la charge virale, son taux de CD4 actuel et le nadir CD4 s'il est connu (taux de CD4 au moment du diagnostic).

- 4^{ème} partie : les recommandations de la RCP c'est-à-dire la décision de l'équipe quant aux traitements proposés pour le patient et les surveillances à mettre en place.



Patient			
Sexe	Choisir	Numéro de la fiche	FR-
Pays de résidence	<input type="checkbox"/> France <input type="checkbox"/> Autre	Taille (m)	
Département de domicile		Poids (kg)	
Mois et année de naissance	mois-xxxx	IMC (calcul automatique)	#DIV/0!
Pays de naissance			
Centre de prise en charge VIH		Centre de prise en charge Cancer	
Etablissement		Etablissement	
Service		Service	
Médecin(s) référent(s) VIH		Médecin(s) référent(s) cancer	
Téléphone		Téléphone	
Mail		Mail	
Médecin traitant		Adresse médecin traitant	
Motif de la RCP		Capacité de vie (OMS)	
	<input type="checkbox"/> Avis thérapeutique VIH <input type="checkbox"/> Avis thérapeutique oncologie <input type="checkbox"/> RCP de recours		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
Addictions		Comorbidités / Co-infections	
Tabac	<input type="checkbox"/> Fumeur actif ou sevré > 1 an <input type="checkbox"/> Non fumeur	ClCr (mL/min MDRD)	
Toxicomanie	<input type="checkbox"/> Active précisez	Co-infection VHB	<input type="checkbox"/> AgHBs+ <input type="checkbox"/> AchBc isolé
Alcool	Choisir	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	Classification	
	Si autre, précisez	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	
		Chirurgie	
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
		Date de la chirurgie	
		xx-mois-xx	
		Type de chirurgie	

Fournir la liste des traitements antérieurs pour le cancer

Figure 7. Premier volet de la fiche de RCP nationale OncoVIH.

VIH			
Année diagnostic VIH	xxxx	Date du 1er traitement ARV	xx-mois-xx
Nadir des CD4 (/mm ³)		HLA B5701	Choisir
CD4 actuels (/mm ³)		CV VIH actuelle (cp/mL)	
Ratio CD4/CD8		Durée de suppression virologique	
Allergie aux sulfamides	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
Fournir la liste des traitements ARV et des génotypes antérieurs			
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 + ETC + 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)		
Autre ARV			
Comédications (pour éventuelles interactions médicamenteuses)			
Commentaires éventuels et questions posées à la RCP			
Recommandations / décisions de la RCP		Date de la RCP	
		xx-mois-xx	
Responsable de la RCP			
Participants à la RCP			
Traitement ARV		Monitoring pharmacologique ARV	
<input type="checkbox"/> Initié / modifié	<input type="checkbox"/> Maintenu à l'identique	<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		Si AgHBs+	ADN VHB 1/mois
<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 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		Prophylaxies à maintenir après le traitement carcinologique jusqu'à un taux de CD4 > 200 ou 15% pendant 6 mois	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		<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	

Figure 8. *Second volet de la fiche de RCP nationale OncoVIH.*

Depuis 2014, 905 dossiers (données de novembre 2020) ont été discutés lors de la RCP nationale OncoVIH. Une modification du traitement ARV a été demandée dans presque un tiers des cas et dans la majorité, le motif était lié à une interaction PK (68%) ou PD (10%).

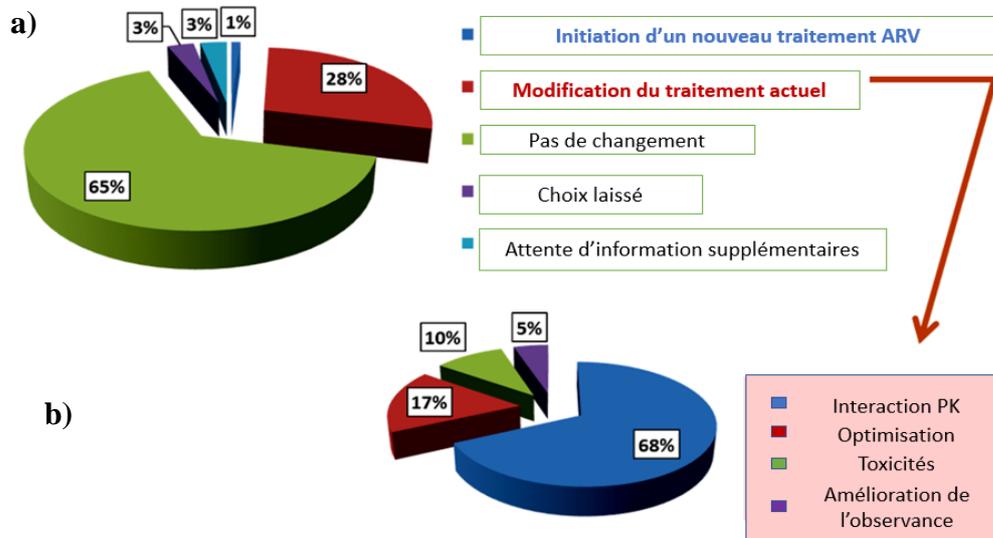


Figure 9. a) Diagramme des décisions proposées en RCP ; b) Causes des modifications apportées au cours des RCP de 2014-2020

d) Rôle du pharmacologue au sein des RCP

Le rôle du pharmacologue est de détecter les éventuelles interactions médicamenteuses entre le traitement du VIH et du cancer mais également avec l'ensemble des co-médications prises par le patient ou pouvant être initiées dans le cadre des soins de support.

En cas d'interaction significative mettant en péril le succès d'un ou l'autre des traitements, que ce soit par risque d'inefficacité ou de toxicité, on proposera une modification du traitement.

Ce travail d'analyse nécessite bien souvent la connaissance de l'histoire thérapeutique VIH du patient, et de sa situation immuno-virologique pour pouvoir émettre des recommandations en cas de modification. Le degré de l'interaction attendu, n'impose pas toujours un changement de traitement parfois difficile à accepter pour le patient, mais nécessite néanmoins la mise en place d'une surveillance clinique, biologique et/ou pharmacologique appropriée, et notamment le recours au STP des antirétroviraux et/ou anticancéreux.

Pour nous aider dans cette recherche d'interactions, nous disposons d'outils mais qui sont parfois limités.

En effet, les données sur les interactions médicamenteuses entre ARV et anticancéreux ne sont que très parcellaires, du fait de l'absence d'études possibles chez le volontaire sain et donc bien souvent ne résultent que de l'analyse théorique des interactions ou de petites séries de patients ou encore de « case report » isolé.

Ce travail de recherche et d'analyse est donc complexe et nécessite une expertise à la fois dans la connaissance des mécanismes des interactions mais également de la connaissance de la pathologie pour s'assurer de l'innocuité d'une association.

Il est également important de connaître toutes les co-médications du patient.

Plusieurs moyens sont mis en œuvre afin de gérer au mieux ces associations médicamenteuses. On peut effectuer des recherches d'interactions médicamenteuses sur différents sites comme le Vidal, DDI predictor, drugs.com, le thesaurus de l'ANSM ou bien étudier l'ensemble des monographies de chaque médicament une par une.

Au cours ou en amont des RCP, nous avons très souvent recours à un outil maintenant considéré par les experts comme une référence.

Il a été créé par l'Université de Liverpool, il s'agit d'une plateforme internet de recherche d'interactions médicamenteuse entre les antirétroviraux et tout autre médicament : <https://www.hiv-druginteractions.org/>. Elle existe aussi sous la forme d'une application smartphone.



Figure 10. Application *iChart*

Cette application est également disponible pour les anticancéreux (<https://cancer-druginteractions.org/>), les médicaments utilisés pour le traitement des hépatites B et C (<https://www.hep-druginteractions.org/>) et depuis l'hiver 2020, pour tout ce qui est relatif au COVID-19 (<https://covid19-druginteractions.org/>).

De plus, sur cette plateforme sont aussi mises à disposition des recommandations spécifiques pour certaines populations ou indications thérapeutiques comme : les consommateurs de drogues, les patients ayant des troubles de la déglutition ou ayant subi une chirurgie bariatrique etc...

En cas d'interaction significative, une analyse documentée sur les mécanismes de l'interaction, les conséquences, et/ou les risques ainsi que le niveau de preuve est fournie. Des alternatives thérapeutiques lorsque cela est possible sont également proposées, à évaluer dans le cas particulier de chaque patient.

