

Commission « Pharmacologie »

*Sous la direction du docteur Anne-Marie TABURET, CHU Bicêtre,
Le Kremlin-Bicêtre*

Rodolphe GARRAFFO	CHU Nice
Gilles PEYTAVIN	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Caroline SOLAS	CHU Marseille

Plan

Principales caractéristiques pharmacocinétiques des ARV	2
Suivi thérapeutique pharmacologique.....	5
<i>Indications</i>	<i>5</i>
<i>Réalisation des prélèvements</i>	<i>5</i>
<i>Dosage et contrôle de qualité.....</i>	<i>6</i>
<i>Limites et conditions d'interprétation</i>	<i>6</i>
Généralités sur les interactions médicamenteuses	7
<i>Les interactions d'ordre pharmacodynamique</i>	<i>7</i>
<i>Les interactions d'ordre pharmacocinétique.....</i>	<i>7</i>
<i>Sites Internet à consulter</i>	<i>7</i>
Principales situations de co-prescriptions justifiant une anticipation des interactions entre ARV et médicaments associés.....	8
Tableaux des principales interactions entre ARV et médicaments associés.....	10
<i>Interactions entre les ARV et les médicaments de l'hépatite C.....</i>	<i>10</i>
<i>Interactions entre les ARV et les antituberculeux.....</i>	<i>10</i>
<i>Interactions entre les ARV et les médicaments antipaludéens</i>	<i>14</i>
<i>Interactions entre les ARV et les médicaments antinéoplasiques</i>	<i>15</i>
<i>Interactions entre les ARV et les médicaments immunosuppresseurs du patient transplanté</i>	<i>16</i>
<i>Interactions entre les ARV et les contraceptifs oraux</i>	<i>17</i>
<i>Interactions entre les ARV et les statines</i>	<i>19</i>
<i>Interactions entre les ARV et les hypoglycémifiants oraux</i>	<i>20</i>
<i>Interactions entre les ARV et les antidépresseurs.....</i>	<i>22</i>
<i>Interactions entre les ARV et les analgésiques, drogues et traitements de substitution.....</i>	<i>23</i>
<i>Interactions entre les ARV et les médicaments antiacides.....</i>	<i>24</i>
<i>Interactions entre les ARV et les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5.....</i>	<i>25</i>
<i>Interactions avec les anticoagulants oraux et antiplaquettaires.....</i>	<i>26</i>
<i>Interactions autres.....</i>	<i>27</i>

Principales caractéristiques pharmacocinétiques des ARV

Adapté <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> version octobre 2017, tableau 17.

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte et contraintes alimentaires	Demi-vie (Plasmatique sauf mention contraire)	Concentrations plasmatiques résiduelles observées aux posologies recommandées en ng/mL*	Voies d'élimination	Caractéristiques PK
INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE Activation par phosphorylation intracellulaire Seul le dérivé tri-phosphorylé (tri-P) intracellulaire est actif (soit di-P pour le TFV) (dosage non recommandé en pratique clinique)					
Abacavir (ABC)	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	Plasmatique ~ 1,5h Intracellulaire 12-26h (tri-P)	<1 – 20 ng/ml	Hépatique (substrat UGT1A1 et alcool-deshydrogenase) Rénale sous forme inchangée < 5%	tri-P Substrat (ABC) : P-glycoprotéine, BCRP-1
Emtricitabine (FTC)	200 mg x 1/j	Plasmatique ~ 10h Intracellulaire 35-40 h (tri-P)	20 -160 ng/ml	Rénale >80% sous forme inchangée	
Lamivudine (3TC)	150 mg x 2/j Ou 300 mgx1/j	Plasmatique 5-7h Intracellulaire 12-15h (tri-P)	90 - 140 ng/ml (150 mg bid) 20 - 60 ng/ml (300 mg qd)	Rénale >80% sous forme inchangée	Substrat (3TC) : MRP4, MRP8 (<i>in vitro</i>)
INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE					
Ténofovir disoproxyl fumarate (TDF)	300 mg x 1/j au cours d'un repas	Plasmatique 12-18h (TFV) Intracellulaire >60h (di-P)	40 - 90 ng/mL	Activation en ténofovir (TFV) par hydrolyse au niveau plasmatique puis phosphorylation intracellulaire (di-P) Rénale >80% sous forme inchangée	dosage possible du TFV plasmatique pour prévention de la néphrotoxicité substrat (TFV) : P-glycoprotéine, hOAT1/3, MRP4
Ténofovir alafenamide (TAF)	10 ou 25 mgx1/j 25 mg/j ou 10 mg/j si association à cobicistat ou ritonavir	Plasmatique 0,5h (TAF) et ~ 30 h (TFV) Intracellulaire 150-180h (di-P)	7 - 14 ng/ml si DFGe> 90 ml/min 15-25 ng/ml si DFGe=60-90 ml/min 25-40 ng/ml si DFGe<60 ml/min	Activation en ténofovir (TFV) par la cathepsine A au niveau intracellulaire (PBMCs) et hydrolyse puis phosphorylation intracellulaire (di-P) Rénale >80% sous forme inchangée	dosage possible du TFV plasmatique pour prévention de la néphrotoxicité substrat (TFV) : P-glycoprotéine, hOAT1/3, MRP4

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Annexe pharmacologie (mars 2018)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte et contraintes alimentaires	Demi-vie (Plasmatique sauf mention contraire)	Concentrations plasmatiques résiduelles observées aux posologies recommandées en ng/mL*	Voies d'élimination	Caractéristiques PK
INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE					
Efavirenz	600 mg x 1/j au coucher	40-55h	1700 ± 1000 ng/mL Marge thérapeutique recommandée 1000 - 4000 ng/mL	Hépatique CYP2B6 (principal), 2A6 et 3A4	Variabilité importante des concentrations liée au polymorphisme génétique du CYP2B6, plus fréquent dans certaines populations d'origine africaine ou asiatique. Inducteur principalement de CYP3A4 et 2B6 Inhibiteur CYP2C9, 2C19
Etravirine	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	30-40h	260 (110-3960) ng/mL 224 (58-503) ng/mL	Hépatique CYP3A4, 2C9, 2C19	Inducteur CYP3A4 Inhibiteur CYP2C9, 2C19 Inhibiteur P-glycoprotéine
Névirapine	200 mg x 1/j pendant 14 jours puis 200 mg x 2/j ou forme LP 400mgx1/j	25-30h	4500 ± 1900 ng/mL Marge thérapeutique recommandée 3000 - 8000 ng/mL	Hépatique CYP2B6 et 3A4	Inducteur CYP3A4 et 2B6
Rilpivirine	25 mg x 1/j au cours d'un repas	~ 45 -50h	80±37 ng/mL Recommandé > 50 ng/ml	Hépatique CYP3A4 principalement	Inhibiteur de la P-glycoprotéine (<i>in vitro</i>)
INHIBITEURS DE LA PROTÉASE					
	Au cours d'un repas pour tous				
Darunavir/ ritonavir	Patient naïf : 800/100 x 1/j Patient prétraité : 600/100 x 2/j	15h	800/100 mg x1/j 2041 (368-7242) ng/mL Recommandé > 500 ng/ml chez le naïf 600/100 mg x2/j 3539 (1255-7368) ng/mL Recommandé > 2000 ng/ml chez le pré-traité (résistance sur le gène de la protéase)	Hépatique Substrat CYP3A4	Inhibiteur CYP3A4 Inhibiteur CYP2D6 et P- glycoprotéine (par le ritonavir) Inhibiteur OATP Auto-induction Substrat de la P-glycoprotéine (<i>in vitro</i>)
Atazanavir/ ritonavir	300/100 mg x 1/j ou 400 mg x 1 (sans ritonavir)	9-12h 7h sans RTV	300/100 mg/j : 862 ± 838 ng/mL 400 mg/j : 273 ± 298 ng/mL Marge thérapeutique recommandée 200 - 800 ng/mL	Hépatique Substrat CYP3A4	Inhibiteur CYP3A4 et 2C8 Inhibiteur CYP2D6 (par le ritonavir) Inhibiteur UGT1A1 Substrat /inhibiteur/inducteur de la P-glycoprotéine Inhibiteur OATP Substrat MRPs, BCRP
Lopinavir/ ritonavir	400/100 mg X2/j Ou 800/200 mg x1/j	5-6h	5500 ± 4000 ng/mL Marge thérapeutique recommandée 1000- 8000 ng/mL > 4000 ng/ml chez le pré-traité (résistance sur le gène de la protéase)	Hépatique Substrat CYP3A4	Inhibiteur CYP3A4 Auto-induction Substrat de la P-glycoprotéine, MRP1/2, inhibiteur hOATP

