

2014

VIH ET ONCOLOGIE

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

Interactions entre les
antirétroviraux et les
protocoles de chimiothérapie



Alison Wong, B.pharm., M.Sc.

Service des maladies virales chroniques
Centre universitaire de santé McGill
Montréal (Québec)

Alice Tseng, Pharm.D., FCSHP, AAHIVP

Clinique d'immunodéficience
Toronto General Hospital,
Toronto (Ontario)

2014

VIH ET ONCOLOGIE

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

Interactions entre les antirétroviraux et les protocoles de chimiothérapie

Alison Wong, B.pharm., M.Sc.
Service des maladies virales chroniques
Centre universitaire de santé McGill
Montréal (Québec)

Alice Tseng, Pharm.D., FCSHP, AAHIVP
Clinique d'immunodéficience
Toronto General Hospital,
Toronto (Ontario)

A. Tseng, A. Wong. Tous droits réservés. 2014

Tout le contenu de ce guide est protégé par les droits d'auteur et ne peut être réimprimé qu'avec l'autorisation écrite de l'auteur. Les demandes de réimpressions ou de reproduction du contenu peuvent être envoyées à Alice Tseng, Pharm. D., Clinique d'immunodéficience, Toronto General Hospital, par télécopieur au 416 340-4890, ou par courriel à alice.tseng@uhn.ca.

D'autres renseignements et mises à jour sont accessibles à l'adresse www.hivclinic.ca

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	i
INTRODUCTION	ii
PRINCIPES DU TRAITEMENT ANTI-VIH	1
INTERACTIONS ENTRE LES ANTIRÉTROVIRAUX ET LES PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE	
Lymphome non hodgkinien (LNH) de type histologique agressif :	
• CHOP	5
• LYMPHOME DU SNC	9
• CODOX-M	13
• CVP	17
• EPOCH à dose ajustée	21
• Hyper-CVAD	25
• IVAC	31
Lymphome hodgkinien :	
• ABVD	35
• BEACOPP/BEACOPP renforcé	41
Lymphome hodgkinien récidivant ou LNH de type histologique agressif (protocolos de chimiothérapie de secours) :	
• DHAP	45
• ESHAP	49
• GDP	53
• ICE	57
• MINIBEAM	61
INTERACTIONS ENTRE LES ANTIRÉTROVIRAUX ET LES TRAITEMENTS DE SOUTIEN	
Résumé des interactions	65
Interactions avec les antiémétiques	
• Aprepitant (Emend®)	66
• Antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT ₃	67
• Dimenhydrinate ou diphenhydramine	68
Corticostéroïdes	
• Dexaméthasone	69
• Méthylprednisolone	69
• Prednisone	69
Suppresseurs de l'acidité gastrique	70
Divers	
• Fluconazole	71
• Acyclovir	71
• Allopurinol	71
Références	71
GLOSSAIRE	73

REMERCIEMENTS

Collaborateurs

Nous sommes reconnaissantes de la contribution des réviseurs du Princess Margaret Cancer Centre du University Health Network :

- Pamela Ng, B.Pharm.
- Jack Seki, B.Pharm., Pharm.D.
- Vishal Kukreti, MD., FRCPC
- Sharon Walmsley, MD, FRCPC

Cet ouvrage n'aurait pas été possible sans leur soutien et leur aide.

Commandite

L'impression du Guide thérapeutique VIH et oncologie 2014 a été rendue possible grâce au soutien de Merck Canada Inc. et de ViiV Canada. Les opinions exprimées dans ce document sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Merck Canada Inc. ou de ViiV Canada.

Distribution

Le Guide thérapeutique VIH et oncologie 2014 est offert en version imprimée ou électronique. Les renseignements contenus dans ce guide sont également accessibles à l'adresse www.hivclinic.ca, et sont mis à jour régulièrement.

Déni de responsabilité

Les renseignements contenus dans ce guide sont destinés aux médecins et aux pharmaciens expérimentés. Ils ne visent pas à remplacer le jugement clinique d'un professionnel et ils doivent être utilisés en conjonction avec d'autres sources d'information fiables. Compte tenu de l'évolution rapide de l'information au sujet des divers traitements contre le VIH, on conseille aux utilisateurs de vérifier les renseignements contenus dans ce document par rapport à la source originale avant de les appliquer dans le cadre des soins aux patients. Les décisions relatives à des traitements médicaux particuliers doivent toujours être prises après avoir consulté un professionnel de la santé qualifié, qui connaît les maladies liées au VIH et les traitements en question.

Le Centre universitaire de santé McGill, le University Health Network ainsi que les auteurs et les collaborateurs ne sont pas responsables de la suppression ou de l'inexactitude de renseignements ni en ce qui a trait aux demandes d'indemnisation pour des préjudices résultant de la suppression ou de l'inexactitude de tels renseignements. La mention de médicaments particuliers, de doses de médicaments ou d'associations de médicaments dans ce guide ne signifie pas nécessairement que les auteurs, le Centre universitaire de santé McGill ou le University Health Network en approuvent l'utilisation.

INTRODUCTION

Des interactions importantes sur le plan clinique entre les protocoles de chimiothérapie et les traitements antirétroviraux ont été signalées dans la documentation médicale. Plus particulièrement, il a été démontré que l'utilisation d'un traitement antirétroviral à base d'inhibiteurs de la protéase augmente la toxicité de plusieurs agents anti-néoplasiques, principalement ceux qui sont des substrats connus du cytochrome P450 et/ou de la glycoprotéine P. Des préoccupations similaires pourraient aussi être soulevées au sujet des régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (potentialisateur pharmacocinétique) puisque les traitements antirétroviraux à base d'inhibiteurs de la protéase et le cobicistat sont considérés comme étant des inhibiteurs modérés ou puissants des enzymes du cytochrome P450.

Inversement, la plupart des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont des inducteurs modérés ou puissants des enzymes du cytochrome P450, et pourraient réduire l'exposition à certains agents anti-néoplasiques. Cependant, les données cliniques portant sur ces associations sont beaucoup moins nombreuses.

Puisqu'il n'existe pas d'algorithmes posologiques standardisés pour la prise en charge de ces interactions, on recommande une surveillance plus étroite de l'efficacité et des effets indésirables de tout protocole de chimiothérapie administré en concomitance avec un traitement antirétroviral.

Objectif

Ce guide de référence se veut un résumé pratique de la documentation disponible sur les interactions entre les antirétroviraux et les protocoles de chimiothérapie et les traitements de soutien dans le cadre de la prise en charge d'un lymphome. Vu la rareté de la documentation sur le sujet et la variabilité de la qualité des données probantes, la prise en charge clinique doit être évaluée en fonction de chaque patient.

Nous espérons que ces renseignements sensibiliseront davantage les intervenants aux interactions entre les antirétroviraux et les agents anti-néoplasiques et qu'ils favoriseront la communication entre les pharmaciens et les médecins de ces deux domaines de spécialisation. La collaboration interdisciplinaire permettrait aux cliniciens de prendre en charge plus efficacement les interactions selon chaque situation, ce qui aurait comme avantage l'instauration d'un traitement optimal à la fois pour le cancer diagnostiqué et l'infection par le VIH, tout en réduisant au minimum le risque d'effets indésirables et de résultats défavorables chez le patient. Il est essentiel de mener à l'avenir des études visant à évaluer les conséquences de ces interactions.

Données

Une revue exhaustive des articles actuellement publiés a été menée dans Ovid Medline (1948 à novembre 2013) au moyen des termes MeSH propres à chaque agent chimiothérapeutique, de mots clés relatifs aux protocoles de chimiothérapie et des termes MeSH suivants relatifs au VIH (HIV, Anti-HIV agents). Le repérage de références pertinentes dans la littérature grise (documentation parallèle) a été effectué dans le moteur de recherche de résumés de l'International AIDS Society des États-Unis. La qualité des données probantes a été évaluée selon une version adaptée du système GRADE.

Résumé

Des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques potentielles peuvent survenir entre les agents anti-néoplasiques et les antirétroviraux. Les interactions pharmacocinétiques peuvent influencer sur les concentrations d'un des médicaments, ou des deux, ce qui peut entraîner une augmentation des effets indésirables et/ou une baisse d'efficacité. Des interactions pharmacodynamiques peuvent se produire lorsque des médicaments ayant des profils d'effets secondaires similaires sont administrés en concomitance, et peuvent provoquer une augmentation des effets indésirables. Le tableau ci-dessous résume les types d'interactions les plus fréquemment observées entre les antinéoplasiques et les antirétroviraux. Ce tableau n'est pas exhaustif; les lecteurs sont priés de consulter les résumés spécifiques des protocoles de chimiothérapie présentés dans ce guide pour obtenir des renseignements plus précis.

	Antirétroviraux concernés (exemples)	Agents chimiothérapeutiques (exemples)	Prise en charge
Interactions pharmacocinétiques			
Inhibition des enzymes du CYP450	Inhibiteurs de la protéase (dont l'atazanavir, le darunavir, le lopinavir et le ritonavir) et cobicistat	Substrats du CYP3A4 : dexaméthasone, étoposide, vincristine, vinblastine, autres	Surveiller toute augmentation des effets indésirables de la chimiothérapie. Ajuster la dose des antirétroviraux ou envisager de les remplacer par d'autres médicaments*.
Induction des enzymes du CYP450	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (dont l'éfavirenz, la névirapine, l'étravirine et la rilpivirine)	Voir ci-dessus.	Surveiller la réponse à la chimiothérapie. Ajuster la dose des antirétroviraux ou envisager de les remplacer par d'autres médicaments*.
Interactions pharmacodynamiques			
Suppression de la moelle osseuse	Zidovudine		
Neuropathie périphérique	Didanosine, stavudine	Vinca-alcaloïdes	Chevauchement potentiel d'effets indésirables. Ajuster la dose des antirétroviraux ou envisager de les remplacer par d'autres médicaments*.
Toxicité rénale	Ténofovir	Cisplatine Cytarabine Méthotrexate	Chevauchement potentiel d'effets indésirables. Ajuster la dose des antirétroviraux ou envisager de les remplacer par d'autres médicaments*.
Augmentation du taux sérique de créatinine	Cobicistat, dolutégravir, rilpivirine	Cet effet ne concerne pas d'agents anti-néoplasiques particuliers. Toutefois, ces médicaments peuvent entraîner une augmentation asymptotique du taux sérique de créatinine en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine.	L'augmentation du taux sérique de créatinine se manifeste au cours des premières semaines du traitement et demeure stable par la suite; le débit de filtration glomérulaire réel n'est pas affecté. Si l'on constate d'autres modifications du taux sérique de créatinine, il faut envisager d'autres causes.

*Les modifications du traitement antirétroviral doivent être apportées après avoir consulté un médecin et/ou un pharmacien expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH.

Déni de responsabilité : Compte tenu de l'évolution rapide de la littérature médicale dans le domaine de l'infection par le VIH, les cliniciens sont invités à consulter les publications principales pour obtenir les renseignements les plus exacts.

PRINCIPES DU TRAITEMENT ANTI-VIH

Cette section vise à résumer les principes du traitement anti-VIH dans le contexte du traitement d'un cancer diagnostiqué en concomitance.

Résumé

- Tous les patients en chimiothérapie doivent recevoir un traitement antirétroviral d'association (TARa).
- Le TARa est composé de trois agents antirétroviraux actifs ou plus.
- Il ne faut pas interrompre l'administration d'un seul agent antirétroviral.
- Les modifications du traitement antirétroviral doivent être apportées après avoir consulté un spécialiste de l'infection par le VIH, car il est essentiel de connaître tous les antécédents thérapeutiques du patient, notamment les données relatives à la résistance, lorsque l'on tente de trouver d'autres options de traitement antirétroviral.
- Une prophylaxie primaire des infections opportunistes pourrait être requise, selon le nombre de cellules CD4 du patient.

Les patients devraient-ils recevoir un traitement antirétroviral?

Patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral

En ce qui a trait aux patients n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux, deux scénarios sont envisagés. En effet, le patient pourrait avoir un diagnostic récent d'infection par le VIH au moment du diagnostic de cancer, ou le patient pourrait présenter une infection par le VIH confirmée, mais n'avoir jamais reçu de traitement antirétroviral. Dans les deux cas, un traitement antirétroviral doit être instauré et maintenu tout au long de la chimiothérapie. Il a été démontré que l'administration concomitante du traitement antirétroviral et de la chimiothérapie augmente le taux de survie [1-5].

Patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral

Ces patients doivent poursuivre leur traitement antirétroviral pendant la chimiothérapie, car il a été démontré que l'interruption du traitement augmente le taux de mortalité [6]. Par ailleurs, les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB) peuvent recevoir un traitement antirétroviral qui cible les deux virus. L'arrêt du traitement contre le VHB pourrait provoquer une flambée de la maladie hépatique, laquelle peut aboutir à une hépatite fulminante [7]. Le traitement antirétroviral ne doit pas être modifié sans consulter le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient, car tous les antécédents thérapeutiques du patient et les données relatives à la résistance du virus doivent être pris en considération pour maintenir l'efficacité du traitement.

Risque d'interactions entre le traitement antirétroviral et la chimiothérapie

Les médicaments antirétroviraux comportent un risque élevé d'interaction avec de nombreux médicaments en raison de leur effet sur la métabolisation. Les interactions entre les antirétroviraux et les agents anti-néoplasiques ne sont pas bien documentées et aucune recommandation claire au sujet de la prise en charge de ces interactions n'a été proposée. Néanmoins, l'interruption du traitement **n'est pas** recommandée puisqu'elle a été associée à une augmentation du taux de mortalité [6].

L'arrêt de la prise d'un seul antirétroviral soupçonné d'interagir avec la chimiothérapie est **contre-indiqué**, car cela réduirait l'efficacité du régime antirétroviral et favoriserait l'apparition d'une résistance du VIH aux autres antirétroviraux toujours administrés.

Par contre, dans de nombreux cas, on peut remplacer un ou plusieurs éléments du régime antirétroviral d'un patient afin d'éviter le risque d'interaction médicamenteuse ou d'effets indésirables additifs. En effet, certains analogues nucléosidiques sont associés à des effets secondaires qui peuvent se superposer aux effets indésirables prévus de la chimiothérapie, par exemple :

- la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) qui est associée à un risque d'effets indésirables hématologiques additifs [8];
- la stavudine (Zerit^{MD}) qui est associée à un risque de neuropathie périphérique additive [9];
- la didanosine (Videx^{MC} EC) qui est associée à un risque de neuropathie périphérique additive [10].

Il est important de communiquer avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient afin de discuter de la modification du traitement. De plus, il est important de **ne pas** cesser l'administration d'un seul médicament ou du remplacer empiriquement par un autre médicament, car il faut connaître tous les antécédents et les données sur la résistance du patient relativement aux antirétroviraux.