III/ Mise en place d'un outil d'aide à la gestion d'interactions médicamenteuses

1. Objectifs

Ces dernières années, de nombreuses nouvelles molécules anticancéreuses ont été mises sur le marché. Parmi elles, on retrouve principalement des thérapies ciblées et les traitements par immunothérapie, correspondant aux anticorps monoclonaux ou conjugués.

Ces dernières thérapies ne sont pas toujours référencées dans les sites que nous utilisons, nous n'avons aucun outil rapide à disposition et il est alors nécessaire d'étudier entièrement chaque monographie médicamenteuse afin de s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses avec nos traitements.

L'objectif de ce travail a donc été de créer un outil permettant d'identifier rapidement le risque d'interaction médicamenteuse, en visualisant directement les voies métaboliques impliquées dans le métabolisme de ces nouvelles thérapies.

Durant mon stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année de pharmacie dans le laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie (Pr Lacarelle) du CHU La Timone, j'ai préparé l'ensemble des RCP Onco-VIH avant d'y assister, ce qui m'a permis de travailler sur ce projet et de le mettre en place en routine.

Parmi l'ensemble des thérapies ciblées, nous nous sommes concentrés sur les inhibiteurs de protéines kinases (IPK) par voie orale ainsi que sur l'immunothérapie avec les anticorps monoclonaux conjugués à une toxine (susceptible d'être métabolisée par le foie).

Les anticorps monoclonaux non conjugués n'étant que des protéines non métabolisées, il n'y a aucun risque d'interaction pharmacocinétique.

2. Matériels et méthodes

Nous avons référencé un total de 46 molécules via le VIDAL, dont 32 inhibiteurs de protéines kinases et 4 anticorps conjugués.

Nous avons vérifié qu'elles molécules étaient déjà répertoriées sur le site « HIV drugs interactions » mis en place par l'Université de Liverpool. Au total, 33/46 molécules n'étaient pas référencées, preuve que nous manquons cruellement de données actualisées.

Puis nous avons analysé les monographies pour ces trente-trois molécules afin de recenser les enzymes et transporteurs impliqués dans leurs métabolismes ainsi que leur potentiel inhibiteur et/ou inducteur vis-à-vis de ces enzymes et transporteurs.

Nous avons ensuite réfléchi à l'élaboration d'un outil simple et rapide pour nous aider dans l'analyse lors des RCP.

Après plusieurs essais, nous avons décidé de référencer l'ensemble de ces thérapies ciblées sous forme de tableaux, présentant le caractère **substrat et/ou inducteur et/ou inhibiteur vis-à-vis des enzymes et/ou des transporteurs en prenant en compte la gradation de ces effets** (faible/modéré/puissant en fonction des données disponibles).

Les molécules référencées par leur dénomination commune internationale sont ainsi classées par ordre alphabétique

Enfin, en raison du nombre important de thérapies ciblées allongeant l'espace QT et donc potentialisant le risque de torsade de pointes, nous avons également retenu cette caractéristique.

Trois types de tableaux ont été créés :

- Pour les isoformes du cytochrome P450 (CYP) : Cyp 3A4, 2D6, 2C8, 2C9...
- Pour les transporteurs : PgP, BCRP, MRP2, OAT...
- Pour les autres enzymes : UGT principalement.

Ci-dessous, sont présentés des extraits des tableaux élaborés illustrant les propriétés et effets des inhibiteurs de protéine kinase sur les isoformes du cytochrome P450 (Tableau 8), sur les transporteurs (Tableau 9) et autres enzymes (Tableau 10), permettant d'identifier rapidement le risque d'interaction médicamenteuse grâce à la codification selon la légende jointe. (Figure 11).

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2D6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
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 -

Tableau 8. Extrait de l'ensemble des thérapies ciblées et de leur action au niveau des isoformes du cytochrome P450.

	PGP	BCRP	MRP2	OAT 1	OAT 3
Osimertinib	S	S			
Tramétinib	S	*			

Tableau 9. Extrait de l'ensemble des thérapies ciblées et de leur action au niveau des différents transporteurs.

	UGT	UGT 1A1	UGT 1A4	UGT 1A9	UGT 2B7
Axitinib		S			
Cobimétinib					S
Crizotinib * ♥		-			-
Dabrafénib					

Tableau 10. Extrait de l'ensemble des thérapies ciblées et de leur action au niveau des enzymes de la glucuronidation.

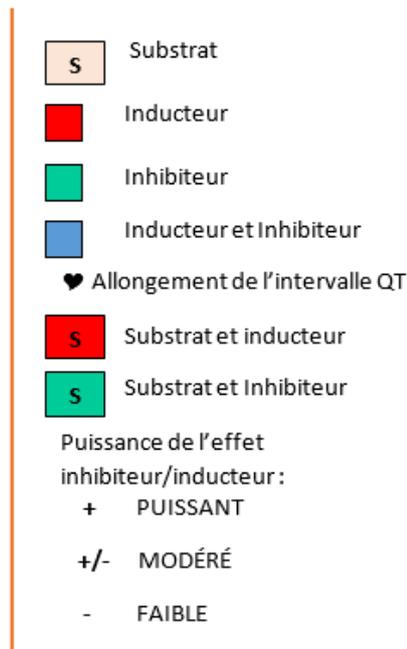


Figure 11. Légende accompagnant les trois tableaux précédents.

3. Mise en application de l'outil : présentation de cas cliniques

a) Premier cas clinique

Il s'agit d'un homme de 57 ans diagnostiqué pour le VIH en 2013. En octobre 2019, on lui diagnostique un cancer du poumon (adénocarcinome) métastatique avec plusieurs localisations.

Dans ses antécédents, on note (Figure 12) :

- des sérologies négatives pour le virus de l'hépatite B et C
- des sérologies positives pour le cytomégalovirus (CMV) et la toxoplasmose.
- un débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD (DFGe) de 57 mL/min, il souffre donc d'une insuffisance rénale modérée.

Sur le plan de son infection à VIH (Figure 13), il présente un taux de lymphocytes CD4 à 539/mm³, une charge virale indétectable (inférieure à 20 copies/mL) et un nadir de CD4 à 38/mm³. Il est donc bien contrôlé.

Son traitement antirétroviral est le Genvoya® composé de l'elvitegravir - cobicistat / ténofovir alafénamide (TAF) / emtricitabine, 1 comprimé par jour.

Patient	
Sexe	Masculin
Pays de résidence	<input checked="" type="checkbox"/> France <input type="checkbox"/> Autre
Département de domicile	La Réunion (974)
Mois et année de naissance	avr.-63
Pays de naissance	France
Numéro de la fiche	FR-110-17-RPYN
Taille (m)	1,75
Poids (kg)	78
IMC (calcul automatique)	25,5
Centre de prise en charge VIH	
Etablissement	CHU Saint-Denis de la Réunion
Service	Maladies infectieuses
Médecin(s) référent(s) VIH	Dr Marie-Pierre MOITON
Téléphone	
Mail	marie-pierre.moiton@chu-reunion.fr
Médecin traitant	Dr Vincent BANDERA
Centre de prise en charge Cancer	
Etablissement	CHU Saint-Denis de la Réunion
Service	Pneumologie
Médecin(s) référent(s) cancer	Dr GAZAILLES
Téléphone	
Mail	
Adresse médecin traitant	20 bis rue Montgaillard - 97400 Saint Denis
Motif de la RCP	
	<input checked="" type="checkbox"/> Avis thérapeutique VIH
	<input type="checkbox"/> Avis thérapeutique oncologie
	<input type="checkbox"/> RCP de recours
Capacité de vie (OMS)	
	<input checked="" 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	Alcoolisme sévère
Comorbidités / Co-infections	
ClCr (mL/min MDRD)	57
Co-infection VHB	<input type="checkbox"/> AgHBs+ <input type="checkbox"/> AchBc isolé
Co-infection VHC	Non
Sérologie CMV	Positive
Sérologie toxoplasmose	Positive
Cancers	
ATCD personnels de cancer	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
Date du diagnostic cancer	5-oct.-19
Contexte de découverte	<input type="checkbox"/> Dépistage <input checked="" type="checkbox"/> Manifestation clinique <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Autres précisez
Type de cancer	Poumon
Phase de la maladie	<input checked="" type="checkbox"/> Phase initiale <input type="checkbox"/> Rechute
Histologie (anopath. / biologie moléculaire / PDL1)	Adénocarcinome
Type de chirurgie	Exérèse de la métastase cérébrale principale frontale droite
Siège de la tumeur primaire CIM10	Poumon
Autres localisations	Métastases cérébrales, rachidiennes, costales et iliaque gauche
Classification	T... N... M... <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input checked="" type="checkbox"/> IV
Statut thérapeutique	Non traité
Date du début du traitement onco	xx-mois-xx
Chirurgie	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Date de la chirurgie	9-oct.-19
Fournir la liste des traitements antérieurs pour le cancer	

Figure 12. Volet 1 de la fiche RCP du premier cas clinique.