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Annexe pharmacologie (mars 2018)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte et contraintes alimentaires	Demi-vie (Plasmatique sauf mention contraire)	Concentrations plasmatiques résiduelles observées aux posologies recommandées en ng/mL*	Voies d'élimination	Caractéristiques PK
INHIBITEUR D'INTÉGRASE					
Diminution des concentrations par cations di-tri-valents (Ca, Mg, Al, Fe, Zn)					
Raltegravir	400 mg x 2/j	9h	114 ng/mL (écarts 5,3-4067 ng/mL) Recommandée > 30 ng/ml	Hépatique Substrat UGT1A1	Variabilité intra- et inter-individuelles très importante des concentrations plasmatiques (CV 167%), absorption très dépendante du pH gastro-intestinal
Elvitegravir/ cobicistat (Stribild® avec TDF/FTC et Genvoya® avec TAF/FTC)	150/150/300/200 mg x1/j (Stribild®) 150/150/10/200 mg x1/j (Genvoya®)	~13h (avec cobicistat)	190 – 710 ng/mL	Hépatique Substrat CYP3A4 (inhibé par cobicistat), UGT1A1/1A3 Cobicistat : substrat CYP3A4 (principal), 2D6, P-glycoprotéine, MATE-1	Toujours associé au cobicistat inhibiteur puissant CYP3A4 et plus faiblement du CYP2D6 ; inhibiteur de P-glycoprotéine ; BCRP, MATE-1, OATP1B1/1B3 Elvitegravir inducteur léger CYP2C9, UGT
Dolutegravir	50 mg x1/j patient naïf 50 mg x2/j si association aux inducteurs (ex. : EFV, ETR, NVP rifampicine) ou si échec et résistance aux anti-intégrases	14h	50 mg x1/j : 599-1621 ng/mL 50 mg x2/j : 1124- 3116 ng/mL	Hépatique Substrat UGT1A1 (85%) et CYP3A4 (<15%)	Substrat P- glycoprotéine, BCRP Inhibition des transporteurs rénaux OCT2 et MATE-1

* d'après RCP et Podany AT, Scarsi KK, Fletcher CV. Comparative Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors. Clin Pharmacokinet (2017) 56:25–40

Note :

Ritonavir, substrat et inhibiteur de la P-glycoprotéine, des CYP3A4+++ et 2D6 inducteur des CYP1A2, 2C8, 2C9 et 2C19 et de l'UGT1A1

Cobicistat inhibiteur de la P-glycoprotéine et des CYP3A4 +++ et 2D6 ; pas d'effet inducteur

Suivi thérapeutique pharmacologique

Un certain nombre d'arguments plaident en faveur d'une utilisation du suivi thérapeutique pharmacologique (*therapeutic drug monitoring* ou TDM des Anglo-Saxons ou « dosage ») pour individualiser et optimiser la posologie de certains antirétroviraux. Le rationnel en a été développé dans des revues générales [1].

Les dosages dans le plasma sont, à l'heure actuelle, indiqués pour les INNTI, les IP, les INI, le maraviroc ou le tenofovir dans certaines situations. Le dosage, en dehors d'essais cliniques, des autres antirétroviraux n'est pas recommandé, en l'absence de marge thérapeutique définie.

Indications

Suivi d'un nouveau traitement

La réalisation d'un dosage en début de traitement est recommandée (BIII) dans un certain nombre de situations dans l'objectif d'adapter la posologie pour optimiser la réponse virologique, en particulier pour les ARV pour lesquels il existe une marge thérapeutique validée :

- en cas d'interaction médicamenteuse attendue (notamment dans les cas de polymédications avec un ou plusieurs produits utilisés par le patient : médicament ou non, avec ou sans ordonnance) ;
- chez les malades co-infectés par le VHC ou le VHB, même en l'absence d'élévation des transaminases et chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique ;
- chez les patients ayant un index de masse corporel anormal ;
- chez l'enfant, en particulier pour les molécules n'ayant pas l'AMM en pédiatrie et lorsque le virus présente des mutations de résistance ([Cf. chapitre « Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH »](#)) ;
- chez la femme enceinte dans certaines situations, lors de l'initiation du traitement pendant la grossesse (dosage du 3ème agent à S30-S32) et lors d'échec virologique. L'augmentation systématique de la posologie n'est pas recommandée ([Cf. chapitre « Désir d'enfant et grossesse »](#)) ;
- en cas de malabsorption ;
- en cas d'insuffisance rénale, de dialyse rénale.

Échecs

La réalisation de dosages est recommandée en cas d'échec virologique précoce lorsque la réduction de la charge virale est insuffisante (interactions, variabilité, observance...) ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une charge virale indétectable (AIII). Si la concentration est basse, il convient de rechercher les différentes causes possibles : défaut d'adhésion, non respect des conditions de prise (ex. : alimentation), interactions médicamenteuses (attention aux automédications par IPP pour certaines ARV, ou à la phytothérapie), une malabsorption. Une augmentation rapide de la posologie pourrait permettre de renforcer l'efficacité antivirale, dans certains cas, notamment lorsque les alternatives thérapeutiques sont limitées.

Toxicité

La réalisation d'un dosage est préconisée devant une toxicité dose-dépendante (par exemple, troubles neuropsychiques et efavirenz, atazanavir et hyperbilirubinémie, cytolyse hépatique et IP, altération de la fonction rénale et tenofovir) (BII). Des adaptations de posologie pourront être proposées au cas par cas après concertation pluridisciplinaire.

Réalisation des prélèvements

La mesure de la concentration résiduelle (par extension appelée Cmin, prélevée avant une prise) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter. La posologie des médicaments antirétroviraux, l'heure et la date de la dernière prise et l'heure et la date du prélèvement doivent obligatoirement accompagner le prélèvement pour assurer la meilleure interprétation. Lorsque la monoprise a lieu le soir et que le prélèvement est effectué le matin, la concentration résiduelle est extrapolée avec la demi-vie moyenne de l'ARV.

Les prélèvements doivent être réalisés à l'état d'équilibre, soit après le premier mois de traitement, en particulier pour les ARVs inducteurs ou associés à un inhibiteur.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Annexe pharmacologie (mars 2018)

Lorsque la posologie d'un antirétroviral a été augmentée ou diminuée, selon les résultats des dosages plasmatiques, une nouvelle mesure des concentrations à la posologie adaptée doit être effectuée pour en contrôler la validité 15 jours à un mois plus tard.

Dosage et contrôle de qualité

Le délai de rendu des résultats doit être compatible avec une adaptation des posologies à la consultation suivante (un délai maximal de rendu de 15 jours est recommandé).

Les dosages d'ARV sont réalisés dans le plasma (ou à défaut dans le sérum) par des techniques chromatographiques (chromatographie liquide haute performance, CLHP ou chromatographie couplée à un spectromètre de masse LC/MS/MS) et sont codifiés à la nomenclature des actes de biologie pris en charge par les caisses d'assurance maladie (code NABM 4117 B120). Le laboratoire doit participer à un contrôle de qualité externe.

Les dosages intracellulaires des métabolites phosphorylés des INTI restent du domaine de la recherche.

Limites et conditions d'interprétation

Le **tableau ci-dessus des caractéristiques pharmacocinétiques des ARV** résume les concentrations résiduelles rapportées aux posologies recommandées. L'interprétation des dosages plasmatiques, en particulier dans les situations difficiles, sera idéalement réalisée au cours d'une réunion pluridisciplinaire associant cliniciens, virologues, pharmacologues et/ou pharmaciens. Toute modification de traitement ou de posologie sera expliquée (et discutée avec le patient pour qu'il y adhère pleinement sans crainte) au patient et à son médecin traitant.