Principes du traitement

Le traitement anti-VIH standard est généralement composé de l'association de trois médicaments actifs ou plus : deux inhibiteurs nucléos (t)idiques de la transcriptase inverse (IN(t)TI) et un troisième médicament provenant d'une autre classe. Cependant, certains patients pourraient suivre des régimes antirétroviraux atypiques. Veuillez consulter les lignes directrices sur le traitement anti-VIH les plus récentes à l'adresse <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/0>

Il est important de noter que Norvir® (ritonavir) et Tybost® (cobicistat) sont généralement administrés afin d'augmenter les concentrations plasmatiques d'autres agents antirétroviraux. Norvir® (ritonavir) et Tybost® (cobicistat) ne doivent donc pas être considérés comme des médicaments actifs.

Régimes à un seul comprimé	Ingrédients	
Atripla ^{MD}	Éfavirenz, ténofovir, emtricitabine	
Complera®	Rilpivirine, ténofovir, emtricitabine	
Stribild ^{MD}	Elvitégravir, cobicistat, ténofovir, emtricitabine	
IN(t)TI	IP	INNTI
3TC® (lamivudine)	Aptivus® (tipranavir)	Edurant® (rilpivirine)
Retrovir® (zidovudine)	Crixivan® (indinavir)	Intelence® (étravirine)
Videx ^{MD} EC (didanosine)	Invirase® (saquinavir)	Sustiva® (éfavirenz)
Viread ^{MD} (ténofovir)	Kaletra® (lopinavir/ritonavir)	Viramune® (névirapine)
Ziagen® (abacavir)	Prezista® (darunavir)	
Zerit ^{MD} (stavudine)	Reyataz® (atazanavir)	Antagoniste du CCR5
Associations	Telzir® (fosamprénavir)	Celsentri® (maraviroc)
Combivir® (zidovudine, lamivudine)	Viracept ^{MD} (nelfinavir)	
Kivexa® (abacavir, lamivudine)	Potentialisateurs pharmacocinétiques	Inhibiteurs de l'intégrase
Trizivir® (abacavir, zidovudine, lamivudine)	Norvir® (ritonavir)*	Isentress® (raltégravir)
Truvada ^{MD} (ténofovir, emtricitabine)	Tybost® (cobicistat)	Tivicay ^{MC} (dolutégravir)
		Vitekta® (elvitégravir)

*Le ritonavir appartient à la classe des inhibiteurs de la protéase, mais il est habituellement utilisé à des doses faibles comme potentialisateur pharmacocinétique et il n'est pas considéré comme un antirétroviral actif.

IN(t)TI : inhibiteur nucléos (t)idique de la transcriptase inverse; IP : inhibiteur de la protéase; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; CCR5 : récepteur des chimiokines CC de type 5

Risque d'infections opportunistes

Selon leur nombre de cellules CD4, les patients infectés par le VIH peuvent être exposés à un risque accru d'infections, comparativement à la population générale. Les seuils établis concernant l'instauration d'une prophylaxie primaire des infections opportunistes sont les suivants (11) :

Nombre de cellules CD4 (cellules/mm ³)	Infections opportunistes	Prophylaxie primaire
≥ 200	Aucune	Aucune
101 – 200	Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>	1 comprimé à double force de TMP-SMX par jour*
51 – 100	Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> Encéphalite à <i>Toxoplasmosis gondii</i> (si IgG+)	1 comprimé à double force de TMP-SMX par jour
0 – 50	Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> Encéphalite à <i>Toxoplasmosis gondii</i> (si IgG+) Complexe <i>Mycobacterium avium</i>	1 comprimé à double force de TMP-SMX par jour Azithromycine à 1 200 mg par semaine

* Remarque : il est possible d'utiliser d'autres schémas posologiques.

Commentaire au sujet du rituximab

Le rituximab, anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20, est souvent utilisé pour le traitement du lymphome non hodgkinien chez les patients immunocompétents. Bien que le rituximab ne devrait pas avoir d'interactions pharmacocinétiques avec les antirétroviraux, son utilisation chez la population infectée par le VIH est moins bien définie, vu l'augmentation possible du risque de mortalité suite à une infection.

Une analyse récente regroupant les données de 1 546 patients effectuée par S. K. Barta et ses collaborateurs a permis d'évaluer les facteurs qui influencent l'issue du traitement du lymphome non hodgkinien associé au VIH. Les auteurs ont démontré que l'utilisation du rituximab chez les patients dont le nombre de cellules CD4 est ≥ 50 cellules/ μ L multiplie par 2,84 la probabilité d'obtenir une réponse complète ($p \leftarrow 0,001$). Cette amélioration n'a pas été observée chez les patients dont le nombre de cellules CD4 était $\leftarrow 50$ cellules/ μ L, peut-être en raison d'une augmentation du risque de décès d'origine infectieuse découlant de l'utilisation du rituximab (12).

Notons que l'utilisation du rituximab peut être restreinte dans certaines provinces canadiennes. Avant de prescrire ce médicament, il est essentiel de vérifier s'il est remboursé par l'assureur du patient.

Références

1. Diamond C, Taylor TH, Im T, Anton-Culver H. « Presentation and outcomes of systemic non-Hodgkin's lymphoma: a comparison between patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) treated with highly active antiretroviral therapy and patients without AIDS », *Leuk Lymphoma*, 2006;47(9):1822-9.
2. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Romeu J, Sirera G, Mate JL et coll. « Favorable impact of virological response to highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-related lymphoma », *Leuk Lymphoma*, 2002;43(9):1837-42.
3. Mounier N, Spina M, Gabarre J, Raphael M, Rizzardini G, Golfier JB et coll. « AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy », *Blood*, 2006;107(10):3832-40. 4. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, Schuermann D, Hentrich M, Duehrsen U et coll. « Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival--results of the German Multicenter Trial », *Cancer*, 2006;106(7):1560-8.
5. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M et coll. « Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone », *Br J Haematol*, 2001;112(4):909-15.
6. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC et coll. « CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment », *The New England journal of medicine*, 2006;355(22):2283-96.
7. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. « Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents », Department of Health and Human Services. Accessible à : <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
8. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009.
9. Monographie de Zerit, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
10. Monographie de Videx EC, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
11. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. « Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America », révision du 8 juillet 2013.. Accessible à : http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/0>
12. Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N et coll. « Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas : a pooled analysis of 1546 patients », *Blood*, 2013;122(19):3251-62.

INTERACTIONS ENTRE LES ANTIRÉTROVIRAUX ET LES PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

Lymphome non hodgkinien (LNH) de type histologique agressif :

• CHOP	5
• LYMPHOME DU SNC	9
• CODOX-M	13
• CVP	17
• EPOCH à dose ajustée	21
• Hyper-CVAD	25
• IVAC	31

Protocol de chimiothérapie : CHOP

Agents concernés

• Doxorubicine	50 mg/m ² IV	Jour 1
• Vincristine	1,4 mg/m ² IV	Jour 1
• Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV dans 250 mL de NS	Jour 1
• Prednisone	100 mg po DIE	Jours 1 – 5

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux

Antirétroviraux à éviter

- Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (*Qualité des données probantes : très faible*)
- Éviter la stavudine (Zerit^{MD}), la didanosine (Videx^{MD} EC) en raison d'une éventuelle neuropathie périphérique additive (4, 5). (*Qualité des données probantes : très faible*)

Si le patient reçoit un des antirétroviraux mentionnés ci-dessus, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

- Augmentation possible des effets indésirables de la vincristine (toxicité du système nerveux autonome) (6, 7) (*Qualité des données probantes : moyenne*)
- Augmentation possible des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une diminution de la clairance du médicament (*Qualité des données probantes : très faible*; étude pharmacocinétique de portée clinique inconnue) (8)

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

(*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

- Diminution possible de l'efficacité de la doxorubicine et de la vincristine (9, 10)
- Possibilité d'une diminution de l'efficacité et d'une augmentation des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une inactivation accrue du médicament en métabolites toxiques (9, 10)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(*Qualité des données probantes : très faible*; théorique)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(*Qualité des données probantes : élevée*; aucune portée clinique)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 µmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB.

Données de la littérature

Une étude visait à évaluer les répercussions cliniques de l'administration en concomitance du traitement antirétroviral d'association (TARa) et du protocole CHOP dans le contexte du traitement du lymphome non hodgkinien. Les auteurs n'ont pas observé de différence quant aux taux de réponse, à la posologie ou au nombre de cycles de chimiothérapie lorsque le protocole CHOP a été administré en concomitance chez 24 patients recevant un TARa à base d'IP (saquinavir, indinavir ou ritonavir) comparativement aux 80 patients qui n'ont reçu que le protocole CHOP. Par contre, ils ont constaté une augmentation du risque d'anémie de grade 3 ou 4 et de toxicité du système nerveux autonome. Aucune différence n'a été relevée en ce qui a trait à la présence de leucopénie, de thrombocytopénie, de mucosite ou de nausées (6). Toutefois, il est important de noter que 58 % des patients ont reçu un TARa comportant de la zidovudine, ce qui pourrait expliquer l'augmentation du risque d'anémie.

En ce qui a trait aux répercussions du protocole CHOP sur les concentrations des antirétroviraux, une étude a également montré que l'administration du protocole CHOP et d'un TARa à base d'indinavir entraînait une **augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de l'indinavir** comparativement à l'administration de l'indinavir sans le protocole CHOP. Cependant, aucun effet toxique excédentaire n'a été observé (11). Par contre, selon une autre étude, l'**ASC de l'indinavir était moins élevée** lorsque celui-ci était administré en association avec le protocole CHOP comparativement à une cohorte rétrospective. La diminution de la charge virale de VIH et l'augmentation du nombre de cellules CD4 étaient considérées comme étant comparables à celles observées chez les patients infectés par le VIH qui ne présentaient pas d'affection maligne (8).

Études pharmacocinétiques

Deux études visaient à évaluer l'influence du TARa sur les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine dans le contexte de l'utilisation du protocole CHOP pour le traitement du lymphome non hodgkinien. Dans une étude menée auprès de 19 patients, **aucune différence significative quant aux paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine** n'a été observée lorsque les patients prenaient du saquinavir, du nelfinavir ou de l'indinavir en plus de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (12). Dans une autre étude menée auprès de 29 patients, des **taux de clairance de la doxorubicine comparables** ont été relevés lorsque celle-ci était administrée avec un TARa à base d'indinavir (8). La même étude portait sur les paramètres pharmacocinétiques de la cyclophosphamide. L'administration concomitante du TARa à base d'indinavir a entraîné une **diminution de la clairance de la cyclophosphamide**, passant de 70 à 41-46 mL/min/m². Cette diminution ne s'est toutefois pas traduite par des effets indésirables excessifs (8).

On n'a trouvé aucune étude pharmacocinétique portant sur les interactions entre les antirétroviraux et la vincristine ou la prednisone.

Rapports de cas

Administration avec le lopinavir/ritonavir

Deux cas décrivent le **bon profil de tolérabilité** du protocole EPOCH à dose ajustée (étoposide à 200 mg/m², vincristine à 1,6 mg/m², cyclophosphamide à 748 mg/m², doxorubicine à 40 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours, prednisone à 60 mg/m² par jour pendant 5 jours) lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules. Les doses de vincristine, de cyclophosphamide et de doxorubicine étaient semblables à celles utilisées dans le protocole CHOP (13).

Un rapport de cas décrit une **augmentation des effets indésirables de la vincristine** dans le contexte de l'administration concomitante du protocole CODOX-M (vincristine à 4 mg IV, doxorubicine à 40 mg/m² IV, cyclophosphamide à 1 600 mg/m² IV, cytarabine à 140 mg intrathécale [IT], méthotrexate à 6 720 mg/m² IV et méthotrexate à 15 mg IT par cycle) et du lopinavir/ritonavir. Le patient a reçu un cycle du protocole CODOX-M pour le traitement du lymphome de Burkitt pendant un TARa à base de lopinavir et de ritonavir. Au jour 12, le patient a présenté un iléus paralytique qui a duré 10 jours. Il convient de noter que la dose de vincristine administrée était plus élevée que celle utilisée dans le protocole CHOP. Deux semaines après le rétablissement du patient, le protocole IVAC (ifosfamide à 7,5 g/m²; étoposide à 300 mg/m²; cytarabine à 8 g/m²) a été administré sans complications. Deux mois après le premier cycle, le patient a reçu le protocole CODOX-M; cependant, la composante vincristine a été remplacée par l'étoposide. Ce protocole, lequel comportait une dose semblable de doxorubicine et une dose plus élevée de cyclophosphamide comparativement au protocole CHOP, a été bien toléré (7).

Administration avec le raltégravir

Un rapport de cas décrit le **bon profil de tolérabilité du protocole CHOP** lorsqu'il est administré avec de l'abacavir, de la lamivudine et du raltégravir, un régime antirétroviral sans IP ni INNTI (14). Par ailleurs, l'étude d'une autre série de cas (7 patients) a décrit le bon profil de tolérabilité du protocole CHOP lorsqu'il est administré avec du ténofovir, de l'emtricitabine et du raltégravir (15).

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (9, 10)	Interaction possible (9, 10)	Données cliniques probantes
Doxorubicine	Aldoacétylase et cytochrome réductase dépendant du NADPH. Les dérivés aglycones (métabolites inactifs) découlant du métabolisme sont conjugués en métabolites sulfatés ou glucuronidés. Enzymes du cytochrome P450 qui interviennent dans la production in vitro de radicaux libres; substrat de la P-gP qui pourrait influencer les concentrations intracellulaires; la portée clinique est inconnue.	Les inhibiteurs d'enzymes diminuent possiblement la réduction des radicaux libres par inhibition du cytochrome P450, ce qui peut diminuer les propriétés antimétaboliques et cytotoxiques; par contre, ils peuvent aussi augmenter l'accumulation intracellulaire. Les inducteurs d'enzymes pourraient avoir l'effet contraire.	Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine (contexte du protocole CHOP) ne sont pas influencés par l'administration d'IP (8, 12).
Vincristine	CYP3A4	Augmentation possible des concentrations, entraînant une augmentation des effets indésirables (neuropathie périphérique et autonome, myélosuppression) associée à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation possible du risque de toxicité du système nerveux autonome lorsque la vincristine est administrée avec un régime à base d'IP (6, 7). Bon profil de tolérabilité dans deux cas d'administration avec le lopinavir/ritonavir et le protocole EPOCH à dose ajustée pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (13).
Cyclophosphamide	Transformation en métabolite actif: CYP2B6, CYP2C19 Transformation en métabolites inactifs et possiblement toxiques : CYP3A4	Le ritonavir, le nelfinavir, l'éfavirenz et la névirapine peuvent augmenter la quantité de métabolites actifs formés par l'induction du CYP2B6, entraînant une augmentation de l'efficacité et des effets indésirables de la cyclophosphamide. L'inhibition du CYP3A4 peut augmenter la disponibilité du médicament pour la voie d'hydroxylation, entraînant ainsi une augmentation de l'efficacité et des effets indésirables de la cyclophosphamide. L'induction du CYP3A4 peut augmenter les effets neurotoxiques.	La clairance de la cyclophosphamide diminue lorsqu'elle est administrée avec des IP. Aucun effet toxique excessif n'a été observé (8).
Prednisone	Convertie en prednisolone (métabolite actif) par une voie non méditée par le CYP. La prednisone et la prednisolone sont également des substrats du CYP450, y compris le CYP3A4.	Augmentation possible des effets indésirables associés à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible de l'efficacité associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Aucune donnée probante relative à l'augmentation d'effets indésirables n'a été relevée dans la littérature médicale publiée.