VIH			
Année diagnostic VIH	2013	Date du 1er traitement ARV	1-mars-14
Nadir des CD4 (/mm ³)	38	HLA B5701	Négatif
CD4 actuels (/mm ³)	539	CV VIH actuelle (cp/mL)	<20
Ratio CD4/CD8	0,8	Durée de suppression virologique	
Allergie aux sulfamides	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non		
Fournir la liste des traitements ARV et des génotypes antérieurs			
Traitement ARV en cours	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> Genvoya® (EVG + TAF + ETC + 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)		
Autre ARV			
Comédications (pour éventuelles interactions médicamenteuses)			
Keppra, Zamudol			
Commentaires éventuels et questions posées à la RCP			
Proposition de traitement par Tagrisso par la RCP locale avec indication de radiothérapie complémentaire à évaluer dans les 3 mois. Avis sur la thérapie sous ce type de protocole.			
Recommandations / décisions de la RCP		Date de la RCP	
		19-nov.-19	
Responsable de la RCP		Pr. Jean-Philippe SPANO (Oncologie médicale) & Dr Isabelle POIZOT-MARTIN (Immuno-hématologie)	
Participants à la RCP		Pr. François BOUE (Hématologie), Dr Romain PALICH (Infectiologie), Dr Laurent QUERO (Radiothérapie), Dr Caroline SOLAS (Pharmacologie), Dr Marc-Antoine VALANTIN (Infectiologie)	
Traitement ARV		Monitoring pharmacologique ARV	
<input checked="" type="checkbox"/> Initié / modifié <input type="checkbox"/> Maintenu à l'identique		<input checked="" type="checkbox"/> Oui (si Biktarvy) <input type="checkbox"/> Non	
Le Cobicistat contenu dans le Genvoya® est contre-indiqué avec le Tagrisso®. Proposition de switcher pour Biktarvy® avec des dosages (BCT + TAF) ou Triumeq®.		<input checked="" type="checkbox"/> CV VIH 1/mois <input checked="" type="checkbox"/> CD4 tous les 3 mois	
Traitement oncologique		Si AgHBs+	
<input type="checkbox"/> Aucun <input type="checkbox"/> Maintenu à l'identique		ADN VHB 1/mois	
<input checked="" type="checkbox"/> Initié <input type="checkbox"/> Modifié			
<input type="checkbox"/> Surveillance <input type="checkbox"/> En attente d'informations		Si sérologie CMV+	
Validation d'un traitement par Tagrisso® + radiothérapie.		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		Prophylaxies à maintenir après le traitement carcinologique jusqu'à un taux de CD4 > 200 ou 15% pendant 6 mois	
<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non		<input checked="" 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			

Figure 13. Second volet de la fiche RCP du premier cas clinique.

Il est également traité par du Keppra® (lévétiracetam) et du Zamudol® (tramadol). Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse significative avec le traitement antirétroviral.

En effet, le lévétiracétam est éliminé sous forme inchangée dans les urines.

Concernant le tramadol, il est principalement métabolisé par l'isoforme 2D6. L'association Genvoya® aura plutôt tendance à réduire la formation du métabolite actif, il faudra surveiller les effets indésirables potentiels.

Having trouble viewing the interactions? [Click here for the Interaction Checker Lite.](#)

HIV Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="genvoya"/>	<input type="text" value="trama"/>	<input type="checkbox"/> Check HIV/ HIV drug interactions
Switch to table view		Reset Checker
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	Potential Weak Interaction
<input checked="" type="checkbox"/> Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (EVG/c/FTC/TAF) ⓘ	<input checked="" type="checkbox"/> Levetiracetam ⓘ	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (EVG/c/FTC/TAF)
	<input checked="" type="checkbox"/> Tramadol ⓘ	Tramadol
	<input type="checkbox"/> Paracetamol (Acetaminophen) ⓘ	More Info ▼
	<input checked="" type="checkbox"/> Tramadol ⓘ	No Interaction Expected
		Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (EVG/c/FTC/TAF)
		Levetiracetam
		More Info ▼

Figure 14. Vérification des interactions entre le Genvoya®, Keppra® et Zamudol®

Lors de la présentation de sa fiche en RCP, le traitement carcinologique proposé est l'osimertinib (Tagrisso®). C'est un inhibiteur de tyrosine kinase, que l'on veut associer à des séances de radiothérapie.

L'osimertinib est indiqué pour traiter le cancer bronchique non à petites cellules en présence d'une mutation sur le récepteur à l'EGF (facteur de croissance épidermique).

En amont de la RCP, nous analysons si l'association thérapeutique est possible. L'osimertinib n'est pas référencée sur la plateforme de recherche d'interactions médicamenteuse pour le cancer de Liverpool.

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2D6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
Axitinib	S					S	S
Bexarotène*							S
Bosutinib ♥							S
Cabozantinib					S		S
Céritinib ♥					-		S+
Cobimétinib							S
Crizotinib ♥							S +/-
Dabrafénib*				S			S
Lapatinib				S		S	S
Lenvatinib*							S*
Midostaurine							S
Mitotane *							*
Nilotinib ♥				S	-		S +/-
<u>Osimertinib</u>							S
<u>Tramétinib</u>							S

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

Tableau 11. Propriétés de l'osimertinib sur les isoformes du CYP450

	PGP	BCRP	MRP2	OAT 1	OAT 3
Osime rtinib	S	S			
Trame tinib	S	*			

Tableau 12. Propriétés de l'osimertinib sur les transporteurs.

Grâce à notre outil, nous observons rapidement que l'osimertinib est à la fois substrat et inhibiteur du CYP3A4, de la PgP (protéine d'efflux) et de la BCRP. Notons, qu'il n'a aucune action sur le cytochrome 2D6 donc aucune interférence avec le traitement antalgique.

Cependant, le traitement antirétroviral comporte un booster, le cobicistat, inhibiteur puissant du CYP450 3A4. Par conséquent, il y a un risque majeur d'augmentation des concentrations circulantes de l'osimertinib et donc de potentialiser sa toxicité. Ainsi, le patient est exposé à un

risque accru de développer une pneumopathie interstitielle diffuse ou bien des effets indésirables digestifs ou cutanés de grade plus important.

Il est donc impératif de modifier le traitement antirétroviral pour cause d'interaction d'ordre pharmacocinétique, pouvant conduire à un sur-risque toxique.

L'osimertinib peut également par inhibition légère du CYP3A4 et de la PgP augmenter l'exposition de certains antirétroviraux, mais ceci pourra être surveillé grâce au STP.

En fonction des données virologiques du patient, notamment le profil de résistances (non disponible lors de la RCP) et de son statut HLA, plusieurs choix thérapeutiques sont possibles pour permettre de stopper le « booster » cobicistat, tout en permettant au patient de conserver un traitement simplifié en un seul comprimé par jour :

- Passer sous Delstrigo® (doravirine/ lamivudine / TDF). On ne choisira pas cette option car le TDF est plus néphrotoxique que le TAF, or la fonction rénale du patient est déjà altérée. De plus, l'osimertinib inhibe la PgP dont est substrat le ténofovir ce qui risque de potentialiser encore plus la néphrotoxicité de cette molécule en augmentant son exposition.
- Le choix préférentiel se portera sur le Biktarvy® (bictégravir/ TAF/ emtricitabine) : on conserve un inhibiteur d'intégrase, comme l'elvitegravir et l'association TAF/FTC avec le ténofovir sous la forme alafénamide moins néphrotoxique. Ce choix permet de conserver un traitement similaire avec un INI de 2^{ème} génération donc ne mettant pas en danger le contrôle de l'infection à VIH. Cependant, cela nécessitera la mise en place d'une surveillance :
 - pharmacologique avec mesure des concentrations plasmatiques de bictégravir et de ténofovir, car l'osimertinib peut augmenter légèrement l'exposition du bictégravir et du ténofovir
 - clinique en lien avec la possible augmentation de l'exposition du bictégravir
 - rénale en lien avec la possible augmentation de l'exposition du ténofovir.
- Une autre alternative serait de passer sous Triumeq® (dolutégravir/ lamivudine/ abacavir) : on conserve un inhibiteur de l'intégrase, mais on stoppe le ténofovir et ainsi la pression sur la fonction rénale, déjà altérée, avec l'association lamivudine, abacavir qui ne

sont pas substrats de Pgp et BCRP. Ce choix devra être validé par le génotype de résistance cumulé et des antécédents thérapeutiques.