Référence :

1. Boffito M, Acosta E, Burger D, Fletcher CV, Flexner C, Garaffo R, Gatti G, Kurowski M, Perno CF, Peytavin G, Regazzi M, Back D. Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions involving antiretroviral drugs. *Antivir Ther.*2005 ;10(4) :469-77. Review.

Généralités sur les interactions médicamenteuses

Les interactions d'ordre pharmacodynamique

Elles concernent des interactions qui potentialisent ou antagonisent l'effet d'un médicament lors de l'ajout d'un autre médicament. Ainsi, on n'associera pas deux médicaments qui ont la même cible thérapeutique (2 INNTI, 2 IP/r, 2 INI ou deux analogues nucléotidiques phosphorylés par les mêmes kinases) ou la même toxicité (par exemple deux médicaments ayant une toxicité rénale, ou deux médicaments provoquant des rashes). Ces interactions sont relativement prévisibles dès lors que le mécanisme d'action et le profil de tolérance sont connus. Ces interactions ne seront pas évoquées ici.

Les interactions d'ordre pharmacocinétique

Ces interactions sont dues à une diminution ou augmentation des concentrations d'un médicament lors de l'association avec un deuxième médicament. Ces interactions peuvent avoir lieu à toutes les étapes du devenir d'un médicament dans l'organisme, mais principalement au niveau de l'absorption et du métabolisme hépatique. Des interactions au niveau de l'absorption ont été décrites pour les ARV dont l'absorption est pH dépendante (par exemple atazanavir ou rilpivirine dont l'absorption est diminuée en présence d'antiacide) ou ceux qui sont chélatés par les cations polyvalents (inhibiteurs de l'intégrase et sels d'aluminium, calcium, magnésium ou fer). De nombreuses interactions surviennent par modification de l'activité des enzymes du métabolisme hépatique, soit par induction enzymatique (augmentation de l'activité d'une enzyme par augmentation de sa synthèse sous l'effet d'un médicament inducteur), soit par inhibition (compétition de 2 médicaments pour la même enzyme). Nombre de ces interactions font intervenir l'enzyme qui métabolise plus de 60 % des médicaments commercialisés, le cytochrome P 450 (CYP) 3A4, ou encore le CYP2B6 pour les INNTI. Le ritonavir et le cobicistat, associés aux IP (IP/r et IP/c) ou à l'elvitégravir (EVG/c) pour en améliorer les propriétés pharmacocinétiques (allongement de leur demi-vie et augmentation des concentrations), sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Les interactions sont nombreuses avec les médicaments métabolisés par le CYP3A4 et associés aux IP/r ou à EVG/c. La rifampicine est un inducteur enzymatique puissant, peu spécifique, qui diminue les concentrations des médicaments associés métabolisés par des CYP ou d'autres enzymes tels que les glucuconyltransférases (UGT). Les INNTI (sauf rilpivirine), sont des inducteurs modérés principalement du CYP3A. Ces interactions peuvent être anticipées dès lors que le profil métabolique est bien établi. Des interactions peuvent également faire intervenir des protéines localisées au niveau des membranes cellulaires ou transporteurs. Elles sont généralement d'intensité moindre que celles impliquant les enzymes du métabolisme, mais leurs conséquences cliniques plus difficiles à interpréter. Ces transporteurs sont classiquement divisés en deux familles, ceux qui facilitent l'entrée dans la cellule [transporteur d'entrée de la famille des Solute Carrier transporteurs « SLC » tel que l'OATP1B1 qui facilite l'entrée des statines dans l'hépatocyte] ou qui facilitent la sortie de la cellule et nécessitant de l'ATP [famille des « ATP Binding Cassette, ABC transporteurs » tel que la P-glycoprotéine (P-gp) ou le transporteur MRP2].

Les interactions citées ci-après ne sont pas exhaustives. Elles ont été sélectionnées en fonction des risques encourus et de la fréquence de prescriptions.

Les recommandations issues des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) de l'ANSM ou de l'EMA ne sont pas référencées.

Sites Internet à consulter

- <http://www.hiv-druginteractions.org>
- <http://www.hep-druginteractions.org>
- thesaurus de l'ANSM [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
- <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version octobre 2017
- sites payants : <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
- dictionnaire Vidal papier ou en ligne (sur abonnement)

Principales situations de co-prescriptions justifiant une anticipation des interactions entre ARV et médicaments associés

Pathologie associée à l'infection VIH	Commentaires
Hépatite C ¹	<p>- Les interactions entre ARVs et sofosbuvir/ledipasvir ou sofosbuvir/velpatasvir sont peu nombreuses. Une augmentation des concentrations de ténofovir a été décrite, en particulier lors de l'association avec IP/r, il convient de surveiller la fonction rénale et d'y associer un dosage du ténofovir, lorsqu'il est prescrit sous la forme TDF (ténofovir disoproxil fumarate).</p> <p>- Il convient de diminuer la posologie du daclatasvir lorsqu'il est associé à l'atazanavir/r (30 mg/j) et de l'augmenter lorsqu'il est associé à l'éfavirenz, névirapine ou étravirine (90 mg/j). Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire lors de l'association avec le darunavir/r et le lopinavir/r</p> <p>- La prescription de dasabuvir+paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, devra tenir compte de la présence de ritonavir lors de l'association avec les IP/r, IP/c qui contre-indiquera l'association avec les formes combinées (EVG/c/TDF/FTC ou EVG/c/TAF/FTC)</p> <p>- Il convient d'être prudent lors de l'association avec elbasvir/grazoprevir métabolisés par le CYP3A4, les interactions étant plus nombreuses</p>
Tuberculose	<p>Il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie de l'éfavirenz ou du raltegravir lors du traitement antituberculeux à base de rifampicine/isoniazide. Un dosage de la concentration plasmatique est dans ce cas recommandé pour valider le choix de la posologie.</p> <p>Avec IP/r, IP/c, ou EVG/c la rifampicine est contre indiquée et l'utilisation de la rifabutine en diminuant la posologie est recommandée.</p> <p>Il est recommandé de doubler la posologie du dolutégravir (50 mg x2/j) lors de l'association avec la rifampicine (sous réserve de l'absence de mutation de résistance aux anti-intégrases). Une mesure de la concentration plasmatique peut être réalisée pour valider la posologie.</p>
Cancer	<p>Il n'y a pas d'interactions attendues avec le raltegravir et elles sont peu nombreuses avec le dolutégravir.</p> <p>La rilpivirine et le maraviroc peuvent aussi être utilisés selon la chimiothérapie.</p> <p>Il convient de surveiller la fonction rénale avec les anticancéreux notamment en cas d'association entre TDF et méthotrexate, pemetrexed, cyclophosphamide, ou sels de platine.</p> <p>La zidovudine n'est pas recommandée avec l'ensemble des anticancéreux du fait de sa myélotoxicité.</p>
Diabète	<p>Il y a peu de risque d'interaction avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémisants.</p> <p>Le dolutégravir augmente les concentrations de metformine, un suivi de la glycémie est conseillé. Une adaptation de posologie de la metformine peut s'avérer nécessaire.</p>
Atteintes œsogastro-duodénale	<p>Les antiacides topiques doivent être administrés à distance de la plupart des ARV (entre 2 et 6h). Ils sont déconseillés avec le raltegravir et doivent être décalés avec l'elvitegravir (4h avant ou après) et le dolutégravir (2h avant ou 6h après).</p> <p>Les inhibiteurs de la pompe à protons sont contre indiqués avec l'atazanavir sans ritonavir et la rilpivirine.</p>
Asthme	<p>Les corticoïdes inhalés, budésonide et fluticasone sont déconseillés en présence de ritonavir ou cobicistat. Seule la béclo méthasone est autorisée.</p>

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Annexe pharmacologie (mars 2018)

Dyslipidémies	<p>Avec les IP/r, IP/c ou EVG/c/TAF(ouTDF)/FTC, la simvastatine est contre indiquée, un traitement par atorvastatine doit être débuté à la plus faible dose, la pravastatine ou la rosuvastatine sont à privilégier.</p> <p>Seul le sofosbuvir n'a pas d'interaction avec les statines. Toutes les statines sont à utiliser avec précaution en cas d'introduction des autres nouveaux antiviraux directs de l'hépatite C (y compris le ledipasvir). L'interruption transitoire du traitement par statine peut être envisagée.</p>
Pathologies cardiovasculaires	<p>Les interactions à anticiper sont liées au pouvoir inhibiteur du ritonavir ou du cobicistat. Ils sont contre indiqués avec l'amiodarone. La digoxine doit être initiée à la plus faible dose. Les dihydropyridines doivent être initiés à la plus faible dose. Un contrôle fréquent de l'INR est recommandé avec les anticoagulants oraux. Les nouveaux anticoagulants oraux, sont également à manipuler avec précaution lorsqu'ils sont substrats de la P-gp ou du CYP3A.</p>