Vous pouvez consulter le site http://hivclinimc.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009.
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007.
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008.
4. Monographie de Zerit, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
5. Monographie de Videx EC, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
6. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O et coll. « Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma », *Cancer*, 1^{er} janvier 2001;91(1):155-63.
7. Leveque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. « Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine », *Pharm World Sci*, décembre 2009;31(6):619-21.
8. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B et coll. « Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy », *J Clin Oncol*, 15 avril 2001;19(8):2171-8.
9. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, réd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto 2010, p. 373-92.
10. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinet*, 2005;44(2):111-45.
11. Cruciani M, Gatti G, Vaccher E, Di Gennaro G, Cinelli R, Bassetti M et coll. « Pharmacokinetic interaction between chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma and protease inhibitors in HIV-1-infected patients », *J Antimicrob Chemother*, avril 2005;55(4):546-9.
12. Toffoli G, Corona G, Cattarossi G, Boiocchi M, Di Gennaro G, Tirelli U et coll. « Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Ann Oncol*, décembre 2004;15(12):1805-9.
13. Nagajothi N, Dham SK, Gelfand Y, Sanmugarajah J. « Treatment of AIDS-associated anaplastic large-cell lymphoma with dose-adjusted EPOCH chemotherapy », *J Natl Med Assoc*, [études de cas], juillet 2007;99(7):799-801.
14. Fulco PP, Hynicka L, Rackley D. « Raltegravir-based HAART regimen in a patient with large B-cell lymphoma », *Ann Pharmacother*, février;44(2):377-82.
15. Marcotte S, Laroche M, Turcotte I, Fortin C, Lessard B, Trottier B et coll. « Raltegravir-based-HAART and lymphoma chemotherapy », XVIII International Aids Conference; Vienne, Autriche, 2010.

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

Protocole de chimiothérapie : protocole de traitement par le méthotrexate à dose élevée pour le lymphome du SNC

Agents concernés

- Méthotrexate 3 500 mg/m² IV dans 500 mL de D5W Jour 1
- Vincristine 1,4 mg/m² IV dans 50 mL de NS Jour 1 (cycles impairs)
- Procarbazine 100 mg/m² po qhs Jours 1 - 7 (cycles impairs)

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux

Antirétroviraux à éviter

- Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (*Qualité des données probantes : très faible*)
- Éviter la stavudine (Zerit^{MD}), la didanosine (Videx^{MD} EC) en raison d'une éventuelle neuropathie périphérique additive (4, 5). (*Qualité des données probantes : très faible*)

Si le patient reçoit un des antirétroviraux mentionnés ci-dessus, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

- Augmentation possible des effets indésirables de la vincristine (toxicité du système nerveux autonome) (6, 7) (*Qualité des données probantes : moyenne*)
- Augmentation possible des effets indésirables de la procarbazine (8, 9) (*Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue*)

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

(*Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue*)

- Diminution possible de l'efficacité de la vincristine (8, 9)
- Augmentation possible des effets indésirables de la procarbazine (8, 9)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(*Qualité des données probantes : très faible; théorique*)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Particularités du traitement de base par un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

(*Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue*)

- Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés au ténofovir (8, 9)

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(*Qualité des données probantes : élevée; aucune portée clinique*)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 µmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB.

Données de la littérature

Aucune étude ni rapport de cas portant spécifiquement sur le protocole de traitement par le méthotrexate à dose élevée et des antirétroviraux n'ont été trouvés. Les données disponibles sur d'autres régimes antirétroviraux comprenant des agents antinéoplasiques comparables sont présentées ci-dessous.

CHOP

Une étude visait à évaluer l'incidence clinique de l'administration concomitante du traitement antirétroviral d'association (TARa) et du protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, **vincristine** à 1,4 mg/m² [max. 2 mg], prednisone) dans le contexte du traitement du lymphome non hodgkinien. Comparativement au protocole de traitement par le méthotrexate à dose élevée, la dose de vincristine est la même; cependant, elle est administrée à chaque cycle, contrairement au protocole en vigueur. Les auteurs n'ont pas observé de différence quant aux taux de réponse, à la posologie ou au nombre de cycles de chimiothérapie lorsque le protocole CHOP a été administré en concomitance chez 24 patients recevant un TARa à base d'IP (saquinavir, indinavir ou ritonavir) comparativement aux 80 patients qui n'ont reçu que le protocole CHOP. Par contre, ils ont constaté une augmentation du risque d'anémie de grade 3 ou 4 et de toxicité du système nerveux autonome. Aucune différence n'a été relevée en ce qui a trait à la présence de leucopénie, de thrombocytopénie, de mucosite ou de nausées (6). Toutefois, il est important de noter que 58 % des patients ont reçu un TARa comportant de la zidovudine, ce qui pourrait expliquer l'augmentation du risque d'anémie.

CODOX-M

Un rapport de cas décrit une **augmentation des effets indésirables de la vincristine** dans le contexte de l'administration concomitante du protocole CODOX-M (**vincristine** à 4 mg IV, doxorubicine à 40 mg/m² IV, cyclophosphamide à 1 600 mg/m² IV, cytarabine à 140 mg IT, **méthotrexate** à 6 720 mg/m² IV et méthotrexate à 15 mg IT par cycle) et du lopinavir/ritonavir. Le patient a reçu un cycle du protocole CODOX-M (**vincristine** à 2 mg aux jours 1 et 8) pour le traitement du lymphome de Burkitt pendant qu'il suivait un TARa à base de lopinavir et de ritonavir. La dose de vincristine administrée est beaucoup plus élevée que celle administrée dans le cadre du protocole de traitement par le méthotrexate à dose élevée. Au jour 12, le patient a présenté un iléus paralytique qui a duré 10 jours. Deux semaines après le rétablissement du patient, le protocole IVAC (ifosfamide à 7,5 g/m²; étoposide à 300 mg/m²; cytarabine à 8 g/m²) a été administré sans complications. Deux mois après le premier cycle, le patient a reçu le protocole CODOX-M; cependant, la composante vincristine a été remplacée par l'étoposide. Ce protocole thérapeutique, qui comprenait une dose plus élevée de méthotrexate (IV) comparativement au protocole de traitement par le méthotrexate à dose élevée, était bien toléré (7).

EPOCH à dose ajustée

Deux cas décrivent le **bon profil de tolérabilité** du protocole EPOCH à dose ajustée (étoposide à 200 mg/m², **vincristine** à 1,6 mg/m², cyclophosphamide à 748 mg/m², doxorubicine à 40 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours, prednisone à 60 mg/m² par jour pendant 5 jours) lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules. La dose de vincristine utilisée est semblable à celle employée dans le cadre du protocole de traitement par le méthotrexate à dose élevée; cependant, elle a été administrée à chaque cycle, contrairement au protocole en vigueur (10).

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (8, 9)	Interaction possible (8, 9)	Données cliniques probantes
Méthotrexate	Presque tout le médicament est excrété sous forme inchangée dans l'urine.	Surveillance accrue de la fonction rénale lorsque le ténofovir est administré en concomitance.	Aucun effet toxique lié au méthotrexate n'a été signalé relativement à un cas où le protocole CODOX- M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (7).
Vincristine	CYP3A4	Augmentation possible des concentrations, entraînant une augmentation des effets indésirables (neuropathie périphérique et autonome, myélosuppression) associée à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation possible du risque de toxicité du système nerveux autonome lorsque la vincristine est administrée avec un régime à base d'IP (6, 7). Bon profil de tolérabilité dans deux cas d'administration avec le lopinavir/ritonavir et le protocole EPOCH à dose ajustée pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (10).
Procarbazine	Transformation en métabolites actifs : CYP2B6, CYP1A	L'inhibition des isoenzymes CYP1A ou CYP2B6 peut entraîner une diminution de l'efficacité de la procarbazine. L'induction du CYP1A ou CYP2B6 par le nelfinavir, le tipranavir, l'éfavirenz, la névirapine et le ritonavir pourrait entraîner une ↑ de l'activité et/ou des effets indésirables de la procarbazine.	Aucune étude ni rapport de cas n'ont été trouvés dans la littérature médicale publiée.

Veuillez consulter le site http://hivclinic.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009.
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007.
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008.
4. Monographie de Zerit, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
5. Monographie de Videx EC, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
6. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O et coll. « Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma », *Cancer*, 1^{er} janvier 2001;91(1):155-63.
7. Leveque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. « Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine », *Pharm World Sci*, décembre 2009;31(6):619-21.
8. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, réd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto 2010, p. 373-92.
9. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinetics*, 2005;44(2):111-45.
10. Nagajothi N, Dham SK, Gelfand Y, Sanmugarajah J. « Treatment of AIDS-associated anaplastic large-cell lymphoma with dose-adjusted EPOCH chemotherapy », *J Natl Med Assoc*, [études de cas], juillet 2007;99(7):799-801.

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

Protocole de chimiothérapie : CODOX-M

Agents concernés

• Vincristine	1,4 mg/m ² IV	Jours 1 et 8
• Doxorubicine	50 mg/m ² IV	Jour 1
• Cyclophosphamide	800 mg/m ² IV dans 500 mL de NS	Jours 1 - 2
• Cytarabine	50 mg IT	Jours 1 et 3
• Méthotrexate	3 000 mg/m ² IV dans 500 mL de D5W	Jour 10
• Méthotrexate	12 mg IT	Jour 15

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux

Antirétroviraux à éviter

- Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (*Qualité des données probantes : très faible*)
- Éviter la stavudine (Zerit^{MD}), la didanosine (Videx^{MD} EC) en raison d'une éventuelle neuropathie périphérique additive (4, 5). (*Qualité des données probantes : très faible*)

Si le patient reçoit un des antirétroviraux mentionnés ci-dessus, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

- Augmentation possible des effets indésirables de la vincristine (toxicité du système nerveux autonome) (6, 8) (*Qualité des données probantes : moyenne*)
- Augmentation possible des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une diminution de la clairance (9) (*Qualité des données probantes : très faible; étude pharmacocinétique de portée clinique inconnue*)

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

(*Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue*)

- Diminution possible de l'efficacité de la doxorubicine et de la vincristine (10, 11)
- Possibilité d'une diminution de l'efficacité et d'une augmentation des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une inactivation accrue du médicament en métabolites toxiques (10, 11)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(*Qualité des données probantes : très faible; théorique*)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Particularités du traitement de base par un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

(*Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue*)

- Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés au ténofovir (10, 11)

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(*Qualité des données probantes : élevée; aucune portée clinique*)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 µmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB

Données de la littérature

Une étude rétrospective menée auprès de 14 patients, dont 13 ont reçu un traitement antirétroviral d'association (TARa), a montré l'efficacité et la tolérabilité adéquates des protocoles CODOX-M (vincristine à 2,8 mg/m² IV, doxorubicine à 50 mg/m² IV, cyclophosphamide à 1 600 mg/m² IV, cytarabine à 140 mg IT, méthotrexate à 6 720 mg/m² IV ou à 3 000 mg/m² par cycle) et IVAC (ifosfamide à 7,5 g/m²; étoposide à 300 mg/m²; cytarabine à 8 g/m²) avec ou sans rituximab à 375 mg/m² pour le traitement du lymphome de Burkitt. En effet, les auteurs n'ont mentionné **aucune différence quant aux effets indésirables selon le type de régime antirétroviral** (régime à base d'inhibiteur de la protéase [IP] vs un régime sans IP) quoique aucun renseignement additionnel n'ait été fourni sur le sujet (7).

Un rapport de cas décrit une **augmentation des effets indésirables de la vincristine** dans le contexte de l'administration concomitante du protocole CODOX- M (vincristine à 4 mg IV, doxorubicine à 40 mg/m² IV, cyclophosphamide à 1 600 mg/m² IV, cytarabine à 140 mg IT, méthotrexate à 6 720 mg/m² IV et méthotrexate à 15 mg IT par cycle) et du lopinavir/ritonavir. Le patient a reçu un cycle du protocole CODOX-M pour le traitement du lymphome de Burkitt pendant un TARa à base de lopinavir et de ritonavir. Au jour 12, le patient a présenté un iléus paralytique qui a duré 10 jours. Deux semaines après le rétablissement du patient, le protocole IVAC (ifosfamide à 7,5 g/m²; étoposide à 300 mg/m²; cytarabine à 8 g/m²) a été administré sans complications. Deux mois après le premier cycle, le patient a reçu le protocole CODOX-M; cependant, la composante vincristine a été remplacée par l'étoposide. Ce protocole était bien toléré (8).

Les données disponibles sur d'autres régimes antirétroviraux comprenant les mêmes agents antinéoplasiques sont présentées ci-dessous.

CHOP

Une étude visait à évaluer l'incidence clinique de l'administration concomitante d'un TARa et d'un protocole CHOP (cyclophosphamide à 750 mg/m², doxorubicine à 50 mg/m², vincristine à 1,4 mg/m² [max. 2 mg], prednisone à 100 mg/m²) dans le contexte du traitement du lymphome non hodgkinien. Comparativement au protocole CODOX-M, les doses de cyclophosphamide et de vincristine sont beaucoup plus faibles dans le protocole CHOP alors que la dose de doxorubicine est similaire. Les auteurs n'ont pas observé de différence quant aux taux de réponse, à la posologie ou au nombre de cycles de chimiothérapie lors de l'administration en concomitance du protocole CHOP chez 24 patients recevant un TARa à base d'IP (saquinavir, indinavir ou ritonavir) comparativement aux 80 patients qui n'ont reçu que le protocole CHOP. Par contre, ils ont constaté une **augmentation du risque d'anémie de grade 3 ou 4 et de toxicité du système nerveux autonome**. Aucune différence n'a été relevée en ce qui a trait à la présence de leucopénie, de thrombocytopénie, de mucosite ou de nausées (6). Toutefois, il est important de noter que 58 % des patients ont reçu un TARa comportant de la zidovudine, ce qui pourrait expliquer l'augmentation du risque d'anémie.

CDE

Plusieurs études portant sur l'utilisation concomitante du protocole CDE (cyclophosphamide à 1 200 mg/m²; doxorubicine à 50 mg/m²; étoposide à 240 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours toutes les 4 semaines) et des traitements antirétroviraux sont accessibles. La dose de cyclophosphamide est plus faible que celle utilisée dans le protocole CODOX-M; cependant la dose de doxorubicine est identique. Une étude menée auprès de 46 patients qui ont reçu le protocole CDE pour le traitement du lymphome lié au sida visait à comparer les patients qui ont reçu un TARa à base d'IP à ceux qui ont reçu un TARa sans IP. Les groupes ont obtenu des taux de réponse et de survie globales similaires; toutefois, une **augmentation du risque d'infections graves (48 % vs 25 %; p < 0,01) et de neutropénie (54 % vs 38 %; p = 0,05)** a été observée chez les patients recevant un TARa à base d'IP comparativement à ceux qui ont reçu un TARa sans IP (11). Une autre étude menée auprès de 12 patients a montré une **augmentation du risque de mucosite grave (67 % vs 12 %; p < 0,01)** chez les patients qui ont reçu un TARa à base de saquinavir comparativement à une cohorte rétrospective ne suivant pas de TARa(13).