Un changement plus important du traitement comme proposé dans la seconde alternative doit bien sûr être étudié et validé par l'infectiologue qui suit le patient pour s'assurer que ce changement ne perturbe pas son observance. Ainsi le choix du traitement lors d'une modification, bien que fortement guidé par le risque d'interaction, doit aussi prendre en compte des facteurs individuels. Dans ce cas précis, passer au Triumeq® éliminerait tout risque d'interaction mais modifie complètement le traitement alors que passer au Biktarvy®, ne modifie que l'INI mais nécessitera la mise en place d'un STP associé à une surveillance clinique et biologique.

b) Second cas clinique

Il s'agit ici d'un homme âgé de 61 ans. Il présente depuis septembre 2018, un cancer de la thyroïde (carcinome). Bien qu'il ait subi une chirurgie à cette date, il présente aujourd'hui des micronodules au niveau des ganglions cervicaux et des poumons.

La tumeur thyroïdienne de ce patient présente une mutation au niveau du gène *BRAF*, codant pour la protéine BRAF, qui fait partie de la voie de signalisation de l'EGFR, impliquée dans la croissance tumorale.

Concernant ses antécédents (Figure 15), le patient est non-fumeur, sa fonction rénale est excellente avec un DFG estimé à 111 mL/min et nous ne disposons d'aucunes sérologies récentes que ce soient pour le VHB, le VHC, le CMV ou la toxoplasmose.

Le diagnostic du VIH a été posé en 1992, son nadir de CD4 est inconnu au moment de la RCP. Sa charge virale est aujourd'hui indétectable mais nous n'avons aucune donnée sur la durée d'indéfectabilité du patient. Son taux de lymphocytes CD4 est à 600 CD4/mm³.

Concernant ses différents traitements (Figure 16), il reçoit actuellement une combinaison à base d'IP boosté : darunavir (Prezista®) et ritonavir (Norvir®).

Le patient présente plusieurs co-médications : Kardégic® (acide acétyl salicylique), Crestor® (rosuvastatine), olmésartan, Amlor®(amlodipine), bisoprolol, Levothyrox ® (lévothyroxine), Janumet® (metformine, sitagliptine) et ésomeprazole.

L'association d'inhibiteur de protéase boosté a un fort impact sur les molécules métabolisées par le cytochrome 3A. Plusieurs interactions avec les Co médicaments ont été équilibrées, il faudra faire attention lors du changement de traitement ARV avec la levée du boost.



Patient	
Sexe	Masculin
Pays de résidence	<input checked="" type="checkbox"/> France <input type="checkbox"/> Autre
Département de domicile	Paris (75)
Mois et année de naissance	mai-60
Pays de naissance	France
Numéro de la fiche	FR-060-124-NFUE
Taille (m)	1,72
Poids (kg)	83
IMC (calcul automatique)	28,1
Centre de prise en charge VIH	
Etablissement	Pitié-Salpêtrière
Service	Infectiologie
Médecin(s) référent(s) VIH	Dr Marc-Antoine VALANTIN
Téléphone	
Mail	
Médecin traitant	
Centre de prise en charge Cancer	
Etablissement	Pitié-Salpêtrière
Service	Unité thyroïde
Médecin(s) référent(s) cancer	Pr. Laurence LEENHARDT
Téléphone	
Mail	
Adresse médecin traitant	
Motif de la RCP	
<input type="checkbox"/> Avis thérapeutique VIH	
<input checked="" type="checkbox"/> Avis thérapeutique oncologie	
<input type="checkbox"/> RCP de recours	
Capacité de vie (OMS)	
<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> Non fumeur
Toxicomanie	<input type="checkbox"/> Active précisez
Alcool	Choisir
Comorbidités / Co-infections	
ClCr (mL/min MDRD)	111
Co-infection VHB	<input type="checkbox"/> AgHBs+ <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 checked="" type="checkbox"/> Non
Date du diagnostic cancer	25-sept.-18
Contexte de découverte	<input type="checkbox"/> Dépistage <input checked="" type="checkbox"/> Manifestation clinique <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Autres dysphagie
Type de cancer	Autre cancer Thyroïde
Phase de la maladie	<input type="checkbox"/> Phase initiale <input checked="" type="checkbox"/> Rechute
Histologie (anapath. / biologie moléculaire / PDL1)	carcinome papillaire thyroïdien classique sans rupture capsulaire (ganglion droit : 3N+/3, curage du secteur III supérieur droit ON+/3, curage du secteur III inférieur droit ON+/0, curage du secteur IV droit : 5N+/11 soit un total de 8N+/17. Stade pT4N1b(8N+/17). Mutation BRAF.
Siège de la tumeur primaire CIM10	
Autres localisations	micronodules pulmonaires, gg cervicaux
Classification	T4 N1 M1 <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
Statut thérapeutique	Choisir
Date du début du traitement onco	xx-mois-xx
Chirurgie	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Date de la chirurgie	25-sept.-18
Intervention le 25/09/2018 par le Dr Julien : lobo-isthmectomie droite et curage central et latéral droit sous monitoring nerveux.thyroïdectomie gauche et reprise du curage cervical ganglionnaire latéral droit: curage iugulo-carotidien droit des	
Type de chirurgie	

Figure 15. Volet 1 de la fiche RCP du second cas clinique.

Fournir la liste des traitements antérieurs pour le cancer

VIH

Année diagnostic VIH	1992	Date du 1er traitement ARV	14-juin-05
Nadir des CD4 (/mm ³)		HLA B5701	Choisir
CD4 actuels (/mm ³)	600	CV VIH actuelle (cp/mL)	indétectable
Ratio CD4/CD8		Durée de suppression virologique	
Allergie aux sulfamides	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non		

Fournir la liste des traitements ARV et des génotypes antérieurs

Traitement ARV en cours	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> Prezista® (DRV) Darunavir	<input type="checkbox"/> Isentress® (RAL) Raltégravir	
<input type="checkbox"/> Reyataz® (ATV) Atazanavir	<input checked="" 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 + ETC + 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)		
Autre ARV			

Comédications (pour éventuelles interactions médicamenteuses)

KARDEGIC 75 mg 1 sachet matin, CRESTOR 10 mg 1 cp soir, OLMESARTAN 40 mg 1 cp matin, AMLOR 5 mg 1 cp matin, BISOPROLOL 2,5 mg 1 cp matin, LEVOTHYROX 250ug /j, JANUMET 50/1000 mmmg 1 cp matin et soir, ESOMÉPRAZOLE 20 mg 1 cp matin

Commentaires éventuels et questions posées à la RCP

Indication à un ITK : lenvatinib ou dabrafénib + tramétinib pour prendre en charge la progression de la maladie, INTERACTION MEDICAMENTEUSE AVEC LE TRT ARV ??

Recommandations / décisions de la RCP

Date de la RCP

25-févr.-20

Responsable de la RCP	Pr. Jean-Philippe SPANO (Oncologie médicale) & Dr Isabelle POIZOT-MARTIN (Immuno-hématologie)
Participants à la RCP	Emeline COURTILLAT (Pharmacologie), Dr Alain MAKINSON (Infectiologie), Dr Romain PALICH (Infectiologie), Dr Marc-Antoine VALANTIN (Infectiologie)

Traitement ARV

<input checked="" type="checkbox"/> Initié / modifié	<input type="checkbox"/> Maintenu à l'identique	Monitoring pharmacologique ARV	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
--	---	--------------------------------	---

Le Ritonavir est un inhibiteur puissant du 3A4 / P-gp et le Dabrafénib + Tramétinib et le Lenvatinib sont substrats du 3A4 / P-gp, risque de majoration des effets toxiques des 3 ITK. Il faut enlever le Ritonavir et le Darunavir. - Si Lenvatinib seul, on peut l'associer au Biktarvy®. - Si Dabrafénib + Tramétinib : attention le Dabrafénib induit l'UGT donc on peut faire TDF / Doravirine / Dolutégravir en mettant le Bolutégravir en biprise pour anticiper l'effet inducteur du Dabrafénib + dosage. Dolutégravir biprise + Metformine : augmentation de l'AUC de 145% de la Metformine : adaptation de la posologie de la Metformine à l'instauration du traitement par Dolutégravir + recommandation surveillance rénale + glycémie.