¹ Cf. sites Internet spécifiques : <http://www.afef.asso.fr> et <http://www.hep-druginteractions.org>

Tableaux des principales interactions entre ARV et médicaments associés

Sauf indications contraires, les sites consultés sont :

- <http://www.eacsociety.org> : European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines v8.2, janvier 2017
- <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version octobre 2017.
- <http://www.hiv-druginteractions.org>
- <http://www.hep-druginteractions.org>

Interactions entre les ARV et les médicaments de l'hépatite C

Les antiviraux à action directe sur le virus de l'hépatite C actuellement commercialisés ont peu d'interaction comparés aux antiviraux de 1^{ère} génération, telaprevir et boceprevir. Le tableau (Cf. page suivante) décrit les associations possibles, ou possibles sous réserve de STP ou déconseillées voire contre-indiquées. (Cf. chapitre « Co-infections par les virus des hépatites »)

Légende

↗ : augmentation ; ↘ : diminution ; STP : suivi thérapeutique pharmacologique

Possible

Association possible basée sur les résultats d'études d'interactions (réalisées en général chez des volontaires sains), lesquels n'ont pas montré d'interactions statistiquement et cliniquement significative ou la nécessité d'un ajustement de dose validé. Dans l'hypothèse où aucune étude disponible, les caractéristiques pharmacocinétiques respectives (métabolismes et transporteurs) permettent d'anticiper l'absence d'interaction cliniquement significative.

Possible si STP +/- surveillance clinique et/ou biologique spécifique

Association non étudiée ou interaction prouvée mais néanmoins permise sous couvert de STP (\pm adaptation de posologie) ou du fait de l'analogie avec les résultats favorables d'autres associations ou après analyse des métabolismes respectifs des composés en présence.

Déconseillée

Association déconseillée en l'absence d'étude ou basée sur les résultats d'études d'interactions réalisées en général chez les volontaires sains, lesquels ont montré des interactions délétères ou par analogie avec des associations donnant des résultats délétères.

Contre-indiquée

Association contre-indiquée.

Références :

<http://www.ema.europa.eu/ema>

<http://www.hep-druginteractions.org>

German P. AASLD : The Liver Meeting®, November 13–17, 2015, San Francisco, CA, USA. Abstract 1133.

Mogalian E et al. AASLD : The Liver Meeting®, November 13–17, 2015, San Francisco, CA, USA. Abstract 2265.

Mogalian E, et al. 15th IWCPHT May 2014, Washington DC, USA. Abstract oral O_07.

Mogalian E et al., CROI, 2016, Boston USA. Abstract oral 100.

Wyles D et al. EASL 2016, Barcelone, Espagne. Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Patients Coinfected With HCV and HIV-1 : The ASTRAL-5 Study.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Annexe pharmacologie (mars 2018)

Synthèse des interactions entre traitements anti-rétroviraux et anti-VHC (actualisation juin 2017 - Gilles Peytavin et Caroline Solas)

Effet sur ARV	Effet sur anti-VHC		Efficacité / Interactions									
	Ribavirine (RBV)	Simeprévir (SMV)	Daclatasvir (DCV)	Sofosbuvir (SOF)	Sofosbuvir (SOF) / Ledipasvir (LDV)	Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir (VEL)	Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir (VEL) / Voxilaprevir (VOX)	Grazoprevir (GZR) / Elbasvir (EBV)	Glecaprevir (GLE) / Pibrentasvir (PIB)	Paripatrevir/ritonavir (P/T)/ ombitasvir (OBV) - 2D	Paripatrevir/ritonavir (P/T)/ ombitasvir (OBV) - 3D	
Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (NNTI)	Zidovudine (ZDV)	Déconseillée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée
	Tenofovir (TDF)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Ténofovir (TAF)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Emtricitabine (FTC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Lamivudine (3TC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Abacavir (ABC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Epliviraz (EPV)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Nevirapine (NVP)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Etravirine (ETR)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Doravirine (DORA)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
Rilpivirine (RPV)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Azatanavir (ATV)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Darunavir (DRV)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Lopinavir (LPV)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Fosamprenavir (FPV)	Possible	Déconseillée	Déconseillée	Possible	Possible	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Tipranavir (TPV)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Raltegravir (RAL)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Dolutegravir (DTG)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Elvitegravir/Cobicistat (EVG/C)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Maraviroc (MVC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Etravirine (ETR)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible

Interactions entre les ARV et les antituberculeux

Ce tableau indique les éléments de choix des rifamycines (rifampicine ou rifabutine), puissants inducteurs de certaines enzymes et de la P-gp, en association aux antirétroviraux. A noter l'absence d'interaction avec les INI. Cependant l'association de TAF (substrat de la P-gp) aux rifamycines est contre indiquée.

Rifamycine	Traitement antirétroviral		
	INNTI	IP/r	INI
Rifampicine 10 mg/kg/j	<p>Choix préférentiel : Efavirenz 600 mg/j [1,2] (800 mg/j uniquement si sous dosage documenté)</p> <p>Alternative : Névirapine 400 mg/j (pour les patients déjà sous névirapine au diagnostic de tuberculose)</p> <p>Association déconseillée : Ralpivirine (diminution importante des concentrations de ralpivirine par la rifampicine)</p>	<p>Association déconseillée : Les IP (la rifampicine diminue de façon importante les concentrations des IP même associés au ritonavir)</p>	<p>Alternative : Raltégravir 400 mg x2/j. (l'étude ANRS12180-Reflate TB a montré qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie du raltégravir [3,4]) Dolutégravir 50 mg x2/j [5]</p> <p>Association déconseillée : Elvitegravir/c/TAF ou TDF/FTC Diminution importante des concentrations d'elvitegravir, de cobicistat voire de TAF (substrat de la Pgp)</p>
Rifabutine	<p>Efavirenz 600 mg/j</p> <p>Rifabutine 450 mg/jour (600 mg/j si sous-dosage documenté)</p> <p>Association déconseillée : Ralpivirine (diminution importante des concentrations de ralpivirine par la rifampicine)</p>	<p>Alternative : Pas de modification de posologie des IP/r, diminuer la dose de rifabutine (Les IP/r inhibent le métabolisme de la rifabutine avec augmentation de ses concentrations et celles de son métabolite le 25-O-desacetyl rifabutine, ce qui nécessite une diminution de la posologie de la rifabutine) Dose de rifabutine [6,7] : – 150 mg tous les deux jours ou 3 fois /semaine ; – 150 mg/j si sous dosage documenté</p>	<p>Raltégravir [8] Pas d'ajustement de posologie nécessaire</p> <p>Association déconseillée : Dolutégravir : association non évaluée, possible diminution des concentrations Elvitegravir/cobicistat [8] : augmentation importante des concentrations de 25-O-desacetyl rifabutine Expérience limitée.</p>