EPOCH à dose ajustée

Deux cas décrivent le **bon profil de tolérabilité** du protocole EPOCH à dose ajustée (étoposide à 200 mg/m², vincristine à 1,6 mg/m², cyclophosphamide à 748 mg/m², doxorubicine à 40 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours, prednisone à 60 mg/m² par jour pendant 5 jours) lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules. Comparativement au protocole CODOX-M, la dose de doxorubicine est similaire alors que les doses de vincristine et de cyclophosphamide par cycle sont beaucoup plus faibles (14).

Études pharmacocinétiques

Deux études visaient à évaluer l'influence du TARa sur les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine à 50 mg/m² dans le contexte de l'utilisation du protocole CHOP pour le traitement du lymphome non hodgkinien. Dans une étude menée auprès de 19 patients, **aucune différence significative quant aux paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine** n'a été signalée chez les patients qui ont utilisé le saquinavir, le nelfinavir ou l'indinavir en plus de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (15). Une autre étude menée auprès de 29 patients a mis en évidence des taux de clairance de la doxorubicine similaires lorsque celle-ci était administrée en association avec un TARa à base d'indinavir (9). La même étude, laquelle visait à évaluer les paramètres pharmacocinétiques de la cyclophosphamide à 750 mg/m² (dose plus faible que celle utilisée dans le protocole CODOX-M) dans le contexte du protocole CHOP, a montré une **diminution de la clairance de la cyclophosphamide**, passant de 70 mL/min/m² à 41-46 mL/min/m² lorsque la cyclophosphamide est administrée en association avec un TARa à base d'indinavir. Cette diminution ne s'est toutefois pas traduite par des effets indésirables excessifs (9). Compte tenu de la dose plus élevée utilisée dans le protocole CODOX-M, une surveillance étroite visant à déceler une augmentation des effets indésirables de la cyclophosphamide s'impose.

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (10, 11)	Interaction possible (10, 11)	Données cliniques probantes
Vincristine	CYP3A4	Augmentation possible des concentrations, entraînant une augmentation des effets indésirables (neuropathie périphérique et autonome, myélosuppression) associée à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation possible du risque de toxicité du système nerveux autonome lorsque la vincristine est administrée avec un régime à base d'IP (6, 8) Bon profil de tolérabilité dans deux cas d'administration avec le lopinavir/ritonavir et le protocole EPOCH à dose ajustée pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (14).
Doxorubicine	Aldocétoréductase et cytochrome réductase dépendant du NADPH. Les dérivés aglycones (métabolites inactifs) découlant du métabolisme sont conjugués en métabolites sulfatés ou glucuronidés. Enzymes du cytochrome P450 qui interviennent dans la production in vitro de radicaux libres; substrat de la P-gP qui pourrait influencer les concentrations intracellulaires; la	Les inhibiteurs d'enzymes diminuent possiblement la réduction des radicaux libres par inhibition du cytochrome P450, ce qui peut diminuer les propriétés antinéoplasiques et cytotoxiques; par contre, ils peuvent aussi augmenter l'accumulation intracellulaire. Les inducteurs d'enzymes pourraient avoir l'effet contraire.	Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine (contexte du protocole CHOP) ne sont pas influencés par l'administration d'IP (9, 15).
Cyclophosphamide	Transformation en métabolite actif : CYP2B6, CYP2C19 Transformation en métabolites inactifs et possiblement toxiques : CYP3A4	Le ritonavir, le nelfinavir, l'éfavirenz et la névirapine peuvent augmenter la quantité de métabolites actifs formés par l'induction du CYP2B6, entraînant une augmentation de l'efficacité et des effets indésirables de la cyclophosphamide. L'inhibition du CYP3A4 peut augmenter la disponibilité du médicament pour la voie d'hydroxylation, entraînant ainsi une augmentation de l'efficacité et des effets indésirables de la cyclophosphamide. L'induction du CYP3A4 peut augmenter les effets neurotoxiques.	La clairance de la cyclophosphamide diminue lorsqu'elle est administrée avec des IP. Aucun effet toxique excessif n'a été observé (9).
Cytarabine	Transformation en métabolite actif par la cytidine-désaminase dans le foie.	Effets toxiques additifs potentiels associés à d'autres médicaments, comme le ténofovir (effets indésirables rénaux).	Aucun effet toxique lié à la cytarabine n'a été signalé relativement à un cas où le protocole CODOX- M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (8).
Méthotrexate	Presque tout le médicament est excrété sous forme inchangée dans l'urine.	Surveillance accrue de la fonction rénale lorsque le ténofovir est administré en concomitance.	Aucun effet toxique lié au méthotrexate n'a été signalé relativement à un cas où le protocole CODOX- M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (8).

Veuillez consulter le site http://hivclinic.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009.
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007.
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008.
4. Monographie de Zerit, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
5. Monographie de Videx EC, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
6. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O et coll. « Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma », *Cancer*, 1^{er} janvier 2001;91(1):155-63.
7. Rodrigo JA, Hicks LK, Cheung MC, et coll. « HIV-associated Burkitt lymphoma: good efficacy and tolerance of intensive chemotherapy including CODOX-M/IVAC with or without rituximab in the HAART era », *Adv in Hematol*, 2012.
8. Leveque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. « Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine », *Pharm World Sci*, décembre 2009;31(6):619-21.
9. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B et coll. « Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy », *J Clin Oncol*, 15 avril 2001;19(8):2171-8.
10. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, réd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto 2010, p. 373-92.
11. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinet*, 2005;44(2):111-45.
12. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S et coll. « Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia », *Blood*, 1^{er} novembre 2004;104(9):2943-6.
13. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Ratech H. « Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Med Oncol*, avril 1998;15(1):50-7.
14. Nagajothi N, Dham SK, Gelfand Y, Sanmugarajah J. « Treatment of AIDS-associated anaplastic large-cell lymphoma with dose-adjusted EPOCH chemotherapy », *J Natl Med Assoc*, [études de cas], juillet 2007;99(7):799-801.
15. Toffoli G, Corona G, Cattarossi G, Boiocchi M, Di Gennaro G, Tirelli U et coll. « Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Ann Oncol*, décembre 2004;15(12):1805-9.

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprénavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

Protocole de chimiothérapie : CVP IV ou CVP po

Agents concernés

- CVP IV
 - Cyclophosphamide 650 mg/m² IV dans 250 mL de NS Jour 1
 - Vincristine 1,4 mg/m² IV dans 50 mL de NS Jour 1
 - Prednisone 100 mg po DIE Jours 1 - 5
- CVP po
 - Vincristine 1,4 mg/m² IV dans 50 mL de NS Jour 1
 - Cyclophosphamide 200 mg/m² po Jours 1 - 5
 - Prednisone 100 mg po DIE Jours 1 - 5

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux

Antirétroviraux à éviter

- Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (*Qualité des données probantes : très faible*)
- Éviter la stavudine (Zerit^{MD}), la didanosine (Videx^{MD} EC) en raison d'une éventuelle neuropathie périphérique additive (4, 5). (*Qualité des données probantes : très faible*)

Si le patient reçoit un des antirétroviraux mentionnés ci-dessus, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

- Augmentation possible des effets indésirables de la vincristine (toxicité du système nerveux autonome) (6, 7) (*Qualité des données probantes : moyenne*)
- Augmentation possible des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une diminution de la clairance (8) (*Qualité des données probantes : très faible*; étude pharmacocinétique de portée clinique inconnue)

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

(*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

- Diminution possible de l'efficacité de la vincristine (9, 10)
- Possibilité d'une diminution de l'efficacité et d'une augmentation des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une inactivation accrue du médicament en métabolites toxiques (9, 10)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(*Qualité des données probantes : très faible*; théorique)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(*Qualité des données probantes : élevée*; aucune portée clinique)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 µmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB.

Données de la littérature

Aucune étude ni rapport de cas portant spécifiquement sur le protocole CVP et les antirétroviraux n'ont été trouvées. Les données disponibles sur d'autres régimes antirétroviraux comprenant des agents antinéoplasiques comparables sont présentées ci-dessous.

CHOP

Une étude visait à évaluer l'incidence clinique de l'administration concomitante d'un traitement antirétroviral d'association (TARa) et d'un protocole CHOP (**cyclophosphamide** à 750 mg/m², doxorubicine à 50 mg/m², **vincristine** à 1,4 mg/m² [max. 2 mg], **prednisone** à 100 mg/m²) dans le contexte du traitement du lymphome non hodgkinien. Comparativement au protocole CVP, la dose de cyclophosphamide est légèrement plus élevée tandis que la dose de vincristine est la même. Les auteurs n'ont pas observé de différence quant aux taux de réponse, à la posologie ou au nombre de cycles de chimiothérapie lorsque le protocole CHOP a été administré en concomitance chez 24 patients recevant un TARa à base d'IP (saquinavir, indinavir ou ritonavir) comparativement aux 80 patients qui n'ont reçu que le protocole CHOP. Par contre, ils ont constaté une **augmentation du risque d'anémie de grade 3 ou 4 et de toxicité du système nerveux autonome** lorsque le protocole CHOP a été administré en concomitance chez 24 patients recevant un TARa à base d'IP comparativement à 80 patients qui n'ont reçu que le protocole CHOP. Aucune différence n'a été relevée en ce qui a trait à la présence de leucopénie, de thrombocytopenie, de mucosite ou de nausées (6). Toutefois, il est important de noter que 58 % des patients ont reçu un TARa comportant de la zidovudine, ce qui pourrait expliquer l'augmentation du risque d'anémie.

Cyclophosphamide

Une étude menée auprès de 29 patients, qui visait à évaluer les paramètres pharmacocinétiques de la cyclophosphamide à 750 mg/m² (dose plus élevée que celle utilisée dans le protocole CVP) dans le contexte du protocole CHOP, a montré une **diminution de la clairance de la cyclophosphamide**, passant de 70 à 41-46 mL/min/m² lorsque la cyclophosphamide est administrée en association avec un TARa à base d'indinavir. Cette diminution ne s'est toutefois pas traduite par des effets indésirables excessifs (8).

Vincristine

Un rapport de cas décrit une **augmentation des effets indésirables de la vincristine** dans le contexte de l'administration concomitante du protocole CODOX- M (**vincristine** à 4 mg IV, doxorubicine à 40 mg/m² IV, **cyclophosphamide** à 1 600 mg/m² IV, cytarabine à 140 mg IT, méthotrexate à 6 720 mg/m² IV et méthotrexate à 15 mg IT par cycle) et du lopinavir/ritonavir. Le patient a reçu un cycle du protocole CODOX-M (vincristine à 2 mg aux jours 1 et 8) pour le traitement du lymphome de Burkitt pendant qu'il suivait un TARa à base de lopinavir et de ritonavir. Les doses de vincristine et de cyclophosphamide administrées étaient plus élevées que celles habituellement administrées dans le contexte du protocole CVP. Au jour 12, le patient a présenté un iléus paralytique qui a duré 10 jours. Deux semaines après le rétablissement du patient, le protocole IVAC (ifosfamide à 7,5 g/m²; étoposide à 300 mg/m²; cytarabine à 8 g/m²) a été administré sans complications. Deux mois après le premier cycle, le patient a reçu le protocole CODOX-M; cependant, la composante vincristine a été remplacée par l'étoposide. Ce protocole était bien toléré (7).

Deux cas décrivent le **bon profil de tolérabilité** du protocole EPOCH à dose ajustée (étoposide à 200 mg/m², **vincristine** à 1,6 mg/m², **cyclophosphamide** à 748 mg/m², doxorubicine à 40 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours, **prednisone** à 60 mg/m² par jour pendant 5 jours) lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules. Les doses de vincristine et de cyclophosphamide étaient semblables à celles utilisées dans le protocole CVP (11).

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (9, 10)	Interaction possible (9, 10)	Données cliniques probantes
Cyclophosphamide	Transformation en métabolite actif : CYP2B6, CYP2C19 Transformation en métabolites inactifs et possiblement toxiques : CYP3A4	Le ritonavir, le nelfinavir, l'éfavirenz et la névirapine peuvent augmenter la quantité de métabolites actifs formés par l'induction du CYP2B6, entraînant une augmentation de l'efficacité et des effets indésirables de la cyclophosphamide. L'inhibition du CYP3A4 peut augmenter la disponibilité du médicament pour la voie d'hydroxylation, entraînant ainsi une augmentation de l'efficacité et des effets indésirables de la cyclophosphamide. L'induction du CYP3A4 peut augmenter les effets neurotoxiques.	La clairance de la cyclophosphamide diminue lorsqu'elle est administrée avec des IP. Aucun effet toxique excessif n'a été observé (8).
Vincristine	CYP3A4	Augmentation possible des concentrations, entraînant une augmentation des effets indésirables (neuropathie périphérique et autonome, myélosuppression) associée à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation possible du risque de toxicité du système nerveux autonome lorsque la vincristine est administrée avec un régime à base d'IP (6, 7). Bon profil de tolérabilité dans deux cas d'administration avec le lopinavir/ritonavir et le protocole EPOCH à dose ajustée pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (11).
Prednisone	Convertie en prednisolone (métabolite actif) par une voie non médiée par le CYP. La prednisone et la prednisolone sont également des substrats du CYP450, y compris le CYP3A4.	Augmentation possible des effets indésirables associés à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible de l'efficacité associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Aucune donnée probante relative à l'augmentation d'effets indésirables n'a été relevée dans la littérature médicale publiée.

Veuillez consulter le site http://hivclinic.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009.
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007.
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008.
4. Monographie de Zerit, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
5. Monographie de Videx EC, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
6. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O et coll. « Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma », *Cancer*, 1^{er} janvier 2001;91(1):155-63.
7. Leveque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. « Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine », *Pharm World Sci*, décembre 2009;31(6):619-21.
8. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B et coll. « Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy », *J Clin Oncol*, 15 avril 2001;19(8):2171-8.
9. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, réd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto 2010, p. 373-92.
10. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinet*, 2005;44(2):111-45.
11. Nagajothi N, Dham SK, Gelfand Y, Sanmugarajah J. « Treatment of AIDS-associated anaplastic large-cell lymphoma with dose-adjusted EPOCH chemotherapy », *J Natl Med Assoc*, [études de cas], juillet 2007;99(7):799-801.