 CV VIH 1/mois CD4 tous les 3 mois

Si AgHBs+

ADN VHB 1/mois

Traitement oncologique

Aucun Maintenu à l'identique

Initié Modifié

Surveillance En attente d'informations

Validation d'un traitement par ITK.

Proposition d'inclusion dans un protocole Oui Non

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

Prophylaxies à maintenir après le traitement carcinologique jusqu'à un taux de CD4 > 200 ou 15% pendant 6 mois

Bactrim faible 1/jr Bactrim fort 1/jr Wellvone 2 x 5 mL en 1 prise

Valacyclovir 500 2 cp/jr Aérosol de pentacarinate

Autre

Figure 16. Volet 2 de la fiche RCP du second cas clinique.

Deux traitements carcinologiques sont proposés, le lenvatinib (Lenvima®) inhibiteur multikinases ou bien l'association dabrafénib (Tafinlar®), inhibiteur de protéine BRAF et le tramétinib (Mekinist®), inhibiteur de MEK.

Comme nous venons de le voir, le ritonavir est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A4 et de la Pgp.

Grâce à la mise en place de notre outil, on observe que les trois thérapies ciblées proposées sont substrats du cytochrome 3A4, ce qui risque de majorer leurs toxicités. Ainsi, dans le cas du duo dabrafénib/ tramétinib, on peut s'attendre à une majoration des effets indésirables cutanées

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2D6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
Axitinib	S					S	S
Bexarotène*							S
Bosutinib ♥							S
Cabozantinib					S		S
Céritinib ♥					-		S+
Cobimétinib							S
Crizotinib ♥							S +/-
Dabrafénib*				S			S
Lapatinib				S		S	S
Lenvatinib*							S*
Midostaurine							S
Mitotane *							S
Nilotinib ♥				S	-		S +/-
Osimertinib							S
Tramétinib							S

Tableau 13. Tableau démontrant l'impact du dabrafénib, du lenvatinib et du tramétinib sur le cytochrome 3A4.

comme la folliculite, le syndrome main-pieds mais aussi à des allongements de l'espace QTc et même des troubles visuels allant jusqu'à un décollement séreux rétinien. Il faudra donc stopper le darunavir/ritonavir et modifier le traitement antirétroviral.

Il faudra également être particulièrement vigilant lors de l'arrêt de l'association darunavir/ritonavir, car la levée du boost peut impacter les co-médications et nécessitera probablement des réajustements de posologies et/ou une surveillance clinique.

	PGP	BCRP	MRP2	OAT 1	OAT 3
Lenvatinib♥	S	S			
Tramétinib	S	*			

	UGT	UGT 1A1	UGT 1A4	UGT 1A9	UGT 2B7
Axitinib		S			
Cobimétinib					S
Crizotinib * ♥		-			-
Dabrafénib					

S Substrat

I Inducteur

In Inhibiteur

I+In Inducteur et inhibiteur

♥ Allongement de l'intervalle QT

S Substrat et inducteur

S Substrat et inhibiteur

Puissance de l'effet inhibiteur/inducteur:

+ PUISSANT

+/- MODÉRÉ

- FAIBLE

Tableau 14. Tableaux représentant les propriétés du tramétinib, lenvatinib, dabrafénib sur les transporteurs et enzyme de la glucuronidation.

Après l'analyse des données virologiques du patient et de ses antécédents thérapeutiques, plusieurs options sont possibles :

- si le choix se porte sur le lenvatinib seul, on pourra l'associer au Biktarvy®. Le Biktarvy® composé du bictégravir (inhibiteur d'intégrase) ainsi que de l'association TAF/FTC serait un bon choix car il sera peu source d'interactions.
De plus, le TAF n'est pas à craindre pour ce patient du fait de sa bonne fonction rénale. Le bictégravir est principalement métabolisé par le cytochrome 3A4 et par l'UGT donc aucun problème d'interactions pharmacocinétiques avec le lenvatinib.
- Si l'on choisit l'association dabrafénib/tramétinib, le dabrafénib induisant l'UGT on s'exposerait à une diminution des concentrations de bictégravir.

Par conséquent, on recommandera plutôt de passer à l'association TDF/doravirine/dolutégravir avec possibilité d'adapter le dolutégravir en deux prises journalières (le dolutégravir étant disponible seul contrairement au bictégravir seulement en combo).

En effet, le dolutégravir, comme le bictégravir, est majoritairement métabolisé par l'UGT, son exposition plasmatique peut donc être diminuée. De ce fait, un STP sera proposé pour surveiller les concentrations résiduelles plasmatiques.

Attention, à l'inverse de l'ancien traitement antirétroviral qui pouvait augmenter l'exposition plasmatique des co médications, ici l'exposition au dabrafénib risque de diminuer les concentrations circulantes de l'amlodipine, le bisoprolol, l'ésoméprazole, la lévothyroxine et la sitagliptine. Il faudra également surveiller la glycémie du patient qui peut être augmentée par le dolutégravir et sa fonction rénale dû à la présence du ténofovir sous sa forme TDF plus néphrotoxique.

Au vu de la simplicité d'association entre le lenvatinib et le Biktarvy®, il serait logique de vouloir choisir cette option thérapeutique. Mais, il ne faut pas oublier que la tumeur du patient présente la mutation BRAF et que le lenvatinib n'est pas spécifique à cette protéine puisque c'est un inhibiteur multi kinases. D'où la proposition d'un traitement par le dabrafénib associé au tramétinib.

c) Discussion

Par le biais de la présentation de ces deux cas cliniques, nous avons pu observer qu'il n'est pas toujours aisé de décider de la modification ou de l'instauration d'un nouveau traitement pour le patient, car plusieurs critères entrent en jeu.

Dans le cas du premier cas clinique, il est peut-être préférable de conserver la classe thérapeutique avec laquelle le patient était contrôlé, il présentera comme cela moins de risque de développer des résistances au traitement. Le choix préférentiel ne modifie que l'INI, mais en contrepartie, le patient devra se soumettre à des contrôles supplémentaires à la fois pharmacologique, clinique et biologique.

En choisissant de modifier le traitement par Triumeq[®], on conserve un inhibiteur d'intégrase mais on change les deux autres molécules, en supprimant complètement le ténofovir de la combinaison, ce qui permet de soulager le rein. Cependant, il faudra pour cela s'assurer de l'absence de résistances archivées pour l'abacavir et la lamivudine.

Il faudra également discuter de ces modifications avec le patient et des différentes options qui s'offrent à lui car cela peut impacter son observance.

Tandis que pour le second cas clinique, la première proposition associant le lenvatinib et le Biktarvy[®] est simple, sans risque d'interaction. De plus, le patient n'aurait qu'une seule prise orale par thérapie (ciblée et antirétrovirale). Cependant, un traitement par lenvatinib sera-t-il suffisant pour éradiquer la tumeur mutée sur le gène BRAF ?

Dans le cas d'un traitement par dabrafénib et tramétinib, les deux molécules ne sont pas regroupées dans un seul comprimé. C'est aussi le cas pour l'association doravirine, TDF et dolutégravir. Ainsi, le patient sera confronté à la prise de plusieurs comprimés sans doute plusieurs fois par jour ce qui peut être très contraignant pour lui.

En somme, plusieurs facteurs aussi importants les uns que les autres sont à prendre en compte :

- Le risque d'interactions médicamenteuses
- L'état de santé du patient
- La qualité de vie du patient
- Maintenir un contrôle virologique indispensable au succès du traitement carcinologique
- Eradiquer la tumeur

4. Evolution de l'outil

Au fil des mois, nous avons procédé à une amélioration de l'outil.

Auparavant, plusieurs fichiers au format Word avaient été créés pour chaque classe médicamenteuse, à savoir les inhibiteurs de protéine kinase, les anticorps monoclonaux ou bien l'hormonothérapie ; et dans chaque fichier figuraient plusieurs tableaux selon l'impact des molécules sur les cytochromes, les transporteurs ou bien d'autres types d'enzymes.