Références

1. BLANC FX, SOK T, LAUREILLARD D et al. CAMELIA (ANRS1295– CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med 2011 ; 365 : 1471-81.
2. BONNET M, BHATT N, BAUDIN E et al. CARINEMO study group. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis : a randomised non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2013 ; 13 : 303-12.
3. GRINSZTEJN B, DE CASTRON, ARNOLD V et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12180 Reflate TB) : a multicentre phase 2, non comparative, open-label, randomised trial. Lancet Infect Dis 2014;14:459-67. Erratum in Lancet Infect Dis 2014;14:448
4. TABURET AM, SAUVAGEON H, GRINSZTEJN B, ASSUIED A, VELOSO V, PILOTTO JH, DE CASTRO N, GRONDIN C, FAGARD C, MOLINA JM. Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-Infected Patients on Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. Clin Infect Dis. 2015 ;61(8) :1328-35
5. DOOLEY K, KAPLAN R, MWELASE N ET AL., Safety and efficacy of dolutegravir-based ART in TB/HIV coinfecting adults at week 24. 25^{ème} CROI, Boston 2018 Abstract 33
6. NAIKER S, CONNOLLY C, WIESNER L, KELLERMAN T, REDDY T, HARRIES A, MCILLERON H, LIENHARDT C, PYM A. Randomized pharmacokinetic evaluation of different rifabutin doses in African HIV- infected tuberculosis patients on lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy. BMC Pharmacol Toxicol. 2014 ;15 :61
7. LAN NT, THU NT, BARRAIL-TRAN A, DUC NH, LAN NN, LAUREILLARD D, LIEN TT, BORANDL, QUILLET C, CONNOLLY C, LAGARDE D, PYM A, LIENHARDT C, DUNG NH, TABURET AM, HARRIES AD. RANDOMISED PHARMACOKINETIC TRIAL OF RIFABUTIN WITH LOPINAVIR/RITONAVIR-ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS IN VIETNAM. PLOS ONE. 2014 ;9(1) :E84866.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Annexe pharmacologie (mars 2018)

8. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version juillet 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

Interactions entre les ARV et les médicaments antipaludéens

Les interactions sont dans le sens effet des ARV sur les médicaments antipaludéens, sauf avec l'artémisinine inducteur enzymatique modéré. Il n'y a pas d'interaction avec les analogues nucléos(t)idiques.

Mise à jour d'après les recommandations de l'EACS (<http://www.eacsociety.org>) et le site de Liverpool des interactions avec les antirétroviraux (<http://www.hiv-druginteractions.org>).

Effet des antirétroviraux sur les concentrations des antipaludéens			
Médicaments et voie métabolique principale	INNTI (EFV, NVP, ETV)	ARV + ritonavir ou cobicistat	Rilpivirine, maraviroc, raltegravir, dolutegravir
méfloquine CYP3A4	Diminution probablement sans conséquence clinique	Augmentation des concentrations	Interaction peu probable. Précaution d'emploi avec la rilpivirine (risque d'allongement QT)
Artémisinine (A) (dihydroartémisinine, métabolite actif) CYP2B6, 3A4, 2C19	Diminution des concentrations, association déconseillée	Augmentation des concentrations, surveiller l'apparition de signes de toxicité, en particulier hépatique. Mécanisme de l'interaction peu clair	Sans effet sur A A pourrait augmenter les concentrations de rilpivirine (risque d'allongement du QT) et maraviroc
luméfántrine CYP3A4	Diminution des concentrations	Augmentation des concentrations, association déconseillée	Sans effet
Halofantrine CYP3A4	Diminution des concentrations	Augmentation des concentrations et allongement de l'espace QT, association contre indiquée	
Atovaquone + Proguanil CYP2C19	Diminution des concentrations	Diminution des concentrations, prendre avec un repas gras, envisager augmentation de la posologie	
Doxycycline élimination urinaire principale, métabolisme faible et métabolite non identifié	Possible diminution des concentrations, sans conséquence clinique	Sans effet	
Chloroquine CYP3A4, 2D6 and 50% élimination urinaire	Possible diminution des concentrations, sans conséquence clinique	Possible augmentation des concentrations, surveiller la toxicité	
Quinine CYP3A4, 2D6	Diminution des concentrations envisager augmentation posologie	Augmentation des concentrations, envisager une diminution de la posologie pour éviter une toxicité (allongement QT)	
Primaquine CYP1A2, 2D6, 3A4	Pas de données, diminution possible des concentrations	Augmentation des concentrations, surveiller l'apparition de signes de toxicité	

Interactions entre les ARV et les médicaments antinéoplasiques

Les interactions entre médicaments antinéoplasiques et antirétroviraux sont complexes et font intervenir des interactions d'ordre pharmacocinétique pour les médicaments antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A et des interactions d'ordre pharmacodynamique par potentialisation d'effets indésirables et augmentation de la toxicité.

Médicaments anticancéreux	Voies métaboliques / transporteurs	Interaction pharmacocinétique	Interaction pharmacodynamique
Agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide)	CYPs 3A4, 2A4/5, 2B6, 2C9/C19. Activation des pro-médicaments par 2B6 (C) ou 3A4 (I)	L'inhibition ou l'induction des CYPs modifie l'exposition des patients au traitement et le rapport efficacité/toxicité	(C) inhibition du 2B6 (IP, COBI) peut réduire son efficacité. (I) induction du 3A4 (INNTIs) accroît l'activité cytostatique/ la toxicité (arythmies, myélosuppression, cystite...)
Anthracyclines (doxorubicine, épirubicine, daunorubicine...)	CYPs 3A4 et 2D6, Substrats de la P-gp	Pas de modification significative de l'exposition par IP ou INNTIs. Toxicité par inhibition de la P-gp.	Aggravation potentielle de la myélosuppression
Alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindésine)	CYP 3A4	Concentrations et donc efficacité/toxicité modifiées par inducteurs ou inhibiteurs.	Possible accroissement de la myélosuppression et des neuropathies (autonome / périphérique). Si inducteurs, baisse d'efficacité possible
Podophylotoxines (étoposides)	CYPs 3A4, 1A2, 2E1	Augmentation des concentrations en présence d'un IPr, IPc ou EVG/c	Risque accru de toxicités hépatique et hématologiques
Camphotécines (irinotécan, topotécan)	CYP 3A4 et UGT 1A1	Augmentation des concentrations en présence d'un IPr, IPc ou EVG/c	Aggravation du risque de myélosuppression avec un IPr. ATV et IDV contre-indiqués
Taxanes (paclitaxel, docétaxel)	CYPs 3A4 et 2C8	Concentrations augmentées par IPr ou IPc ou EVG/c et diminuées par INNTIs.	Potentialisation de la myélotoxicité et des neuropathies. Toxicité sévère avec LPV/r. Adapter les doses si intolérance
Antimétabolites /antifolates (méthotrexate, 5 fluoro uracile, cytarabine, pemetrexed)	Indépendant des CYPs	Métabolisme intracellulaire donc pas d'interactions prévisibles	Potentialisation possible de toxicités communes notamment néphrotoxicité par le TDF
Sels de platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine)	Indépendant des CYPs	Peu probables	Risque de potentialisation de la néphrotoxicité (TDF, IDV...)
Inhibiteurs des tyrosines kinases (imatinib, sorafénib,erlotinib...)	CYP 3A4	Impacts des ARVs inducteurs ou inhibiteurs sur les concentrations des cytostatiques	Risque de potentialisation de la myélotoxicité (ZDV), de la cardio- et/ou néphrotoxicité (IPr). Associer avec précautions, adapter la posologie.ATV est contre-indiqué
Inhibiteurs du protéasome (bortézomib)	CYPs 3A4 et 2C19	Interaction modérée avec inhibiteurs	Surveillance de la tolérance
Inhibiteurs de m-Tor (temsirolimus/sirolimus)	CYP 3A4 et substrat de la P-gp	Modifications attendues des concentrations avec inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4. Prudence	Possible potentialisation des anémie, asthénie, neutropénie, œdème. Modification de l'efficacité
Anti-oestrogènes (tamoxifène)	CYPs 2A4/5 et 2D6 (polymorphisme génétique)	Inhibiteurs et inducteurs des CYPs 2D6 et 3A4 réduisent le métabolite actif. Associations non recommandées	Perte d'efficacité potentielle, suivi pharmacologique et adaptation de posologie à envisager
Anticorps monoclonaux (bevacizumab,rituximab, nivolumab...)	Pas d'effets des CYPs, dégradation peptidique	Interactions peu probables	Interactions peu probables

Interactions entre les ARV et les médicaments immunosuppresseurs du patient transplanté

Les médicaments immunosuppresseurs (IS) utilisés dans la prévention et le traitement du rejet de greffe pour lesquels il faut craindre des interactions majeures sont ceux métabolisés par le CYP3A, les anticalcineurine (ciclosporine et tacrolimus) et les inhibiteurs de la mTOR (sirolimus et everolimus). Leur métabolisme est inhibé de façon importante par le ritonavir et le cobicistat que ceux-ci soient associés aux inhibiteurs de la protéase du VIH ou à l'elvitegravir. La posologie de ces immunosuppresseurs est adaptée en fonction de leur concentration résiduelle (suivi thérapeutique pharmacologique, STP) qui doit être mesurée très régulièrement lors de l'association avec ces antiviraux. Il n'y a pas de modification des concentrations des antiviraux associés. Il n'y a pas d'interaction décrite avec les INTI et le raltegravir, ni avec l'acide mycophenolique (Cellcept®).