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

Protocole de chimiothérapie : EPOCH à dose ajustée

Agents concernés

- | | | |
|--------------------|--|-------------|
| • Étoposide | 50 mg/m ² /jour par perfusion IV continue | Jours 1 - 4 |
| • Doxorubicine | 10 mg/m ² /jour par perfusion IV continue | Jours 1 - 4 |
| • Vincristine | 0,4 mg/m ² /jour par perfusion IV continue | Jours 1 - 4 |
| • Cyclophosphamide | 375 mg/m ² IV (si le nombre de cellules CD4 est > 100/μL)
187 mg/m ² IV (si le nombre de cellules CD4 est > 100/μL) | Jour 5 |
| • Prednisone | 60 mg/m ² po DIE | Jours 1 - 5 |

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux

Antirétroviraux à éviter

- Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (*Qualité des données probantes : très faible*)
- Éviter la stavudine (Zerit^{MD}), la didanosine (Videx^{MD} EC) en raison d'une éventuelle neuropathie périphérique additive (4, 5). (*Qualité des données probantes : très faible*)

Si le patient reçoit un des antirétroviraux mentionnés ci-dessus, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

- Augmentation possible des effets indésirables de l'étoposide (infections, neutropénie, mucosite) (6, 7) (*Qualité des données probantes : moyenne*)
- Augmentation possible des effets indésirables de la vincristine (toxicité du système nerveux autonome) (8, 9) (*Qualité des données probantes : moyenne*)
- Augmentation possible des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une diminution de la clairance (*Qualité des données probantes : très faible; étude pharmacocinétique de portée clinique inconnue*) (10)

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

(*Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue*)

- Diminution possible de l'efficacité de l'étoposide, de la doxorubicine et de la vincristine (11, 12)
- Possibilité d'une diminution de l'efficacité et d'une augmentation des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une inactivation accrue du médicament en métabolites toxiques (11, 12)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(*Qualité des données probantes : très faible; théorique*)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(*Qualité des données probantes : élevée; aucune portée clinique*)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 μmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB.

Données de la littérature

Deux cas illustrant le bon profil d'efficacité et de tolérabilité du protocole EPOCH à dose ajustée lorsqu'il est administré en concomitance avec le lopinavir/ritonavir, le ténofovir et la didanosine ont été décrits dans le contexte du traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (13).

Cependant, aucune étude portant spécifiquement sur le protocole EPOCH à dose ajustée et les antirétroviraux n'a été trouvée. Les données disponibles sur d'autres régimes antirétroviraux comprenant des agents antinéoplasiques comparables sont présentées ci-dessous.

CHOP

Une étude visait à évaluer les répercussions cliniques de l'administration en concomitance d'un traitement antirétroviral d'association (TARa) et du protocole CHOP (**cyclophosphamide** à 750 mg/m², **doxorubicine** à 50 mg/m², **vincristine** à 1,4 mg/m² [max. 2 mg], **prednisone** à 100 mg/m²) dans le contexte du traitement du lymphome non hodgkinien. Comparativement au protocole EPOCH à dose ajustée, la dose de cyclophosphamide est plus élevée bien que les doses de doxorubicine et de vincristine soient similaires. Les auteurs n'ont pas observé de différence quant aux taux de réponse, à la posologie ou au nombre de cycles de chimiothérapie lorsque le protocole CHOP a été administré en concomitance chez 24 patients recevant un TARa à base d'IP (saquinavir, indinavir ou ritonavir) comparativement aux 80 patients qui n'ont reçu que le protocole CHOP. Par contre, ils ont constaté une **augmentation du risque d'anémie de grade 3 ou 4 et de toxicité du système nerveux autonome**. Aucune différence n'a été relevée en ce qui a trait à la présence de leucopénie, de thrombocytopénie, de mucosite ou de nausées (8). Toutefois, il est important de noter que 58 % des patients ont reçu un TARa comportant de la zidovudine, ce qui explique probablement l'augmentation du risque d'anémie.

CDE

Plusieurs études portant sur l'utilisation concomitante du protocole CDE (**cyclophosphamide** à 1 200 mg/m²; **doxorubicine** à 50 mg/m²; **étoposide** à 240 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours toutes les 4 semaines) et des traitements antirétroviraux sont disponibles. La dose de cyclophosphamide est significativement plus élevée comparativement à celle du protocole EPOCH à dose ajustée, bien que les doses de doxorubicine et d'étoposide soient similaires. Une étude menée auprès de 46 patients qui ont reçu le protocole CDE pour le traitement du lymphome lié au sida visait à comparer les patients qui ont reçu un TARa à base d'IP (non précisés davantage) à ceux qui ont reçu un TARa sans IP. Les groupes ont obtenu des taux de réponse et de survie globales similaires; toutefois, une **augmentation du risque d'infections graves** (48 % vs 25 %; $p < 0,01$) et de **neutropénie** (54 % vs 38 %; $p = 0,05$) a été observée chez les patients recevant un TARa à base d'IP comparativement à ceux qui ont reçu un TARa sans IP (6). Une autre étude menée auprès de 12 patients a mis en évidence une **augmentation du risque de mucosite grave** (67 % vs 12 %; $p < 0,01$) chez les patients qui ont reçu un TARa à base de saquinavir comparativement à la cohorte rétrospective n'ayant pas reçu de TARa(7).

CODOX-M/IVAC

Un rapport de cas décrit une **augmentation des effets indésirables de la vincristine** dans le contexte de l'administration concomitante du protocole CODOX- M (**vincristine** à 4 mg IV, **doxorubicine** à 40 mg/m² IV, **cyclophosphamide** à 1 600 mg/m² IV, cytarabine à 140 mg IT, méthotrexate à 6 720 mg/m² IV et méthotrexate à 15 mg IT par cycle) et du lopinavir/ritonavir. Le patient a reçu un cycle du protocole CODOX-M (**vincristine** à 2 mg aux jours 1 et 8) pour le traitement du lymphome de Burkitt pendant qu'il suivait un TARa à base de lopinavir et de ritonavir. La dose de vincristine administrée est beaucoup plus élevée que celle administrée dans le protocole EPOCH à dose ajustée. Au jour 12, le patient a présenté un iléus paralytique qui a duré 10 jours. Deux semaines après le rétablissement du patient, le protocole IVAC a été administré sans complications. Deux mois après le premier cycle, le patient a reçu le protocole CODOX-M; cependant, la composante vincristine a été remplacée par l'étoposide. Ce protocole, lequel comprenait une dose similaire de doxorubicine, mais une dose inférieure de cyclophosphamide comparativement à celle du protocole EPOCH à dose ajustée, était bien toléré (6).

Études pharmacocinétiques

Deux études visaient à évaluer l'influence du TARa sur les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine administrée à des doses similaires dans le contexte de l'utilisation du protocole CHOP pour le traitement du lymphome non hodgkinien. Dans une étude menée auprès de 19 patients, **aucune différence significative quant aux paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine** n'a été observée lorsque les patients prenaient du saquinavir, du nelfinavir ou de l'indinavir en plus de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (14). Dans une autre étude menée auprès de 29 patients, des **taux de clairance de la doxorubicine comparables** ont été relevés lorsque celle-ci était administrée avec un TARa à base d'indinavir (10). La même étude visait à évaluer les paramètres pharmacocinétiques de la cyclophosphamide administrée à des doses plus élevées que celles du protocole EPOCH à dose ajustée. L'administration en concomitance d'un TARa à base d'indinavir a entraîné une **diminution de la clairance de la cyclophosphamide**, passant de 70 à 41-46 mL/min/m². Cette diminution ne s'est toutefois pas traduite par des effets indésirables excessifs (10).

On n'a trouvé aucune étude pharmacocinétique portant sur les interactions entre les antirétroviraux et l'étoposide, la vincristine ou la prednisone.

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (11, 12)	Interaction possible (11, 12)	Données cliniques probantes
Étoposide	CYP3A4 (principal); CYP2E1, CYP1A2 (secondaires)	Augmentation possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4, ce qui peut accroître le risque et la gravité relativement à la mucoosite, à la myélosuppression et à l'élévation des transaminases. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation du risque d'effets indésirables liés à l'étoposide montrée avec le protocole CDE et le régime à base d'IP (infections, neutropénie, mucoosite) (6, 7). Bon profil de tolérabilité dans trois cas d'administration avec le lopinavir/ritonavir et le protocole EPOCH à dose ajustée ou le protocole CODOX-M/IVAC pour le traitement du lymphome non hodgkinien ou du lymphome hodgkinien, respectivement (9, 13).
Doxorubicine	Aldocétoréductase et cytochrome réductase dépendant du NADPH. Les dérivés aglycones (métabolites inactifs) découlant du métabolisme sont conjugués en métabolites sulfatés ou glucuronidés. Enzymes du cytochrome P450 qui interviennent dans la production in vitro de radicaux libres; substrat de la Pgp qui pourrait influencer les concentrations intracellulaires; la portée clinique est inconnue.	Les inhibiteurs d'enzymes diminuent possiblement la réduction des radicaux libres par inhibition du cytochrome P450, ce qui peut diminuer les propriétés antinéoplasiques et cytotoxiques; par contre, ils peuvent aussi augmenter l'accumulation intracellulaire. Les inducteurs d'enzymes pourraient avoir l'effet contraire.	Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine (contexte du protocole CHOP) ne sont pas influencés par l'administration d'IP (10, 14).
Vincristine	CYP3A4	Augmentation possible des concentrations, entraînant une augmentation des effets indésirables (neuropathie périphérique et autonome, myélosuppression) associée à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation possible du risque de toxicité du système nerveux autonome lorsque la vincristine est administrée avec un régime à base d'IP (8, 9). Bon profil de tolérabilité dans deux cas d'administration avec le lopinavir/ritonavir et le protocole EPOCH à dose ajustée pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (13).
Cyclophosphamide	Transformation en métabolite actif : CYP2B6, CYP2C19 Transformation en métabolites inactifs et possiblement toxiques : CYP3A4	Le ritonavir, le nelfinavir, l'éfavirenz et la névirapine peuvent augmenter la quantité de métabolites actifs formés par l'induction du CYP2B6, entraînant une augmentation de l'efficacité et des effets indésirables de la cyclophosphamide. L'inhibition du CYP3A4 peut augmenter la disponibilité du médicament pour la voie d'hydroxylation, entraînant ainsi une augmentation de l'efficacité et des effets indésirables de la cyclophosphamide. L'induction du CYP3A4 peut augmenter les effets neurotoxiques.	La clairance de la cyclophosphamide diminue lorsqu'elle est administrée avec des IP. Aucun effet toxique excessif n'a été observé (10).
Prednisone	Convertie en prednisolone (métabolite actif) par une voie non médiée par le CYP. La prednisone et la prednisolone sont également des substrats du CYP450, y compris le CYP3A4.	Augmentation possible des effets indésirables associés à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible de l'efficacité associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Aucune donnée probante relative à l'augmentation d'effets indésirables n'a été relevée dans la littérature médicale publiée.

Veillez consulter le site http://hiveclinic.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009.
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007.
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008.
4. Monographie de Zerit, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
5. Monographie de Videx EC, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
6. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S et coll. « Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia », *Blood*, 1^{er} novembre 2004;104(9):2943-6.
7. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Ratch H. « Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Med Oncol*, avril 1998;15(1):50-7.
8. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O et coll. « Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma », *Cancer*, 1^{er} janvier 2001;91(1):155-63.
9. Leveque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. « Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine », *Pharm World Sci*, décembre 2009;31(6):619-21.
10. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B et coll. « Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy », *J Clin Oncol*, 15 avril 2001;19(8):2171-8.
11. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, éd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto 2010, p. 373-92.
12. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinet*, 2005;44(2):111-45.
13. Nagajothi N, Dham SK, Gelfand Y, Sanmugarajah J. « Treatment of AIDS-associated anaplastic large-cell lymphoma with dose-adjusted EPOCH chemotherapy », *J Natl Med Assoc*, [études de cas], juillet 2007;99(7):799-801.
14. Toffoli G, Corona G, Cattarossi G, Boiocchi M, Di Gennaro G, Tirelli U et coll. « Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Ann Oncol*, décembre 2004;15(12):1805-9.

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsenti[®] (maraviroc).

Protocole de chimiothérapie : Hyper-CVAD

Agents concernés

Cycle A

• Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV dans 250 mL de NS	Jours 1 - 3
• Dexaméthasone	40 mg IV ou po	Jours 1 - 4; jours 11 - 14
• Méthotrexate	12 mg IT	Jour 2
• Doxorubicine	50 mg/m ² IV	Jour 4
• Vincristine	2 mg IV dans 50 mL de NS	Jours 4, 11
• Cytarabine	70 mg IT	Jour 11

Cycle B

• Méthotrexate	1 000 mg/m ² IV dans 1 250 mL de NS	Jour 1
• Cytarabine	3 g/m ² dans 250 mL de NS q12h	Jours 2 et 3

Si le patient a > 60 ans : réduire la posologie à 1,5 g/m²/dose

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux

Antirétroviraux à éviter

- Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (*Qualité des données probantes : très faible*)
- Éviter la stavudine (Zerit^{MD}), la didanosine (Videx^{MD} EC) en raison d'une éventuelle neuropathie périphérique additive (4, 5). (*Qualité des données probantes : très faible*)

Si le patient reçoit un des antirétroviraux mentionnés ci-dessus, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

- Augmentation possible des effets indésirables de la vincristine (toxicité du système nerveux autonome) (6, 7) (*Qualité des données probantes : moyenne*)
- Augmentation possible des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une diminution de la clairance (8) (*Qualité des données probantes : très faible*; étude pharmacocinétique de portée clinique inconnue)

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

(*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

- Diminution possible de l'efficacité de la doxorubicine et de la vincristine (9, 10)
- Possibilité d'une diminution de l'efficacité et d'une augmentation des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une inactivation accrue du médicament en métabolites toxiques (9, 10)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(*Qualité des données probantes : très faible*; théorique)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Particularités du traitement de base par un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

(*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

- Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés au ténofovir (9, 10)

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(*Qualité des données probantes : élevée*; aucune portée clinique)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 µmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB.

Données de la littérature

Une étude visait à évaluer l'utilisation du protocole hyper-CVAD chez des patients présentant une leucémie ou un lymphome de Burkitt associé au VIH. En tout 6 patients sur 7 (86 %) qui ont reçu un TARa à base d'IP ont obtenu une réponse complète et sont restés en vie (suivi médian de 29 mois). La charge virale de VIH est demeurée indécélable chez tous les patients fidèles au traitement qui ont reçu un TARa. Pour ce qui est des 6 patients qui n'ont pas reçu de TARa pendant toute la durée de la chimiothérapie, 1 patient (17 %) était toujours en vie après 33 mois de suivi, un TARa ayant été instauré après la chimiothérapie. Les auteurs ont conclu que le protocole hyper-CVAD était très efficace dans ce contexte. Bien qu'aucune comparaison directe entre les patients ayant reçu un TARa et ceux qui n'en ont pas reçu n'ait été effectuée, les auteurs ont aussi indiqué que l'utilisation d'un TARa et d'une chimiothérapie peut être associée à des résultats favorables et que l'administration d'un **TARa n'était pas associée à une augmentation discernable des effets toxique** (11).

Les données disponibles sur d'autres régimes antirétroviraux comprenant des agents antinéoplasiques comparables sont présentées ci-dessous.