Afin de faciliter nos recherches, tout a été regroupé sur un seul fichier Excel.

Plusieurs évolutions sont dorénavant présentes (Cf. *Annexe 5*) :

- Différents onglets selon les classes thérapeutiques concernées permettant de jongler plus facilement de l'une à l'autre.
- Les médicaments sont classés par ordre alphabétique selon la DCI mais aussi selon le nom commercial, permettant parfois de trouver plus facilement la molécule recherchée. De plus, on peut également choisir l'ordre d'affichage par exemple de A à Z ou de Z à A.
- Grâce à un menu déroulant, nous pouvons sélectionner directement la molécule concernée et ainsi éviter des erreurs de lecture.
- Un lien direct vers les monographies a été rajouté pour chaque molécule facilitant une consultation plus rapide du résumé des caractéristiques du produit si besoin et permettant une mise à jour des données plus aisée.
- Tous les cytochromes, les transporteurs et autres enzymes sont disposés les uns à la suite des autres grâce à un curseur permettant d'identifier rapidement l'impact de la molécule sur l'ensemble des enzymes du processus de métabolisation.

Il arrive parfois que les dossiers des patients ne nous soient pas présentés en amont de la RCP, toutes ces améliorations techniques nous sont donc très précieuses à son bon déroulement, afin de pouvoir indiquer plus rapidement la marche à suivre quant à la prise en charge thérapeutique du patient.

Conclusion

De nos jours, les personnes atteintes de VIH ont une espérance de vie de plus en plus avancée, les exposant ainsi à de nombreuses comorbidités similaires à celle de la population générale mais souvent apparaissant plus précocement.

Que ce soit sur le plan du VIH ou bien des cancers, la recherche ne cesse de progresser. De nouvelles molécules sont régulièrement développées et mises sur le marché et en tant que professionnel de santé nous devons nous adapter rapidement à ces nouveaux traitements, à la fois concernant leurs conditions de prescription, leurs précautions d'emplois et contre-indications, ainsi que les effets indésirables les plus fréquents.

Comme nous l'avons vu, l'association de plusieurs traitements requièrent une certaine prudence, une bonne connaissance des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des molécules. Plus le nombre de médicaments associés augmentent, plus il est difficile d'anticiper les interactions médicamenteuses et leurs conséquences cliniques.

Les RCP cancer-VIH ont été créés pour optimiser cette prise en charge complexe des patients VIH atteints de cancer, et sont aujourd'hui recommandées. La RCP nationale ONCOVIH bimensuelle a été mise en place en 2014. Elle permet la mise en commun des connaissances à la fois virologique, carcinologique et pharmacologique des professionnels de santé présents, afin d'établir le meilleur plan personnalisé de soin pour le patient.

Dans le cadre de ces deux pathologies, plusieurs associations médicamenteuses sont à prévoir. D'une part, si ce n'est pas déjà le cas, la mise sous antirétroviraux afin de contrôler l'infection. D'autre part, la mise en route d'un protocole de chimiothérapie, d'immunothérapie ou de radiothérapie ainsi que l'ensemble des traitements de support. On comprend vite la nécessité de faire preuve de vigilance en associant autant de molécules, le rôle du pharmacologue est donc ici de gérer au mieux ces associations pour le bon déroulement du protocole de soin du patient.

Au cours des RCP, nous pouvons être sollicités pour la décision du choix thérapeutique du traitement carcinologique ou du VIH ou les deux. Il faut alors pouvoir trouver rapidement les informations dont nous avons besoin sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des molécules. C'est dans ce cadre que notre outil a été créé.

Cependant, le marché des anticancéreux et plus particulièrement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie étant en constante progression, une mise à jour régulière sera nécessaire.

ANNEXES

Annexe 1 : Récapitulatif des propriétés pharmacocinétiques et principales toxicités des antirétroviraux

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :

	<u>Voies d'élimination</u>	<u>Types de toxicités</u>	<u>Substrat / Inhibiteur / Inducteur CYP ou transporteurs</u>
<u>ténofovir (TDF ou TAF)</u>	Rénale >80% sous forme inchangée	Rein	Substrat PgP, BCRP
<u>emtricitabine (FTC)</u>	Rénale >80% sous forme inchangée	Neutropénie Toxicité hépatique	
<u>zidovudine (AZT)</u>		Hématotoxicité Toxicité mitochondriale	
<u>lamivudine (3TC)</u>	Rénale >80% sous forme inchangée	Hépatite	
<u>abacavir (ABC)</u>	Hépatique Rénale <5 % sous forme inchangée	Patient négatif HLA- B*5701 sinon hypersensibilité !	Substrat PgP, BCRP-1

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :

	<u>Voies d'élimination</u>	<u>Types de toxicités</u>	<u>Substrat / Inhibiteur / Inducteur CYP ou transporteurs</u>
<u>éfavirenz</u>	Hépatique : CYP 2B6 principal, 2A6, 3A4	Neuropsychologiques et neuropsychiatriques, hépatique	Inducteur du CYP 3A4 et 2B6 +++ Inhibiteur 2C9, 2C19 Variabilité des C° plasmatique liée au polymorphisme génétique du CYP 2B6 (plus fréquent dans les populations africaines/ asiatiques)
<u>étravirine</u>	Hépatique : CYP 3A4, 2C9, 2C19	Cutané, Réaction d'hypersensibilité Hépatique, rénale	Inducteur faible du CYP 3A4 Inhibiteur CYP 2C9, 2C19 Inhibiteur PgP
<u>névirapine</u>	Hépatique : CYP 2B6 et 3A4	Hépatique & cutané	Inducteur CYP 3A4 et 2B6
<u>rilpivirine</u>	Hépatique CYP 3A4 principalement	Toxicité cardiaque : allongement de l'espace QT	Inhibiteur de la PgP
<u>doravirine</u>	Hépatique CYP 3A	Psychiatrique, système nerveux, cutané	Faible inhibiteur du 3A

Inhibiteurs de protéase :

	<u>Voies d'élimination</u>	<u>Types de toxicités</u>	<u>Substrat / Inhibiteur / Inducteur CYP ou transporteurs</u>
<u>darunavir / ritonavir</u>	Hépatique Substrat 3A4	Rares réactions cutanées sévères (Lyell, Stevens-Johnson) Hépatite (rare)	Inhibiteur CYP 3A4, Inhibiteur CYP 2D6 et PgP (par le ritonavir) Inhibiteur OATP, auto- induction Substrat PgP in vitro
<u>atazanavir / ritonavir</u>	Hépatique Substrat 3A4	Hépatique, cutané	Inhibiteur CYP 3A4, 2C8 Inhibiteur 2D6 (par le ritonavir) Inhibiteur UGT 1A1 Substrat/ inhibiteur/ inducteur de la PgP Inhibiteur OATP, Substrat MRPs, BCRP
<u>lopinavir / ritonavir</u>	Hépatique	Hépatique, hématologique, hypersensibilité	Inhibiteur CYP 3A4, Auto- induction Substrat PgP, MRP1/2, Inhibiteur hOATP

Inhibiteur d'intégrase :

	<u>Voies d'élimination</u>	<u>Types de toxicités</u>	<u>Substrat / Inhibiteur / Inducteur CYP ou transporteurs</u>
<u>raltégravir</u>	Hépatique Substrat UGT 1A1	Rares réactions cutanées sévères (Stevens-Johnson) ou réactions d'hypersensibilité avec parfois insuffisance hépatique	Variabilité intra et inter individuelle très importante des C° plasmatiques Absorption très dépendante du pH gastro-intestinal
<u>élvitégravir / cobicistat</u>	Hépatique Substrat CYP 3A4	Cutané, psychiatrique	Cobicistat inhibiteur puissant du CYP 3A4 et plus faiblement du CYP2D6, Inhibiteur de la PgP, BCRP, MATE-1, OATP 1B1/1B3 Elvitégravir inducteur léger CYP 2C9, UGT
<u>dolutégravir</u>	Hépatique Substrat UGT 1A1 (85%) et CYP 3A4 (<15%)	Hépatique, Psychiatrique	Substrat PgP, BCRP Inhibition des transporteurs rénaux OCT2 et MATE-1 <i>in vitro</i>
<u>bictégravir</u>	Hépatique Substrat UGT 1A1 et CYP 3A	Psychiatrique	Substrat PgP, BCRP Inhibition OCT2, MATE1 <i>in vitro</i>