IS et voies métaboliques	Effet des antiviraux (ATV) sur l'AUC des immunosuppresseurs associés et conduite à tenir		
	ATV associés au ritonavir ou au cobicistat	INNTI	Inhibiteurs de l'intégrase
Ciclosporine (Neoral*) CYP3A	Diminution de la dose de 4 à 5 fois, voire plus [1] STP quotidien jusqu'à équilibre des concentrations résiduelles.	Diminution modérée des concentrations avec efavirenz.	Pas d'interaction avec le raltegravir Pas d'interaction attendue avec le dolutegravir, mais associations peu ou non évaluées [3]
Tacrolimus (Prograf*, Advagraf* et Modigraf*) CYP3A	↗↗ AUC (10 à 100 fois) [2] STP quotidien jusqu'à équilibre Posologie de tacrolimus très faible pouvant aller jusqu'à 0,2 ou 0,5 mg/semaine		
Everolimus (Certican*) CYP 3A	Association peu documentée STP rapproché	Pas d'interaction attendue avec la rilpivirine, mais associations non évaluées	Pas d'interaction attendue, mais associations non évaluées
Sirolimus (Rapamune*) CYP3A	Association peu documentée STP rapproché		

Références

1. Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2007 ;7(12) :2816-20
2. Teicher E, Vincent I, Bonhomme-Faivre L, Abbara C, Barrail A, Boissonnas A, Duclos-Vallée JC, Taburet AM, Samuel D, Vittecoq D. Effect of highly active antiretroviral therapy on tacrolimus pharmacokinetics in hepatitis C virus and HIV co-infected liver transplant recipients in the ANRS HC-08 study. Clin Pharmacokinet. 2007 ;46 :941-52
3. Han Z, Kane BM, Petty LA, Josephson MA, Sutor J, Pursell KJ. Cobicistat Significantly Increases Tacrolimus Serum Concentrations in a Renal Transplant Recipient with Human Immunodeficiency Virus Infection. Pharmacotherapy. 2016Jun ;36(6) :e50-e53.

Interactions entre les ARV et les contraceptifs oraux

Le métabolisme des œstrogènes et progestatifs est complexe et rend la prévision des interactions avec les antirétroviraux inducteurs et ou inhibiteurs enzymatiques difficile. Les recommandations pour la prescription de la contraception hormonale (œstrogènes et progestatifs et œstroprogestatifs) en association avec les antirétroviraux sont issues d'études de phase 1 qu'il n'est pas toujours facile d'interpréter [1- 3] et qui sont résumées dans le tableau ci-dessous. Notons que les conséquences en terme de tolérance d'une augmentation des concentrations du progestatif sont mal connues. Soulignons que plusieurs ARV en plus des INNTI ne posent pas de problème d'interactions quelle que soit la contraception hormonale : certain INNTI tel que la rilpivirine (et probablement l'étravirine), les anti-intégrases raltégravir et dolutégravir, ainsi que le maraviroc et l'enfuvirtide. À noter que l'efavirenz diminue de façon importante les concentrations de progestatifs contenus dans les implants, augmentant le risque de grossesse non désirée [3].

↗ : concentrations augmentées ; ↘ : concentrations diminuées ; ↔ : concentrations inchangées.

ARV	Effet des ARVs sur les associations œstroprogestatives	Recommandations
Inhibiteurs de protéase associés au ritonavir (RTV)		
Atazanavir/ ritonavir	éthinyloestradiol AUC ↓ 19 % norgestimate AUC ↑ 85 %	Les œstroprogestatifs doivent contenir au moins 35 mcg EE
Darunavir/ ritonavir	éthinyloestradiol AUC ↓ 44 % norethindrone AUC ↓ 14 %	Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire
Lopinavir/ ritonavir	éthinyloestradiol AUC ↓ 42 % norethindrone AUC ↓ 17 %	Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire
Inhibiteurs de protéase sans ritonavir		
Atazanavir	éthinyloestradiol AUC ↑ 48 % norethindrone AUC ↑ 110 %	Les œstroprogestatifs ne doivent pas contenir plus de 30 mcg EE
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Efavirenz	éthinyloestradiol ↔ levonorgestrel (oral ou implant) AUC ↓ 64% et 48 % norelgestromin AUC ↓ 64 %	Diminution importante des concentrations des progestatifs Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
Névirapine	éthinyloestradiol AUC ↓ 20 % norethindrone AUC ↓ 19 %	Diminution modérée des concentrations de progestatif Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire
Etravirine	éthinyloestradiol AUC ↑ 22 % norethindrone AUC ↔	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Rilpivirine	éthinyloestradiol AUC ↑ 14 % norethindrone ↔	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Inhibiteur d'intégrase		
Raltégravir	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Dolutégravir	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Elvitegravir/ cobicistat	éthinyloestradiol AUC ↘ 25% norgestimate ↗ 125%	Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire En l'absence d'alternative, les œstroprogestatifs doivent contenir au moins 35 mcg EE

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Annexe pharmacologie (mars 2018)

ARV	Effet des ARVs sur les associations œstroprogestatives	Recommandations
Inhibiteur d'entrée (anti-CCR5) et inhibiteur de fusion (enfuvirtide)		
Maraviroc Enfuvirtide	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dosage nécessaire
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse		
Tous	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dosage nécessaire

Références :

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version révisée d'octobre 2017 <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
2. Tittle V, Bull L, Boffito M, Nwokolo N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between antiretrovirals and oral contraceptives. Clin Pharmacokinet. 2015 ;54(1) :23-34
3. Nanda K, Stuart GS, Robinson J, Gray AL, Tepper NK, Gaffield ME. Drug interactions between hormonal contraceptives and antiretrovirals. AIDS. 2017 ;31(7) :917-952.

Interactions entre les ARV et les statines

L'interaction est dans le sens effet des antiviraux sur les concentrations de statines [1]. La myotoxicité des statines est concentration dépendante. Toutes les statines sont substrat du transporteur qui favorise leur entrée dans l'hépatocyte, l'OATP. Les interactions les plus importantes sont liées à l'inhibition du CYP3A (associations avec ritonavir ou cobicistat) qui métabolise certaine statine (simvastatine et à un moindre degré l'atorvastatine). À profil d'interaction identique, voire moindre, certaines statines sont plus efficaces que d'autres, ainsi la rosuvastatine est plus efficace que la pravastatine pour diminuer le LDL cholestérol (mais sans démonstration à ce jour d'une supériorité sur des critères cliniques de morbidité) [2].

Les INNTI ne provoquent pas d'interaction majeure, leur caractère inducteur enzymatique peut nécessiter une augmentation de posologie de la statine associée. Le suivi de l'efficacité biologique et des CPK est recommandé.

Aucune interaction avec rilpivirine, maraviroc, raltegravir ou dolutegravir ainsi qu'avec les INTI.

Statine et voie métabolique	ARV	Importance de l'interaction (augmentation AUC de la statine)	Recommandation pour l'utilisation des statines
Simvastatine CYP3A	Toutes IPs et ARVs associés ritonavir ou cobicistat	Jusqu'à x 30	Contre-indication
Atorvastatine CYP3A	Tipranavir/ritonavir	x10	Contre-indication
	Autres IP associés ritonavir et ARVs associés cobicistat	x2 - 10	Débuter le traitement par la plus faible dose Dose maximale journalière = 20 mg
Pravastatine Élimination rénale	Toutes IPs et ARVs associés ritonavir ou cobicistat	x0,7 - 1	Débuter le traitement à la posologie standard recommandée Augmenter la posologie si nécessaire
Rosuvastatine Élimination rénale		x1 - 3	Si traitement nécessaire, débiter à la posologie de 5 mg Augmenter la posologie si nécessaire, et vérifier régulièrement l'absence d'effets indésirables Dose maximale journalière = 10 mg
Fluvastatine CYP2C		Pas de données	Absence de données Association probablement possible Débiter à la posologie standard

Références :

1. CHAUVIN B, DROUOT S, BARRAIL-TRAN A, TABURET AM. Drug-Drug Interactions Between HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Antiviral Protease Inhibitors. Clin Pharmacokinet. 2013 May 24. [Epub ahead of print]
2. ASLANGUL E, ASSOUMOU L, BITTAR R et al. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors : a randomized trial. AIDS 2010 ; 24(1) : 77-83.