CHOP

Une étude visait à évaluer l'incidence clinique de l'administration concomitante d'un TARa et d'un protocole CHOP (**cyclophosphamide** à 750 mg/m², **doxorubicine** à 50 mg/m², **vincristine** à 1,4 mg/m² [max. 2 mg], prednisone à 100 mg/m²) dans le contexte du traitement du lymphome non hodgkinien. Comparativement au protocole hyper-CVAD, les doses de vincristine et de cyclophosphamide par cycle étaient inférieures tandis que la dose de doxorubicine était la même. Les auteurs n'ont pas observé de différence quant aux taux de réponse, à la posologie ou au nombre de cycles de chimiothérapie lorsque le protocole CHOP a été administré en concomitance chez 24 patients recevant un TARa à base d'IP (saquinavir, indinavir ou ritonavir) comparativement aux 80 patients qui n'ont reçu que le protocole CHOP. Par contre, ils ont constaté une **augmentation du risque d'anémie de grade 3 ou 4 et de toxicité du système nerveux autonome** lorsque le protocole CHOP était administré en concomitance avec un TARa à base d'IP comparativement à l'administration du protocole CHOP seul. Aucune différence n'a été relevée en ce qui a trait à la présence de leucopénie, de thrombocytopénie, de mucosite ou de nausées (7). Toutefois, il est important de noter que 58 % des patients ont reçu un TARa comportant de la zidovudine, ce qui explique probablement l'augmentation du risque d'anémie.

CDE

Plusieurs études portant sur l'utilisation concomitante du protocole CDE (**cyclophosphamide** à 1 200 mg/m²; **doxorubicine** à 50 mg/m²; étoposide à 240 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours toutes les 4 semaines) et des traitements antirétroviraux sont disponibles. La dose de cyclophosphamide est plus élevée comparativement à celle du protocole hyper-CVAD; cependant, la dose de doxorubicine est la même. Une étude menée auprès de 46 patients qui ont reçu le protocole CDE pour le traitement du lymphome lié au sida visait à comparer les patients qui ont reçu un TARa à base d'IP à ceux qui ont reçu un TARa sans IP. Les groupes ont obtenu des taux de réponse et de survie globales comparables; toutefois, une **augmentation du risque d'infections graves (48 % vs 25 %; p < 0,01) et de neutropénie (54 % vs 38 %; p = 0,05)** a été observée chez les patients recevant un TARa à base d'IP comparativement à ceux qui ont reçu un TARa sans IP (12). Une autre étude menée auprès de 12 patients a mis en évidence une **augmentation du risque de mucosite grave (67 % vs 12 %; p < 0,01)** chez les patients qui ont reçu un TARa à base de saquinavir comparativement à la cohorte rétrospective n'ayant pas reçu de TARa(13).

Études pharmacocinétiques

Deux études visaient à évaluer l'influence du TARa sur les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine à 50 mg/m² dans le contexte de l'utilisation du protocole CHOP pour le traitement du lymphome non hodgkinien. Dans une étude menée auprès de 19 patients, **aucune différence significative quant aux paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine** n'a été signalée chez les patients qui ont utilisé le saquinavir, le nelfinavir ou l'indinavir en plus de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (14). Une autre étude menée auprès de 29 patients a mis en évidence des taux de clairance de la doxorubicine similaires lorsque celle-ci était administrée en association avec un TARa à base d'indinavir (8). La même étude, laquelle visait à évaluer les paramètres pharmacocinétiques de la cyclophosphamide à 750 mg/m² (dose plus faible que celle utilisée dans le protocole hyper-CVAD) dans le contexte du protocole CHOP, a montré une **diminution de la clairance de la cyclophosphamide**, passant de 70 mL/min/m² à 41-46 mL/min/m² lorsque la cyclophosphamide est administrée en association avec un TARa à base d'indinavir. Cette diminution ne s'est toutefois pas traduite par des effets indésirables excessifs (8). Compte tenu de la dose plus élevée utilisée dans le protocole hyper-CVAD, une surveillance étroite visant à déceler une augmentation des effets indésirables de la cyclophosphamide s'impose.

Étude de cas

Un rapport de cas décrit une **augmentation des effets indésirables de la vincristine** dans le contexte de l'administration concomitante du protocole CODOX-M (**vincristine** à 4 mg IV, **doxorubicine** à 40 mg/m² IV, **cyclophosphamide** à 1 600 mg/m² IV, **cytarabine** à 140 mg IT, **méthotrexate** à 6 720 mg/m² IV et **méthotrexate** à 15 mg IT par cycle) et du lopinavir/ritonavir. Le patient a reçu un cycle du protocole CODOX-M (**vincristine** à 2 mg aux jours 1 et 8) pour le traitement du lymphome de Burkitt pendant qu'il suivait un TARA à base de lopinavir et de ritonavir. La dose de vincristine administrée est identique à celle administrée dans le protocole hyper-CVAD. Au jour 12, le patient a présenté un iléus paralytique qui a duré 10 jours. Deux semaines après le rétablissement du patient, le protocole IVAC (ifosfamide à 7,5 g/m²; étoposide à 300 mg/m²; **cytarabine** à 8 g/m²) a été administré sans complications, bien que la dose de cytarabine ait été moins élevée que celle utilisée au cycle B du protocole hyper-CVAD. Deux mois après le premier cycle, le patient a reçu le protocole CODOX-M; cependant, la composante vincristine a été remplacée par l'étoposide. Ce protocole était bien toléré et comportait des doses similaires de doxorubicine et de méthotrexate administré IT ainsi que des doses plus élevées de méthotrexate IV, de cyclophosphamide IV et de cytarabine IT comparativement à celle du protocole hyper-CVAD (6).

Deux cas décrivent le **bon profil de tolérabilité** du protocole EPOCH à dose ajustée (étoposide à 200 mg/m², **vincristine** à 1,6 mg/m², **cyclophosphamide** à 748 mg/m², **doxorubicine** à 40 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours, prednisone à 60 mg/m² par jour pendant 5 jours) lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules. Comparativement au protocole hyper-CVAD, les doses de doxorubicine et de cyclophosphamide sont comparables bien que la dose de vincristine administrée par cycle soit moins élevée (15).

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (9, 10)	Interaction possible (9, 10)	Données cliniques probantes
Vincristine	CYP3A4	Augmentation possible des concentrations, entraînant une augmentation des effets indésirables (neuropathie périphérique et myélosuppression) avec la prise d'inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation possible du risque de toxicité du système nerveux autonome lorsque la vincristine est administrée avec un régime à base d'IP (6, 7). Bon profil de tolérabilité dans 2 cas d'administration avec le lopinavir/ritonavir et le protocole EPOCH à dose ajustée pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (15).
Doxorubicine	Aldocétoréductase et cytochrome réductase dépendant du NADPH. Les dérivés aglycones (métabolites inactifs) découlant du métabolisme sont conjugués en métabolites sulfatés ou glucuronidés. Enzymes du cytochrome P450 qui interviennent dans la production in vitro de radicaux libres; substrat de la Pgp qui pourrait influencer les concentrations intracellulaires; la portée clinique est inconnue.	Les inhibiteurs d'enzymes diminuent possiblement la réduction des radicaux libres par inhibition du cytochrome P450, ce qui peut diminuer les propriétés antinéoplasiques et cytotoxiques; par contre, ils peuvent aussi augmenter l'accumulation intracellulaire. Les inducteurs d'enzymes pourraient avoir l'effet contraire.	Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine (contexte du protocole CHOP) ne sont pas influencés par l'administration d'IP (8, 14).
Cyclophosphamide	Transformation en métabolite actif : CYP2B6, CYP2C19 Transformation en métabolites inactifs et possiblement toxiques : CYP3A4	Le ritonavir, le nelfinavir, l'éfavirenz et la névirapine peuvent augmenter la quantité de métabolites actifs formés par l'induction du CYP2B6, entraînant une augmentation de l'efficacité et des effets indésirables de la cyclophosphamide. L'inhibition du CYP3A4 peut augmenter la disponibilité du médicament pour la voie d'hydroxylation, entraînant ainsi une augmentation de l'efficacité et des effets indésirables de la cyclophosphamide. L'induction du CYP3A4 peut augmenter les effets neurotoxiques.	La clairance de la cyclophosphamide diminue lorsqu'elle est administrée avec des inhibiteurs de la protéase. Aucun effet toxique excessif n'a été observé (8).
Cytarabine	Transformation en métabolite actif par la cytidine-désaminase dans le foie.	Effets toxiques additifs potentiels associés à d'autres médicaments, comme le ténofovir (effets indésirables rénaux).	Aucun effet toxique lié à la cytarabine n'a été signalé relativement à un cas où le protocole CODOX-M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (6).
Méthotrexate	Presque tout le médicament est excrété sous forme inchangée dans l'urine.	Surveillance accrue de la fonction rénale lorsque le ténofovir est administré en concomitance.	Aucun effet toxique lié au méthotrexate n'a été signalé relativement à un cas où le protocole CODOX-M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (6)

Vous pouvez consulter le site http://hivclinica.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009.
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007.
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008.
4. Monographie de Zerit, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
5. Monographie de Videx EC, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010.
6. Leveque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. « Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine », *Pharm World Sci*, décembre 2009;31(6):619-21.
7. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O et coll. « Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma », *Cancer*, 1^{er} janvier 2001;91(1):155-63.
8. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B et coll. « Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy », *J Clin Oncol*, 15 avril 2001;19(8):2171-8.
9. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, réd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto 2010, p. 373-92.
10. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinet*, 2005;44(2):111-45.
11. Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S et coll. « Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia », *Cancer*, [soutien de l'essai clinique fourni par des organismes autres que le gouvernement américain], 1^{er} mars 2002;94(5):1492-9.
12. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S et coll. « Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia », *Blood*, 1^{er} novembre 2004;104(9):2943-6.
13. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Ratech H. « Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Med Oncol*, avril 1998;15(1):50-7.
14. Toffoli G, Corona G, Cattarossi G, Boiocchi M, Di Gennaro G, Tirelli U et coll. « Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Ann Oncol*, décembre 2004;15(12):1805-9.
15. Nagajothi N, Dham SK, Gelfand Y, Sanmugarajah J. « Treatment of AIDS-associated anaplastic large-cell lymphoma with dose-adjusted EPOCH chemotherapy », *J Natl Med Assoc*, [études de cas], juillet 2007;99(7):799-801.

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

Protocole de chimiothérapie : IVAC

Agents concernés

- | | | |
|--------------------|---|-------------|
| • Étoposide | 60 mg/m ² IV dans 500 mL de NS | Jours 1 - 5 |
| • Ifosfamide/Mesna | 1 500/360 mg/m ² dans 500 mL de NS | Jours 1 - 5 |
| • Cytarabine | 2 000 mg/m ² IV dans 250 mL de NS q12h | Jours 1 - 2 |
| • Méthotrexate | 12 mg/m ² IT | Jour 5 |

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux

Antirétroviraux à éviter

- Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (*Qualité des données probantes : très faible*)

Si le patient prend de la zidovudine, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer le régime antirétroviral.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

- Augmentation possible des effets indésirables de l'étoposide (infections, neutropénie, mucosite) (4, 5) (*Qualité des données probantes : moyenne*)
- Diminution possible de l'efficacité de l'ifosfamide en raison d'une activation réduite (6, 7) (*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

(*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

- Diminution possible de l'efficacité de l'étoposide (6, 7)
- Augmentation possible des effets indésirables de l'ifosfamide en raison d'une activation accrue (6, 7)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(*Qualité des données probantes : très faible*; théorique)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Particularités du traitement de base par un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

(*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

- Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés au ténofovir (6, 7)

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(*Qualité des données probantes : élevée*; aucune portée clinique)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 µmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB.

Données de la littérature

Une étude rétrospective menée auprès de 14 patients, dont 13 ont reçu un traitement antirétroviral d'association (TARa), a montré l'efficacité et la tolérabilité adéquates des protocoles CODOX-M (vincristine à 2,8 mg/m² IV, doxorubicine à 50 mg/m² IV, cyclophosphamide à 1 600 mg/m² IV, cytarabine à 140 mg IT, méthotrexate à 6 720 mg/m² IV ou à 3 000 mg/m² par cycle) et IVAC (ifosfamide à 7,5 g/m²; étoposide à 300 mg/m²; cytarabine à 8 g/m²) avec ou sans rituximab à 375 mg/m² pour le traitement du lymphome de Burkitt. En effet, les auteurs n'ont mentionné **aucune différence quant aux effets indésirables selon le type de régime antirétroviral** (régime à base d'inhibiteur de la protéase [IP] vs un régime sans IP) quoique aucun renseignement additionnel n'ait été fourni sur le sujet (8).

Un rapport de cas décrit le **bon profil de tolérabilité du protocole IVAC**, lequel a été instauré après l'apparition d'effets indésirables graves dus au protocole CODOX-M. Le patient avait reçu le protocole CODOX-M (vincristine à 4 mg IV, doxorubicine à 40 mg/m² IV, cyclophosphamide à 1 600 mg/m² IV, cytarabine à 140 mg IT, méthotrexate à 6 720 mg/m² IV et méthotrexate à 15 mg IT par cycle) pour le traitement d'un lymphome de Burkitt, pendant qu'il recevait un TARa à base de lopinavir et de ritonavir. Le patient a présenté un iléus paralytique qui a duré 10 jours. Deux semaines après le rétablissement du patient, le protocole IVAC (ifosfamide à 7,5 g/m²; étoposide à 300 mg/m²; cytarabine à 8 g/m²) a été administré et a été bien toléré. Les cycles ultérieurs du protocole CODOX-M ont été administrés avec de l'étoposide (dose non précisée) en remplacement de la composante vincristine et ont été bien tolérés (9).

Les données disponibles sur d'autres régimes antirétroviraux comprenant des agents antinéoplasiques comparables sont présentées ci-dessous.

CDE

Plusieurs études portant sur l'utilisation concomitante du protocole CDE (cyclophosphamide à 1 200 mg/m²; doxorubicine à 50 mg/m²; **étoposide** à 240 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours toutes les 4 semaines) et de traitements antirétroviraux sont disponibles. La dose d'étoposide est moins élevée comparativement à celle du protocole IVAC. Une étude menée auprès de 46 patients qui ont reçu le protocole CDE pour le traitement du lymphome lié au sida visait à comparer les patients qui ont reçu un traitement antirétroviral d'association (TARa) à base d'IP à ceux qui ont reçu un TARa sans IP. Les groupes ont obtenu des taux de réponse et de survie globales comparables; toutefois, une **augmentation du risque d'infections graves** (48 % vs 25 %; $p < 0,01$) et de **neutropénie** (54 % vs 38 %; $p = 0,05$) a été observée chez les patients recevant un TARa à base d'IP comparativement à ceux qui ont reçu un TARa sans IP (4). Une autre étude menée auprès de 12 patients a mis en évidence une **augmentation du risque de mucosité grave** (67 % vs 12 %; $p < 0,01$) chez les patients qui ont reçu un TARa à base de saquinavir comparativement à la cohorte rétrospective n'en n'ayant pas reçu(5).

EPOCH à dose ajustée

Deux cas décrivent le **bon profil de tolérabilité** du protocole EPOCH à dose ajustée (**étoposide** à 200 mg/m², vincristine à 1,6 mg/m², cyclophosphamide à 748 mg/m², doxorubicine à 40 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours, prednisone à 60 mg/m² par jour pendant 5 jours) lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules. Cependant, la dose d'étoposide était moins élevée que celle utilisée dans le protocole IVAC (10).