Annexe 3 : Exemple d'un génotypage de résistance

2010/10
u f r

ARRIVE LE
07 JUL 2010

C.H.U. DE POITIERS - POLE BIOLOGIE MEDICALE
VIROLOGIE & MYCOBACTERIOLOGIE Pr Nicolas LEVEQUE
Virologie : A. Beby-Defaux, G. Giraudeau
Mycobactériologie : A. Bourgoin

Secrétariat Médecine Interne
Maladies Infectieuses et Tropicales
Médecine Générale

GENOTYPAGE DE RESISTANCE DU VIH-1
Interprétation de l'ANRS-AC11 (version de 09/2015)
Méthode : ANRS

<p>PATIENT</p> <p>Nom : ██████████ Prénom : ██████████ Date de naissance : 16/11/1970</p> <p>Sous-type viral : B</p>	<p>PRELEVEMENT</p> <p>Service demandeur : 1026 - G. LEVEQUE Type d'échantillon / Identifiant : Plasma ██████████ Date : 13/09/2010 Charge virale : 6271 copies/ml Séquençage des codons 1 à 238</p>
---	--

REVERSE-TRANSCRIPTASE

NRTI
Mutation(s) de résistance ou impliquée(s) dans la résistance :
M41L, T69D, K70R, M184V, T215F
Mutation(s) sur codon(s) de résistance avec effets non décrits :
D67G, S68G, K219H

NNRTI
Mutation(s) de résistance ou impliquée(s) dans la résistance :
A98G, K103N
Mutation(s) de polymorphisme :
V60I, V108I, E122K, H135T, D177E, T200A, Q307E, R211K, L228H

AZT Résistance	Efavirenz Résistance
3TC/FTC Résistance	Névirapine Résistance
ddI Pas d'évidence de résistance	Etravirine Pas d'évidence de résistance
d4T Résistance	Rilpivirine Pas d'évidence de résistance
Abacavir Résistance	
Ténofovir Résistance possible	

PROTEASE Séquençage des codons 1 à 99

Mutation(s) de résistance ou impliquée(s) dans la résistance :
L10I, L63P, V77I
Mutation(s) de polymorphisme :
H13V, E32D

Indinavir Pas d'évidence de résistance	Lopinavir/ Pas d'évidence de résistance
Saquinavir/ Pas d'évidence de résistance	Atazanavir/ Pas d'évidence de résistance
Nelfinavir Pas d'évidence de résistance	Tipranavir/ Pas d'évidence de résistance
Fosamprenavir/ Pas d'évidence de résistance	Darunavir/ Pas d'évidence de résistance
Darunavir/QD Pas d'évidence de résistance	

Conclusion pour le Tipranavir non valable pour les souches non-B

Généré par Grog+
Les décisions thérapeutiques doivent être prises en considérant les connaissances des résultats cliniques et des informations issues de la prescription médicamenteuse.
Logiciel d'aide à l'interprétation qui reste sous l'emprise responsabilité du biologiste.

GENOTYPAGE DE RESISTANCE DU VIH-1
Interprétation de l'ANRS-AC11 (version de 09/2015)
Méthode : ANRS

PATIENT	PRELEVEMENT
Nom : ██████████	Service demandeur : 1026
Prénom : ██████████	Type d'échantillon / Identifiant : Plasma / 1009130786
Date de naissance : 16/11/1970	Date : 13/09/2010

PROTEASE

	IDV	SQV/r	NFY	fosAPV/r	LPV/r	ATV/r	TPV/r	DRV/r	DRV/rQ
L10I									
L83P									
V77I									
Bilan									

0 : Mutation favorable
| : Mutation pouvant impacter la réponse
+ : Mutation amenant une résistance
|| : Pas d'évidence de résistance
| : Résistance possible
X : Résistance

GENOTYPAGE DE RESISTANCE DU VIH-1
Interprétation de l'ANRS-AC11 (version de 09/2015)
Méthode : ANRS

PATIENT	PRELEVEMENT
Nom : ██████████	Service demandeur : 1026
Prénom : ██████████	Type d'échantillon / Identifiant : Plasma / 1009130786
Date de naissance : 16/11/1970	Date : 13/09/2010

INTEGRASE Séquençage des codons 1 à 288

Mutation(s) de résistance ou impliquée(s) dans la résistance :

G140S, Q148H

Mutation(s) de polymorphisme :

D10E, E11D, V31I, V73I, L101I, I113L, T122I, G123S, A124T, R127K, K211R, K215N, N232D, V281M, S283N

Raltegravir Résistance
Etravirine Résistance
Dolutegravir Résistance possible
DolutegravirQD Résistance

Commentaires :

Réinterprétation du génotype réalisé sur un plasma du 13/09/2010 à l'aide du dernier algorithme.
Attention changement d'interprétation pour les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs d'intégrase.

GENOTYPAGE DE RESISTANCE DU VIH-1
Interprétation de l'ANRS-AC11 (version de 09/2015)
Méthode : ANRS

PATIENT	PRELEVEMENT
Nom : ██████████	Service demandeur : 1026
Prénom : ██████████	Type d'échantillon / Identifiant : Plasma / 1009130786
Date de naissance : 16/11/1970	Date : 13/09/2010

INTEGRASE

	RAL	EVG	DTG	DTGQD
G140S	+	+		+
Q148H	+	+		+
Bilan	X	X		X

0 : Mutation favorable
+ : Mutation pouvant impacter la réponse
+ : Mutation amenant une résistance
|| : Pas d'évidence de résistance
| : Résistance possible
X : Résistance

Annexe 4 : Chart de Liverpool

www.hiv-druginteractions.org UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Cancer Therapies Treatment Selector

Charts revised March 2021. Full information available at www.hiv-druginteractions.org

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

	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC/ F/TAF	DTG	EVG/c/ F/TAF	EVG/r/ F/TDF	RAL	ABC	FTC or 3TC	F/TAF	TDF	ZDV
Anti-tumour Antibiotics																					
Bleomycin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Doxorubicin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Doxorubicin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Epirubicin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Alkylating Agents																					
Carboplatin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Chlorambucil	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Cisplatin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Cyclophosphamide	↓	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dacarbazine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dactinomycin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ifosfamide	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxaliplatin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Procarbazine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Antimetabolite Agents																					
Capecitabine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Cytarabine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fluorouracil	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Gemcitabine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Mercaptopurine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Methotrexate	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Plant Alkaloids																					
Docetaxel	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etoposide	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Innotecan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Paclitaxel	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Vinblastine	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Vincristine	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tyrosine Kinase Inhibitors																					
Dasatinib	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Erlotinib	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Gefitinib	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Imatinib	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lapatinib	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nilotinib	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pazopanib	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sunitinib	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Others																					
Bortezomib	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Cetuximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Everolimus	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sorafenib	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tamoxifen	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Temsirolimus	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Trastuzumab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Trastuzumab emtansine	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Colour Legend

- No clinically significant interaction expected.
- These drugs should not be coadministered.
- Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring.
- Potential interaction predicted to be of weak intensity.
- No a priori dosage adjustment is recommended.

Text Legend

- ↑ Potential increased exposure of the cancer drug
- ↓ Potential decreased exposure of the cancer drug
- ↔ No significant effect
- ↕ One or both drugs may cause QT and/or PR prolongation. ECG monitoring is advised if coadministered with atazanavir or lopinavir; caution is advised with rilpivirine as supratherapeutic doses of rilpivirine (75 and 300 mg once daily) were shown to prolong the QT interval.
- ⚠ Potential QT and/or PR prolongation due to the cytostatic agent. Use with caution; ECG monitoring recommended.
- ⬆ Potential increased exposure of HIV drug
- ⬇ Potential decreased exposure of HIV drug