Interactions entre les ARV et les hypoglycémiantes oraux

Il n'y a pas dans cette classe de médicaments, de médicament inhibiteur ou inducteur enzymatique. Le risque d'interaction est donc dans le sens de l'effet des antiviraux sur les médicaments hypoglycémiantes [1].

Interactions médicamenteuses potentielles avec les médicaments du contrôle glycémique du diabète de type 2 administrés par voie orale

Classe	Molécule	Voies d'élimination	Interactions connues
Biguanides	metformine	Urinaire sous forme inchangée Substrat transporteurs MATE-2 et OCT	Associer avec prudence aux médicaments néphrotoxiques. Concentrations de metformine x2 lors de l'association avec le dolutegravir, Envisager une diminution de posologie de metformine lors de la mise sous dolutegravir surtout en cas de diminution de la fonction rénale (risque accru d'acidose lactique) et surveillance renforcée de la glycémie. [2] Elvitegravir est un inhibiteur de MATE1 et peut augmenter les concentrations de metformine. Surveillance renforcée de la glycémie
Sulfamides hypoglycémiantes	glibenclamide	Métabolisme hépatique Via CYP2C9	Augmentation des concentrations avec antifongiques azolés (fluconazole, voriconazole) et diminution des concentrations avec les inducteurs (bosentan, rifampicine)
	gliclazide		
	glimépiride		
	glipizide		
Insulino sécréteurs. Méglitinides	répaglinide	Métabolisme hépatique CYP2C8+CYP3A (mineur). Substrat OATP1B1	+ Antifongiques azolés augmentation minime des concentrations + Gemfibrozil ou ciclosporine augmentation très importante des concentrations (par inhibition des CYP2C8 et OATP1B1) + Rifampicine diminution des concentrations
Inhibiteurs des l'alphaglucosidases	acarbose	Non absorbé	aucune
	miglitol	Urinaire sous forme inchangée	Au niveau de l'absorption de certaines molécules, mais sans conséquences cliniques
Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase (DPP)-4	sitagliptine	80 % urines sous forme inchangée. CYP3A voie mineure	Interaction possible avec inhibiteurs puissants CYP3A en cas d'insuffisance rénale sévère
	vildagliptine	Hydrolyse ; pas d'implication des CYP	Peu probable
	saxagliptine	CYP3A et métabolite actif	Prudence avec les inhibiteurs puissants du CYP3A (ritonavir et cobicistat) mais probablement conséquences cliniques faibles (balance entre modification substance mère et métabolite actif)
	linagliptine	Élimination principalement biliaire sous forme inchangée Substrat de la P-glycoprotéine P (Pgp)	Inhibiteur faible du CYP3A augmentation de l'AUC de la simvastatine 34 % + ritonavir AUCx2 (pertinence clinique ?) Ne pas associer aux inducteurs enzymatiques.

Interactions médicamenteuses potentielles avec les médicaments du contrôle glycémique du diabète de type 2 administrés par voie SC

Classe	Molécule	Voies d'élimination	Recommandations
Insulines	insuline	–	Interactions peu probables
Analogues du glucagon like peptide (GLP)-1	exénatide	rénale inchangée	
	liraglutide	–	

Références :

1. TORNIO A, NIEMI M, NEUVONEN PJ, BACKMAN JT. Drug interactions with oral antidiabetic agents : pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. Trends Pharmacol Sci 2012 ; 33(6) : 312-22.
2. Stage TB, Brøsen K, Christensen MM. A Comprehensive Review of Drug-Drug Interactions with Metformin. Clin Pharmacokinet. 2015 ;54(8) :811-24.

Interactions entre les ARV et les antidépresseurs

Les IP/r ou EVG/c sont susceptibles de modifier les concentrations des médicaments antidépresseurs. Le tableau ci-dessous résume les interactions décrites à partir d'études réalisées chez les volontaires sains ou les interactions possibles en fonction des voies métaboliques des antidépresseurs. Le risque d'interaction avec les INNTI est probablement moindre et pourrait être due à leur effet inducteur enzymatique. Dans tous les cas, le traitement sera débuté par la dose la plus faible recommandée qui sera si nécessaire augmentée par palier. La posologie des antidépresseurs sera revue et ajustée si nécessaire au cours des 3 à 4 semaines suivant le début du traitement et par la suite si cela est cliniquement justifié.

Antidépresseurs	Associations avec ritonavir ou cobicistat	Efavirenz, nevirapine ou etravirine	Rilpivirine, maraviroc, raltegravir, dolutegravir
Antidépresseurs tricycliques	Augmentation des concentrations	Diminution des concentrations de clomipramine et imipramine Sans effets sur amitryptiline, désipramine, doxépine, nortryptiline, trimipramine	Sans effet
Inhibiteurs de la recapture de la serotonine	Augmentation des concentrations de citalopram, escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, venlafaxine Diminution des concentrations de sertraline avec ritonavir, augmentation avec cobicistat. Diminution des concentrations de paroxétine (démonstré avec DRV/r)	Diminution des concentrations de citalopram, escitalopram, sertraline et venlafaxine Sans effet sur fluvoxamine, fluoxetine, paroxétine et duoxétine	Sans effet
Autres antidépresseurs	Augmentation des concentrations de maproptiline, mirtazapine et miansérine	Diminution des concentrations de mirtazapine et miansérine Sans effet sur maproptiline	Sans effet

Interactions entre les ARV et les analgésiques, drogues et traitements de substitution

Compte tenu des effets inhibiteurs et inducteurs des antiviraux, les interactions avec les médicaments analgésiques, les traitements de substitution et les drogues existent et peuvent entraîner une augmentation des effets indésirables (par exemple, dépression respiratoire pour les morphiniques associés à des inhibiteurs de leur métabolisme) ou une diminution de l'efficacité (par exemple syndrome de manque avec méthadone lors de l'association avec les INNTI) [1-2].

↗ : augmentation des concentrations, si association aux inhibiteurs du CYP3A4 : ritonavir et cobicistat

↘ : diminution des concentrations si association aux inducteurs enzymatiques : INNTI (efavirenz, névirapine et à un moindre degré etravirine)

Aucune interaction anticipée avec rilpivirine, maraviroc, raltegravir et dolutegravir.

Médicaments	Voies métaboliques principales	Effet des antiviraux sur les médicaments associés
paracétamol	UGT principale	Peu probable et sans conséquence clinique
tramadol	CYP2D6 (principale-> métabolite actif), CYP2B6, CYP3A	Données limitées. ↗ possible si association aux inhibiteurs du CYP3A4
codéine	CYP2D6 (->morphine), CYP3A4, UGT	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
oxycodone	CYP3A4 (principale), CYP2D6	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
morphine	UGT	↘ avec INNTI inducteurs, peu de conséquences cliniques (titration)
fentanyl	CYP3A (principale)	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
cannabis	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
cocaïne	Non CYP, CYP3A4 (mineure)	Peu probable
amphétamine	Inconnue (possiblement CYP2C)	Inconnu mais peu probable
kétamine	CYP3A, CYP2B6, CYP2C9	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
méthadone	CYP2B6, CYP3A4 (mineure)	↘ avec IP/r (-50 % LPV/r, moindre pour autres IP/r) et INNTI (-40-50 % EFV et NVP, -10 % ETV). ↘ avec rilpivirine chez certains patients Risque de syndrome de manque Cobicistat sans effet (pas d'effet inducteur enzymatique)
buprénorphine (B)	CYP3A mais norbuprénorphine (N) métabolite actif	↘ avec INNTI (-50 % B et -70 % N avec EFV et NVP). Risque de syndrome de manque ↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4 (x2 pour IP/r sauf +10 % LPV/r +30% EVG/c). ↗ toxicité

Références :

1. Back D, 2nd global workshop on HCV therapy advances. Rome 2012.
2. Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. Am J Manag Care 2011 ; S11 : S276-87.