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (6, 7)	Interaction possible (6, 7)	Données cliniques probantes
Étoposide	CYP3A4 (principal); CYP2E1, CYP1A2 (secondaires)	Augmentation possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4, ce qui peut accroître le risque et la gravité relativement à la mucosite, à la myélosuppression et à l'élévation des transaminases. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation du risque d'effets indésirables liés à l'étoposide mise en évidence avec le protocole CDE et le régime à base d'IP (infections, neutropénie, mucosite) (4, 5). Bon profil de tolérabilité dans trois cas d'administration avec le lopinavir/ritonavir et le protocole EPOCH à dose ajustée ou le protocole CODOX-M/IVAC pour le traitement du lymphome non hodgkinien ou le lymphome hodgkinien, respectivement (9, 10).
Ifosfamide	Transformation en métabolite actif par le CYP3A4 et en métabolite neurotoxique, et détoxication. Le CYP2B6 intervient dans la détoxication.	L'inhibition du CYP3A4 pourrait inhiber l'activation du médicament. L'induction du CYP3A4 pourrait augmenter l'activation de l'ifosfamide, mais elle pourrait aussi produire plus de métabolites potentiellement neurotoxiques.	Aucun effet toxique lié à l'ifosfamide n'a été signalé relativement à un cas où le protocole CODOX- M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (9).
Mesna	Transformation en dimésna par oxydation rapide dans le plasma et élimination par les reins. Aucune métabolisation hépatique (11).	Interactions pharmacocinétiques peu probables.	Aucun effet toxique lié au mesna n'a été signalé dans un cas où le protocole CODOX- M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (9).
Cytarabine	Transformation en métabolite actif par la cytidine-désaminase dans le foie.	Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés à d'autres médicaments, comme le ténofovir.	Aucun effet toxique lié à la cytarabine n'a été signalé dans un cas où le protocole CODOX- M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (9).
Méthotrexate	Presque tout le médicament est excrété sous forme inchangée dans l'urine.	Surveillance accrue de la fonction rénale lorsque le ténofovir est administré en concomitance.	Aucun effet toxique lié au méthotrexate n'a été signalé relativement à un cas où le protocole CODOX- M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (9).

Veuillez consulter le site http://hivclinic.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009.
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007.
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008.
4. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S et coll. « Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia », *Blood*, 1^{er} novembre 2004;104(9):2943-6.
5. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Ratae H. « Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Med Oncol*, avril 1998;15(1):50-7.
6. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, réd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto 2010, p. 373-92.
7. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinet*, 2005;44(2):111-45.
8. Rodrigo JA, Hicks LK, Cheung MC, et coll. « HIV-associated Burkitt lymphoma: good efficacy and tolerance of intensive chemotherapy including CODOX-M/IVAC with or without rituximab in the HAART era », *Adv in Hematol*, 2012.
9. Leveque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. « Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine », *Pharm World Sci*, décembre 2009;31(6):619-21.
10. Nagajothi N, Dham SK, Gelfand Y, Sanmugarajah J. « Treatment of AIDS-associated anaplastic large-cell lymphoma with dose-adjusted EPOCH chemotherapy », *J Natl Med Assoc*, [études de cas], juillet 2007;99(7):799-801.
11. Mesna. Renseignements sur les médicaments contre le cancer : monographies à l'intention des professionnels de la santé, 2009.

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

INTERACTIONS ENTRE LES ANTIRÉTROVIRAUX ET LES PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

Lymphome hodgkinien :

- ABVD 35
- BEACOPP/BEACOPP renforcé 41

Protocole de chimiothérapie : ABVD

Agents concernés

- | | | |
|----------------|--|---------------|
| • Doxorubicine | 25 mg/m ² IV | Jours 1 et 15 |
| • Vinblastine | 6 mg/m ² IV | Jours 1 et 15 |
| • Bléomycine | 10 U/m ² IV dans 100 mL de NS | Jours 1 et 15 |
| • Dacarbazine | 375 mg/m ² IV dans 500 mL de NS | Jours 1 et 15 |

Résumé

Antirétroviraux à éviter

Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (*Qualité des données probantes : très faible*)

Si le patient reçoit un des antirétroviraux mentionnés ci-dessus, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

- Augmentation possible des effets indésirables de la vinblastine (*Qualité des données probantes : moyenne*)
 - Effets toxiques sur le système nerveux autonome (5, 8, 9, 11)
 - Neutropénie prolongée (4, 8, 10, 11)

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

- Diminution possible de l'efficacité de la doxorubicine et de la vinblastine (*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue) (11, 12)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(*Qualité des données probantes : très faible*; théorique)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(*Qualité des données probantes : élevée*; aucune portée clinique)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 µmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB.

Données de la littérature

ABVD

Une étude rétrospective des dossiers de 16 patients infectés par le VIH qui sont atteints d'un lymphome hodgkinien a mis en évidence une **augmentation du risque de neutropénie de grade III ou IV** (rapport de cotes : 34,3; IC à 95 % : 1,9 - 602,4; $p = 0,02$) lorsque le protocole ABVD ($n = 13$) ou Stanford V ($n = 3$) était administré en concomitance avec un traitement antirétroviral d'association (TARa) à base d'IP comparativement à l'administration d'un TARa sans IP. Les auteurs ont aussi découvert une corrélation inverse entre la dose de ritonavir et le nadir moyen du nombre de neutrophiles (4).

Une autre étude rétrospective des dossiers de 36 patients infectés par le VIH qui sont atteints d'un lymphome hodgkinien visait à évaluer la fréquence et les facteurs de risque des effets indésirables du protocole ABVD ($n = 29$) ou du protocole MOPP-ABV ($n = 7$). Les facteurs de risque d'**effets indésirables hématologiques graves** étaient associés à la prise de ritonavir ($p = 0,04$) et de lopinavir ($p = 0,02$). L'utilisation du lopinavir constituait également un facteur de risque d'**augmentation des effets neurotoxiques de grade 3 ou 4** ($p = 0,05$) (5).

Études pharmacocinétiques

Doxorubicine

Deux études visaient à évaluer l'influence du TARa sur les **paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine** dans le contexte de l'utilisation du protocole CHOP pour le traitement du lymphome non hodgkinien. Dans une étude, **aucune différence significative** quant aux paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine n'a été signalée chez les patients qui ont utilisé le saquinavir, le nelfinavir ou l'indinavir en plus de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (6). Une autre étude a mis en évidence des **taux de clairance de la doxorubicine similaires** lorsque celle-ci était administrée en association avec un TARa à base d'indinavir (7).

Vinblastine

Une étude visait à évaluer les paramètres pharmacocinétiques de la vinblastine chez trois patients différents qui ont reçu l'association atazanavir-ritonavir (300/100 mg par jour), darunavir-ritonavir (600/100 mg par jour) et lopinavir/ritonavir (300/100 mg BID) dans le contexte de l'administration du protocole ABVD pour le traitement du lymphome hodgkinien. **L'aire sous la courbe (ASC) de la vinblastine a augmenté** de 131 % et de 101 % lorsque la vinblastine était administrée avec l'atazanavir et le darunavir à 600/100 mg une fois par jour, respectivement, comparé à l'administration de ABVD sans antirétroviraux. Cette augmentation semblait bien tolérée puisque les deux patients n'ont signalé que des effets indésirables de grade 2 (non précisés) selon les critères de l'OMS. Par contre, lorsque la vinblastine était administrée avec du lopinavir, l'ASC de la vinblastine était 1,6 fois plus élevée que celle obtenue avec l'atazanavir ou le darunavir, et a **entraîné l'apparition d'un iléus paralytique et d'une neutropénie fébrile** (8). L'augmentation des effets indésirables observée relativement au lopinavir pourrait découler de l'utilisation d'une dose plus élevée de ritonavir (100 mg BID).

On n'a trouvé aucune étude pharmacocinétique portant sur les interactions entre les antirétroviraux et la bléomycine et la dacarbazine.

Rapports de cas (tableau 1)

On a trouvé un total de quatre études de cas publiées (9, 10) portant sur la présence d'**effets indésirables excessifs** lorsque le protocole ABVD était administré en concomitance avec un TARa à base d'IP pour le traitement de la maladie de Hodgkin. Tous les patients ont été traités avec le lopinavir/ritonavir, du ténofovir et de l'emtricitabine ou de la lamivudine. Un patient a aussi reçu de l'enfuvirtide. Les auteurs laissent entendre que les effets indésirables de la vinblastine étaient dus à une diminution du métabolisme causé par l'inhibition par le lopinavir/ritonavir. Cette hypothèse est étayée par une autre étude de cas portant sur les effets indésirables excessifs de la vinblastine lorsque celle-ci est administrée en concomitance avec un TARa à base de lopinavir et de ritonavir pour le traitement de la maladie de Castleman de forme multicentrique (11).

Tableau 1. Rapports de cas portant sur l'administration du protocole ABVD en concomitance avec un TARA à base de lopinavir et de ritonavir pour le traitement de la maladie de Hodgkin

Auteur	Description	Intervention	Résultat	Commentaires
Cheung, 2010 (9) Patient 1	Distension abdominale, constipation sévère (jour 7 du cycle 1a)	Réséction iléo-colique et iléostomie terminale		RCn (24 mois) après 6 cycles du protocole ABD
Cheung, 2010 (9) Patient 2	Neutropénie	Huit reportages de cycles de chimiothérapie d'une semaine, nombreuses réductions de la dose (non précisées)		Rémission 15 mois après le diagnostic, dépendance aux narcotiques en raison d'une neuropathie
	Neuropathie périphérique	L'utilisation de narcotiques était nécessaire Omission de la vinblastine à partir du cycle 5A		Aucun autre retard lié à la neutropénie
Cheung, 2010 (9) Patient 3	Neutropénie fébrile (8 jours après le cycle 1a)	Antibiotiques à large spectre, G-CSF, administration de liquides IV		Le G-CSF n'a pas été utilisé dans le cadre de la prophylaxie primaire.
	Distension de l'intestin grêle et du gros intestin	Installation d'une sonde nasogastrique et d'une sonde rectale; arrêt de l'utilisation de la vinblastine dans les cycles ultérieurs		Pas d'autre iléus ni occlusion
	Pneumonite induite par la bléomycine (cycle 5a)	Arrêt de l'utilisation de la bléomycine dans les cycles ultérieurs		Non précisé
Makinson, 2007 (10)	Neutropénie fébrile	Interruption de l'association LPV/r 48 heures avant et après la chimiothérapie		RC Maîtrise adéquate du VIH
Kotb, 2006 (11)	Constipation grave, pancytopenie persistante (entraînant un choc septique), neuropathie périphérique	Arrêt du TARA : vinblastine administrée à des doses accrues (jusqu'à 6 mg/m ²) et bien tolérées		Non précisé

Abréviations : ABD : doxorubicine, bléomycine, dacarbazine; RC : réponse complète; G-CSF : *granulocyte colony stimulating factor* (facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes); LPV/r : lopinavir/ritonavir; RCn : réponse complète non confirmée

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (12, 13)	Interaction possible (12, 13)	Données cliniques probantes
Doxorubicine	Aldocétoréductase et cytochrome réductase dépendant du NADPH. Les dérivés aglycones (métabolites inactifs) découlant du métabolisme sont conjugués en métabolites sulfatés ou glucuronidés. Enzymes du cytochrome P450 qui interviennent dans la production in vitro de radicaux libres; substrat de la Pgp qui pourrait influencer les concentrations intracellulaires; la portée clinique est inconnue.	Les inhibiteurs d'enzymes diminuent possiblement la réduction des radicaux libres par inhibition du cytochrome P450, ce qui peut diminuer les propriétés antinéoplasiques et cytotoxiques; par contre, ils peuvent aussi augmenter l'accumulation intracellulaire. Les inducteurs d'enzymes pourraient avoir l'effet contraire.	Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine (contexte du protocole CHOP) ne sont pas influencés par l'administration d'IP (6, 7).
Bléomycine	Hydrolyse par l'aminopeptidase intracellulaire. Des signes présents chez les rongeurs semblent indiquer une inhibition possible du système CYP450.	Augmentation possible des concentrations des antirétroviraux, mais le risque d'interactions semble faible.	Aucune étude ni rapport de cas n'ont été trouvées dans la littérature médicale publiée.
Vinblastine	Métabolisme par le CYP3A4. La vinblastine peut également avoir un effet d'induction sur le CYP3A4.	Augmentation possible des concentrations (augmentation des effets indésirables : effets sur le système nerveux autonome, neuropathie périphérique et myélosuppression) avec la prise d'inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation du risque de neutropénie de grade III ou IV (4) et d'effets neurotoxiques (5) avec un TARA à base d'IP. Augmentation de l'ASC de la vinblastine lorsque celle-ci est administrée avec un IP potentialisé, entraînant possiblement une augmentation des effets indésirables (8). Cinq études de cas signalant une augmentation des effets indésirables (avec le lopinavir/ritonavir) (9-11).
Dacarbazine	Le CYP1A2 est plus actif que le CYP2E1 pour la formation de métabolites réactifs qui mènent à la méthylation de l'ADN.	Risque d'interaction peu probable.	Aucune étude ni rapport de cas n'ont été trouvées dans la littérature médicale publiée.

Veillez consulter le site http://hiveclinie.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009 [Consulté en mars 2011].
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007 [Consulté en mars 2011].
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008 [Consulté en mars 2011].
4. Cingolani A, Torti L, Pinnetti C, de Gaetano Donati K, Murri R, Tacconelli E et coll. « Detrimental clinical interaction between ritonavir-boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV-infected patients with Hodgkin's lymphoma », *AIDS*, 24 septembre 2010;24(15):2408-12.
5. Ezzat H, Leitch H. « Incidence, predictors and significance of severe toxicity in patients with HIV-associated Hodgkin lymphoma », Congrès de l'Association canadienne de recherche sur le VIH, 2009. [Résumé O071].
6. Toffoli G, Corona G, Cattarossi G, Boiocchi M, Di Gennaro G, Tirelli U et coll. « Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Ann Oncol*, décembre 2004;15(12):1805-9.
7. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B et coll. « Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy », *J Clin Oncol*, 15 avril 2001;19(8):2171-8.
8. Corona G, Vaccher E, Spina M, Toffoli G. « Potential hazard drug-drug interaction between boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV patients with Hodgkin's lymphoma », *AIDS*, 2013;27:1033-9.
9. Cheung M, Hicks L, Leitch H. « Excessive neurotoxicity with ABVD when combined with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in the treatment of AIDS-related Hodgkin lymphoma », *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2010;10(2):E22-5.
10. Makinson A, Martelli N, Peyriere H, Turriere C, Le Moing V, Reynes J. « Profound neutropenia resulting from interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in a patient with HIV-associated Hodgkin's disease », *Eur J Haematol*, avril 2007;78(4):358-60.
11. Kotb R, Vincent I, Dulouast A, Peretti D, Taburet AM, Delfraissy JF et coll. « Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castleman's disease », *Eur J Haematol*, mars 2006;76(3):269-71.
12. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, réd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto, 2010; p. 373-92.
13. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinet*, 2005;44(2):111-45.