Notes

- a Cytostatic agent may induce cardiac toxicity including arrhythmias and/or non-specific ECG abnormalities; caution is warranted in presence of other drugs with potential effects on PR and QT intervals.
- b Potential additive haematological toxicity
- c Potential additive nephrotoxicity
- d The cytostatic agent may impair renal function; monitor creatinine clearance and adjust NRTI dosage accordingly (may require a change from a single tablet regimen).
- e Coadministration may increase concentrations of cisplatin and FTC. Close monitoring of renal function is recommended.
- f Concentrations of cisplatin and FTC or 3TC may increase. Close monitoring of renal function is recommended.
- g Concentrations of parent drug decreased but concentrations of the active metabolite increased.
- h Concentrations of parent drug decreased but concentrations of the active metabolite and toxic metabolite increased.
- i Concentrations of parent drug increased but concentrations of the active metabolite decreased which may result in decreased efficacy.
- j Coadministration may affect bictegravir concentrations. In addition, ifosfamide and tenofovir alafenamide may show additive renal toxicity.
- k The oxaliplatin effect may be potentially antagonised due to its reduced entry into the tumour cell arising from the inhibition of OCT2.
- l No interaction is expected with FTC, but concentrations of oxaliplatin and 3TC could increase if coadministered. Monitor side effects.
- m Use in HIV patients is contraindicated by some manufacturers.
- n Concentrations of SN-38 (active metabolite) increased.
- o Coadministration is contraindicated in the atazanavir US product label, but the European product label recommends patients should be closely monitored for adverse reactions related to irinotecan.
- p Conversion of SN-38 to inactive metabolite increased.
- q Coadministration may decrease bictegravir concentrations, but no effect on emtricitabine or tenofovir alafenamide is expected.
- r Poor tolerability has been observed in patients on ritonavir-containing regimens. (A similar effect may also occur with cobicistat-containing regimens).
- s Coadministration not recommended due to the potential for an increase in exposure and toxicity of DM1 (an active component of emtansine).

Abbreviations: ATV atazanavir, DRV darunavir, LPV lopinavir, ic cobicistat, r ritonavir, DOR doravirine, EFV efavirenz, ETV etravirine, NVP nevirapine, RPV rilpivirine, MVC maraviroc, BIC bictegravir, DTG dolutegravir, EVG elvitegravir, RAL raltegravir, ABC Abacavir, F or FTC emtricitabine, 3TC lamivudine, TAF tenofovir alafenamide, TDF tenofovir-DP, ZDV zidovudine

© Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool, Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF
We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise (hereinafter) or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly excludes liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

Annexe 5 : Présentation du fichier Excel pour l'identification des voies métaboliques et l'analyse des interactions

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Marque	DCI	Monographie	QT	CYP1A2	CYP2B6	CYP2D6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
1	Aleccensa	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aleccensa			-					S-
2	Aleccensa	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aleccensa								S
3	Aunbrig	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aunbrig	♥				S			S
4	Bosulfif	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bosulfif								S
5	Bretfiovi	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bretfiovi	♥							S
6	Caprelsa	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/caprelsa								S
7	Cometriq	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cometriq	▽					S		S
8	Cotellic	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cotellic	▽							S
9	Fotivda	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fotivda	▽							S
10	Geftinib Mylan	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/geftinib-mylan				S +/-				S
11	Gotrif	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gotrif								S-
12	Ibrance	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance								S
13	Iclusig	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iclusig								S
14	Inatinib Accord	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inatinib-accord								S
15	Inbruvica	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inbruvica								S-
16	Inlyta	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inlyta		S					S	S
17	Jakavi	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi								S
18	Kisqali	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali	♥							S
19	Lenvima	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima	♥							S
20	Lynparza	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_fr.pdf								S-
21	Mekinist	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist								S-

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
	Marque	DCI	Lien monographie	QT	CYP1A2	CYP2B6	CYP2D6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP
1	Erleada	apalutamide	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada	♡		+		S +/-		+	
2	Fareston	torémifène	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fareston	♡							
3	Firmagon	degarelix	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/firmagon								
4	Fulvestrant Mylar	fulvestrant	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fulvestrant-mylar								
5	Nubeqa	darolutamide	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa	♡							
6	Xtandi	enzalutamide	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi	♡					+/-	+/-	
7	Zytiga	abiraterone acétate	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga	♡							
8	Nolvadex	Tamoxifène	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/parfomax-information-fasiodex-epar-product-information_en.pdf	♡			S				
9	Fareston	Toremifène	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fareston-epar-product-information_en.pdf								
10											
11											
12											
13											
14											
15											

ITK, anti-néoplasique

Hormonothérapie

Mabs

Autres

Légende

Références bibliographiques

1. Principaux repères sur le VIH/sida . Organisation mondiale de la Santé. 2020 [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Pedro Cahn, Fundación Huésped, Argentina CACB. Essais Gemini et Tango: Confirmation de l'efficacité de la bithérapie DTG/3TC. vih.org [Internet]. 2019 [cité 13 mai 2021]; Disponible sur: <https://vih.org/20190726/essais-gemini-et-tango-confirmation-de-lefficacite-de-la-bitherapie-dtg-3tc/>
3. Allavena C, Nantes C. Quelle place pour la bithérapie en 2019 ? 2019;50.
4. D'après Orkin C et al. Études GEMINI-1 & 2 : résultats à 3 ans – analyses de sous-groupes. vih.org [Internet]. 12 mars 2021 [cité 17 mai 2021]; Disponible sur: <https://vih.org/20210312/etudes-gemini-1-2-resultats-a-3-ans-analyses-de-sous-groupes/>
5. Avis de la Commission de transparence de la HAS sur le Dovato® [Internet]. 2020 janv [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18019_DOVATO_PIC_INS_AvisDef_CT18019.pdf
6. D'après Llibre JM et al., Lancet 2018;391:839-49. Études SWORD-1 et 2 : efficacité et tolérance d'une bithérapie DTG + RPV. [cité 17 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.edimark.fr/lettre-infectiologue/fi/sur-vif/etudes-sword-1-nbsp-2-nbsp-efficacite-tolerance-bitherapie-dtg-rpv?allowed=1>
7. D'après Spinner C et al., abstr. MOPEB269. Essai randomisé DUALIS : efficacité de la bithérapie DTG + DRV/r en maintenance. IAS 2019 Lett Infect [Internet]. 2019 [cité 13 mai 2021]; Disponible sur: https://www.edimark.fr/ias/2019/ej/essai-randomise-dualis-efficacite-bitherapie-dtg-drv-r-maintenance?signup_express=1
8. Pr Pierre DE TRUCHIS, Stephane LEHERICY, Pr Laurence MORAND-JOUBERT, Dr Michel OHAYON, DETRUCHIS Pierre, LOUIS-TISSERAND Guy, MORAND-JOUBERT Laurence, OHAYON Michel. Optimisation du traitement - Point de vue virologique [Internet]. 2019 [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/ressources/optimisation-traitement-point-vue-virologique-640>
9. Pr Pierre DE TRUCHIS, Stephane LEHERICY, Pr Laurence MORAND-JOUBERT, Dr Michel OHAYON. Optimisation du traitement - Point de vue clinique [Internet]. 2019 [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/ressources/optimisation-traitement-point-vue-clinique-640>
10. Etude ANRS 170 QUATUOR : 4 jours versus 7 jours en maintenance [Internet]. 2019 [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/ias/2019/ej/etude-anrs-170-quatuor-4-jours-versus-7-jours-maintenance?allowed=1>
11. Charles Roncier. Quatuor : Prendre moins, contrôler autant. vih.org [Internet]. 17 mars 2021 [cité 17 mai 2021]; Disponible sur: <https://vih.org/20210317/quatuor-prendre-moins-controler-autant/>

12. Roland Landman. W96 EFFICACY OF 4/7 DAYS MAINTENANCE ART STRATEGY: ANRS-170 QUATUOR TRIAL [Internet]. CROI Conference. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.croiconference.org/abstract/w96-efficacy-of-4-7-days-maintenance-art-strategy-anrs-170-quatuor-trial/>
13. Roland Landman. W96 EFFICACY OF 4/7DAYS MAINTENANCE ART STRATEGY: ANRS-170 QUATUOR TRIAL. La CROI. 2021;6.
14. Pr. Anne-Geneviève Marcelin. Résistance et génotypage [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/lettre-infectiologue/fi/sur-vif/resistance-genotypage?allowed=1>
15. Prévenir les cancers liés au VIH-sida - Infections [Internet]. 2020 [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Prevenir-les-cancers-lies-au-VIH-sida>
16. Les cancers non-classant-SIDA [Internet]. cancer-vih. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cancervih.org/les-cancers-non-classant-sida>
17. Dr Isabelle POIZOT-MARTIN, Immuno-hématologie clinique, CHU Sainte Marguerite, Marseille. Cancer VIH | Les Cancers classant SIDA [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cancervih.org/les-lnh>
18. Garraffo R, Peytavin G, Solas C. Commission « Pharmacologie ». 2018;27.

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.