Interactions entre les ARV et les médicaments antiacides

Les médicaments antiacides sont susceptibles le plus souvent de diminuer les concentrations de certains médicaments associés par deux mécanismes :

- antiacides topiques par diminution de l'absorption : il est conseillé de décaler la prise d'au moins 2 h de tout médicament administré par voie orale associé à un traitement antiacide topique ; l'interaction avec les INI est dû à la présence de cations di- ou trivalents qui, par chélation, diminuent la biodisponibilité de l'INI ;
- les antiacides systémiques, antagoniste des récepteurs H2 (antiH2), cimétidine/ranitidine/famotidine et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), oméprazole, lansoprazole... en modifiant le pH gastro-intestinal modifient l'absorption de certains médicaments, en modifiant leur solubilité. Leurs concentrations peuvent être modifiées par les médicaments inducteurs/inhibiteurs, mais la pertinence clinique est faible.

Le tableau ci-dessous résume les interactions décrites

↗ : concentrations augmentées

↘ : concentrations diminuées

Antiacides	IP/r	INNTI	INI	Autres ARV : INTI /Maraviroc
Antiacides topiques (à base de sels aluminium et magnésium)			Déconseillé avec raltégravir Administrer 2 h avant ou 6 h après le dolutégravir et 4h avant ou après l'elvitegravir	
Anti-H2	↘ atazanavir Dose la plus faible d'antiacide et administrer anti-H2 >10 h avant atazanavir toujours associé au ritonavir	↘ rilpivirine Prendre anti-H2 2 h avant ou 4 h après rilpivirine	Pas d'interaction significative avec elvitégravir/cobicistat et dolutégravir	Pas d'interaction
IPP	↘ atazanavir Association déconseillée en l'absence de ritonavir Administrer IPP 12 h avant atazanavir/r ↘ IPP par darunavir et tipranavir	↘ rilpivirine Association contre indiquée	↗ raltégravir Sans conséquence clinique Pas d'interaction significative avec elvitegravir/cobicistat et dolutégravir	Pas d'interaction

Interactions entre les ARV et les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5

Les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5 (PDE5) sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et les dysfonctions érectiles (DE). Les PDE5 sont métabolisés par le CYP3A, il y a donc une augmentation de leurs concentrations lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A pouvant potentialiser leur toxicité. Les concentrations des inhibiteurs de PDE5 diminuent lors de l'association avec les INNTI inducteurs (efavirenz, nevirapine, etravirine). Envisager une augmentation de la dose de l'inhibiteur de PDE5 pour obtenir un effet thérapeutique.

Inhibiteurs de PDE5	Modifications pharmacocinétiques en présence de ritonavir ou cobicistat	Recommandations	
		HTAP	DE
sildénafil	AUC sildénafil x11 en présence de ritonavir ou cobicistat	Contre-indication	Ne jamais dépasser 25 mg toutes les 48h. Surveiller les effets indésirables
tadalafil	AUC tadalafil x>2 en présence ritonavir ou cobicistat	<p>Patients sous IP/r, IP/c ou EVG/c : débuter avec tadalafil 20mg/j et augmenter la dose à 40 mg en fonction de la tolérance</p> <p>Patients sous tadalafil nécessitant IP/r, IP/c ou EVG/c : arrêter tadalafil 24 h avant l'initiation du traitement par IP/r, IP/c ou EVG/c, puis 7 jours après le début de l'IP/r, IP/c ou EVG/c, réintroduire tadalafil 20 mg, et augmenter à 40 mg en fonction de la tolérance</p>	<p>Débuter avec une dose de 5 mg</p> <p>Ne jamais dépasser 10 mg toutes les 72 h</p>
vardénafil	AUC vardénafil X49 en présence ritonavir ou cobicistat	Contre-indication	<p>Contre-indication chez les hommes > 75 ans</p> <p>Association déconseillée. Si traitement nécessaire, débuter par 2,5 mg toutes les 72 h</p>

Interactions avec les anticoagulants oraux et antiplaquettaires

Les antivitamines K (AVK – warfarine, fluindione et acenocoumarol) sont métabolisées par plusieurs voies enzymatiques (CYP2C, CYP3A, etc.) pouvant être induites ou inhibées par les antirétroviraux et fortement liés aux protéines plasmatiques. Un suivi régulier de l'INR est recommandé lors de la mise sous traitement d'un patient sous antirétroviraux inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques.

Il y a peu de données avec les nouveaux anticoagulants oraux (NACO – dabigatran, rivaroxaban, apixaban, ...). En l'absence de paramètre biologique pour suivre leur efficacité, et d'antagoniste utilisable en cas de surdosage, leur utilisation doit être extrêmement prudente, voire déconseillée et les AVK doivent être privilégiés.

Les interactions avec raltegravir et dolutegravir sont peu probables.

	Association à ritonavir ou cobicistat	INNTI (efavirenz, nevirapine, etravirine, rilpivirine)
warfarine et autres AVK (CYP1A2, CYP3A, CYP2C9)	Augmentation ou diminution des concentrations de warfarine ou autres AVK. DRV/r -> diminution AUC de S-warfarine de 21 % EVG/c -> diminution des concentrations Suivi régulier de l'INR en particulier lors de l'introduction ou de l'arrêt d'un IP/r ou de EVG/c	Augmentation ou diminution des concentrations de warfarine ou autres AVK avec efavirenz et névirapine. Suivi régulier de l'INR et adapter la dose d'AVK Augmentation possible des concentrations avec l'etravirine
rivaroxaban	AUC x2,5 en présence de ritonavir. Association contre indiquée	Possible diminution des concentrations avec névirapine, efavirenz ou etravirine.
dabigatran	Pas de données, mais augmentation des concentrations lors de l'association à des inhibiteurs de la P-gp Augmentation (X2) des concentrations avec cobicistat-> association non recommandée	Possible augmentation des concentrations avec etravirine ou rilpivirine (inhibiteur Pgp) Efavirenz, nevirapine, sans effet
Apixaban (CYP3A,	Augmentation des concentrations par inhibition CYP3A et Pgp. Association contre indiquée	Possible diminution des concentrations avec névirapine, efavirenz ou etravirine. Rilpivirine probablement sans effet
clopidogrel	Diminution de formation du métabolite actif par le ritonavir ou le cobicistat. Association non recommandée	Augmentation de formation du métabolite actif par efavirenz et nevirapine. Surveillance des effets indésirables. Inhibition possible de la formation du métabolite actif avec etravirine (inhibition du CYP2C19). Association à éviter. Rilpivirine sans effet

Interactions autres

Corticoïdes inhalés

Une augmentation des concentrations systémiques de budesonide et fluticasone métabolisés par le CYP3A4 a été décrite lors de l'association avec les IP/r, et est très probable avec le cobicistat. L'association est donc déconseillée pour éviter la survenue d'effets indésirables d'une corticothérapie avec syndrome de Cushing et insuffisance surrénalienne à l'arrêt. Si des corticoïdes inhalés sont nécessaires, il conviendra de privilégier beclométhasone.

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse par son effet inhibiteur du CYP3A et de la Pgp est susceptible d'augmenter les concentrations des ARV métabolisés par le CYP3A4 (ex. : rilpivirine, maraviroc, IP/r...) ou substrat de la P-gp mais l'intensité de l'interaction peut varier d'un ARV à l'autre et par conséquent la répercussion clinique sera également plus ou moins importante. De plus, l'intensité de l'interaction est variable selon les préparations et marques de jus. D'une manière générale, le jus de pamplemousse est déconseillé avec les ARV mais peut être discuté au cas par cas selon la trithérapie utilisée (ex. : pas ou peu d'impact sur les INTI, raltégravir, dolutegravir).

Médicaments métabolisés par le CYP3A et à faible marge thérapeutique contre-indiqués avec les inhibiteurs puissants (ritonavir et cobicistat)

Médicaments cardiovasculaires :
Amiodarone

Médicaments du SNC :
Pimozide, midazolam, triazolam

Autres médicaments :
Dérivés de l'ergot de seigle
Alfuzosine
Salmeterol (par voie systémique)
Cisapride (non disponible en France)
Colchicine

Référence :

Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version octobre 2017. <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

Mise à jour : **mars 2018** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <https://cns.sante.fr>