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Vïramune[®], Vïramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

Protocole de chimiothérapie : BEACOPP/ BEACOPP renforcé

Agents concernés

- BEACOPP (renforcé)
 - Doxorubicine 25 (35) mg/m² IV Jour 1
 - Étoposide 100 (200) mg/m² IV dans 500 mL de NS Jours 1 - 3
 - Cyclophosphamide 650 (1 200) mg/m² IV dans 250 (500) mL de NS Jour 1
 - Procarbazine 100 mg/m² po qhs Jours 1 - 7
 - Prednisone 40 mg po DIE Jours 1 - 14
 - Vincristine 1,4 mg/m² IV dans 50 mL de NS Jour 8
 - Bléomycine 10 U/m² IV dans 100 mL de NS Jour 8

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux

Antirétroviraux à éviter

- Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (*Qualité des données probantes : très faible*)
- Éviter la stavudine (Zerit^{MD}), la didanosine (VidexMD EC) en raison d'une éventuelle neuropathie périphérique additive (4, 5). (*Qualité des données probantes : très faible*)

Si le patient reçoit un des antirétroviraux mentionnés ci-dessus, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

- Augmentation possible des effets indésirables de la vincristine (toxicité du système nerveux autonome) (8, 9) (*Qualité des données probantes : moyenne*)
- Augmentation possible des effets indésirables de l'étoposide (infections, neutropénie, mucosite) (6, 7) (*Qualité des données probantes : moyenne*)
- Augmentation possible des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une diminution de la clairance (13) (*Qualité des données probantes : très faible*; étude pharmacocinétique de portée clinique inconnue)
- Augmentation possible des effets indésirables de la procarbazine (*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue) (14, 15)

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

(*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

- Diminution possible de l'efficacité de la doxorubicine, de l'étoposide et de la vincristine (14, 15)
- Augmentation possible des effets indésirables de la cyclophosphamide et de la procarbazine (14, 15)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(*Qualité des données probantes : très faible*; théorique)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(*Qualité des données probantes : élevée*; aucune portée clinique)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 µmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB.

Données de la littérature

Aucune étude ni rapport de cas portant spécifiquement sur l'administration concomitante du protocole BEACOPP et d'antirétroviraux n'ont été trouvées. Les données disponibles sur d'autres régimes antirétroviraux comprenant des agents antinoplasiques comparables sont présentées ci-dessous.

CDE

Plusieurs études portant sur l'utilisation concomitante du protocole CDE (**cyclophosphamide** à 1 200 mg/m², **doxorubicine** à 50 mg/m², **étoposide** à 240 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours toutes les 4 semaines) et des traitements antirétroviraux sont disponibles. Les doses de cyclophosphamide et de doxorubicine sont plus élevées comparativement à celles du protocole BEACOPP, mais la dose d'étoposide est plus faible. Une étude menée auprès de 46 patients qui ont reçu le protocole CDE pour le traitement du lymphome lié au sida visait à comparer les patients qui ont reçu un traitement antirétroviral d'association (TARA) à base d'IP à ceux qui ont reçu un TARA sans IP. Les groupes ont obtenu des taux de réponse et de survie globales comparables; toutefois, une **augmentation du risque d'infections graves** (48 % vs 25 %; $p < 0,01$) et de **neutropénie** (54 % vs 38 %; $p = 0,05$) a été observée chez les patients recevant un TARA à base d'IP comparativement à ceux qui ont reçu un TARA sans IP (6). Une autre étude menée auprès de 12 patients a mis en évidence une **augmentation du risque de mucosite grave** (67 % vs 12 %; $p < 0,01$) chez les patients qui ont reçu un TARA à base de saquinavir comparativement à la cohorte rétrospective n'en n'ayant pas reçu(7).

CHOP

Une étude visait à évaluer l'incidence clinique de l'administration concomitante d'un TARA et d'un protocole CHOP (**cyclophosphamide** à 750 mg/m², **doxorubicine** à 50 mg/m², **vincristine** à 1,4 mg/m² [max. 2 mg], **prednisone** à 100 mg/m²) dans le contexte du traitement du lymphome non hodgkinien. Comparativement au protocole BEACOPP, les doses de cyclophosphamide et de doxorubicine sont plus élevées et la dose de vincristine est identique. Les auteurs n'ont pas observé de différence quant aux taux de réponse, à la posologie ou au nombre de cycles de chimiothérapie lorsque le protocole CHOP a été administré en concomitance chez 24 patients recevant un TARA à base d'IP (saquinavir, indinavir ou ritonavir) comparativement aux 80 patients qui n'ont reçu que le protocole CHOP. Par contre, ils ont constaté une **augmentation du risque d'anémie de grade 3 ou 4 et de toxicité du système nerveux autonome**. Aucune différence n'a été relevée en ce qui a trait à la présence de leucopénie, de thrombocytopenie, de mucosite ou de nausées (8). Toutefois, il est important de noter que 58 % des patients ont reçu un TARA comportant de la zidovudine, ce qui explique probablement l'augmentation du risque d'anémie.

CODOX-M/IVAC

Un rapport de cas décrit le **bon profil de tolérabilité de l'étoposide, lequel a été instauré après l'apparition d'effets indésirables graves liés à la vincristine**. Le patient a reçu le protocole CODOX-M (vincristine à 2 mg aux jours 1 et 8) pour le traitement du lymphome de Burkitt pendant qu'il suivait un TARA à base de lopinavir et de ritonavir. Le patient a présenté un iléus paralytique qui a duré 10 jours. La dose de vincristine utilisée par cycle correspondait à deux fois celle utilisée dans les protocoles BEACOPP ou BEACOPP renforcé. Deux semaines après le rétablissement du patient, le protocole IVAC (étoposide à 300 mg/m² IV sur 5 jours) a été administré et a été bien toléré. Les cycles ultérieurs du protocole CODOX-M ont été administrés avec de l'étoposide (dose non précisée) en remplacement de la composante vincristine et ont été bien tolérés (9).

EPOCH à dose ajustée

Deux cas décrivent le **bon profil de tolérabilité** du protocole EPOCH à dose ajustée (**étoposide** à 200 mg/m², **vincristine** à 1,6 mg/m², **cyclophosphamide** à 748 mg/m², **doxorubicine** à 40 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours, **prednisone** à 60 mg/m² par jour pendant 5 jours) lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (10).

ABVD

Une étude rétrospective des dossiers de 32 patients infectés par le VIH qui sont atteints d'un lymphome hodgkinien visait à évaluer la fréquence et les facteurs de risque d'effets indésirables liés au protocole ABVD (**doxorubicine** à 50 mg/m², vinblastine à 12 mg/m², **bléomycine** à 20 U/m², dacarbazine à 740 mg/m² par cycle; $n = 13$) ou au protocole MOPP/ABV (méchloréthamine, vinblastine, procarbazine, prednisone-doxorubicine, bléomycine, vinblastine; $n = 3$). La dose de bléomycine par cycle correspond à deux fois celle utilisée dans le protocole BEACOPP. Un total de 20 patients recevait un régime à base d'IP. **Aucune augmentation de l'incidence d'effets indésirables pulmonaires** n'a été relevée comparativement à une étude menée auprès de patients séronégatifs pour le VIH(11).

Études pharmacocinétiques

Deux études visaient à évaluer l'influence du TARA sur les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine à 50 mg/m² dans le contexte de l'utilisation du protocole CHOP (pour le traitement du lymphome non hodgkinien). Dans une étude menée auprès de 19 patients, **aucune différence significative quant aux paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine** n'a été signalée chez les patients qui ont utilisé le saquinavir, le nelfinavir ou l'indinavir en plus de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (12). Une autre étude menée auprès de 29 patients a mis en évidence des **taux de clairance de la doxorubicine similaires** lorsque celle-ci était administrée en association avec un TARA à base d'indinavir (13). La même étude visait à évaluer les paramètres pharmacocinétiques de la cyclophosphamide à 750 mg/m² à une dose plus élevée que celle utilisée dans le protocole BEACOPP, mais inférieure à celle du protocole BEACOPP renforcé. L'étude a mis en évidence une **diminution de la clairance de la cyclophosphamide**, passant de 70 à 41-46 mL/min/m² lorsque celle-ci était administrée en association avec un TARA à base d'indinavir. Cette diminution ne s'est toutefois pas traduite par des effets indésirables excessifs (13). Compte tenu de la dose plus élevée utilisée dans le protocole BEACOPP renforcé, une surveillance étroite visant à déceler une augmentation des effets indésirables de la cyclophosphamide s'impose.

Aucune littérature médicale publiée portant sur les interactions entre les antirétroviraux et la procarbazine ou la prednisone n'a été trouvée.

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (14,15)	Interaction possible (14, 15)	Données cliniques probantes
Doxorubicine	Aldoctréductase et cytochrome réductase dépendant du NADPH. Les dérivés aglycones (métabolites actifs) découlant du métabolisme sont conjugués en métabolites sulfatés ou glucuronidés. Enzymes du cytochrome P450 qui interviennent dans la production in vitro de radicaux libres; substrat de la Pgp qui pourrait influencer les concentrations intracellulaires; la portée clinique est inconnue.	Les inhibiteurs d'enzymes diminuent possiblement la réduction des radicaux libres par inhibition du cytochrome P450, ce qui peut diminuer les propriétés antinéoplasiques et cytotoxiques; par contre, ils peuvent aussi augmenter l'accumulation intracellulaire. Les inducteurs d'enzymes pourraient avoir l'effet contraire.	Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine (contexte du protocole CHOP) ne sont pas influencés par l'administration d'IP (12, 13).
Étoposide	CYP3A4 (principal); CYP2E1, CYP1A2 (secondaires)	Augmentation possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4, ce qui peut accroître le risque et la gravité relativement à la mucosite, à la myélosuppression et à l'élevation des transaminases. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation du risque d'effets indésirables liés à l'étoposide montrée avec le protocole CDE et le régime à base d'IP (infections, neutropénie, mucosite) (6, 7). Bon profil de tolérabilité dans trois cas d'administration avec le lopinavir/ritonavir et le protocole EPOCH à dose ajustée ou le protocole CODOX-M/IVAC pour le traitement du lymphome non hodgkinien ou du lymphome hodgkinien, respectivement (9, 10).
Cyclophosphamide	Transformation en métabolite actif : CYP2B6, CYP2C19 Transformation en métabolites inactifs et possiblement toxiques : CYP3A4	Le ritonavir, le nelfinavir, l'éfavirenz et la névirapine peuvent augmenter la quantité de métabolites actifs formés par l'induction du CYP2B6, entraînant une augmentation de l'efficacité et des effets indésirables de la cyclophosphamide. L'inhibition du CYP3A4 peut augmenter la disponibilité du médicament pour la voie d'hydroxylation, entraînant ainsi une augmentation de l'efficacité et des effets indésirables de la cyclophosphamide. L'induction du CYP3A4 peut augmenter les effets neurotoxiques.	La clairance de la cyclophosphamide diminue lorsqu'elle est administrée avec des IP. Aucun effet toxique excessif n'a été observé (13).
Procabazine	Transformation en métabolites actifs : CYP2B6, CYP1A	L'inhibition des isoenzymes CYP1A ou CYP2B6 peut entraîner une diminution de l'efficacité de la procabazine. L'induction du CYP1A ou du CYP2B6 par le nelfinavir, le tipranavir, l'éfavirenz, la névirapine et le ritonavir pourrait entraîner une ↑ de l'activité et/ou des effets indésirables de la procabazine.	Aucune étude ni rapport de cas n'ont été trouvés dans la littérature médicale publiée.
Prednisone	Convertie en prednisolone (métabolite actif) par une voie non médiée par le CYP. La prednisone et la prednisolone sont également des substrats du CYP450, y compris le CYP3A4.	Augmentation possible des effets indésirables associés à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible de l'efficacité associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Aucune donnée probante relative à l'augmentation des effets indésirables n'a été relevée dans la documentation publiée.
Vincristine	CYP3A4	Augmentation possible des concentrations, entraînant une augmentation des effets indésirables (neuropathie périphérique et autonome, myélosuppression) associée à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation possible du risque de toxicité du système nerveux autonome lorsque la vincristine est administrée avec un régime à base d'IP (8, 9). Bon profil de tolérabilité dans deux cas d'administration avec le lopinavir/ritonavir et le protocole EPOCH à dose ajustée pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (10).
Bleomycine	Hydrolyse par l'aminopeptidase intracellulaire. Des signes présents chez les rongeurs semblent indiquer une inhibition possible du système CYP450.	Augmentation possible des concentrations des antirétroviraux, mais le risque d'interactions semble faible.	Aucune étude ni rapport de cas n'ont été trouvés dans la littérature médicale publiée.

Veillez consulter le site http://hivclinic.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009 [Consulté en mars 2011].
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007 [Consulté en mars 2011].
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008 [Consulté en mars 2011].
4. Monographie de Zerit, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010 [Consulté en mars 2011].
5. Monographie de Videx EC, Bristol-Myers Squibb Canada; 2010 [Consulté en mars 2011].
6. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S et coll. « Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia », *Blood*, 1^{er} novembre 2004;104(9):2943-6.
7. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Ratech H. « Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Med Oncol*, avril 1998;15(1):50-7.
8. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O et coll. « Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma », *Cancer*, 1^{er} janvier 2001;91(1):155-63.
9. Leveque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. « Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine », *Pharm World Sci*, décembre 2009;31(6):619-21.
10. Nagajothi N, Dham SK, Gelfand Y, Sanmugarajah J. « Treatment of AIDS-associated anaplastic large-cell lymphoma with dose-adjusted EPOCH chemotherapy », *J Natl Med Assoc*, [études de cas], juillet 2007;99(7):799-801.
11. Ezzat H, Cheung M, Hicks L, Boro J, Montaner J, Lima V et coll. « Incidence, predictors and significance of severe toxicity in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma », *Leukemia & Lymphoma*, 2012;53(12):2390-6.
12. Toffoli G, Corona G, Cattarossi G, Boiocchi M, Di Gennaro G, Tirelli U et coll. « Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Ann Oncol*, décembre 2004;15(12):1805-9.
13. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B et coll. « Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy », *J Clin Oncol*, 15 avril 2001;19(8):2171-8.
14. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, éd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto, 2012.
15. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinet*, 2005;44(2):111-45.

¹Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

²Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

INTERACTIONS ENTRE LES ANTIRÉTROVIRAUX ET LES PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

Lymphome hodgkinien récidivant ou LNH de type histologique agressif
(protocoles de chimiothérapie de secours) :

• DHAP.....	45
• ESHAP.....	49
• GDP.....	53
• ICE.....	57
• MINIBEAM.....	61

Protocole de chimiothérapie : DHAP

Agents concernés

- | | | |
|-----------------|--|-------------|
| • Dexaméthasone | 40 mg IV ou po dans 50 mL de NS | Jours 1 - 4 |
| • Cisplatine | 100 mg/m ² IV dans 1 000 mL de NS | Jour 1 |
| • Cytarabine | 2 g/m ² IV dans 250 mL de NS q12h | Jour 2 |

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux

Antirétroviraux à éviter

- Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (Qualité des données probantes : très faible)

Si le patient reçoit un des antirétroviraux mentionnés ci-dessus, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

(Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue)

- Augmentation possible des effets indésirables de la dexaméthasone (4, 5)
- Diminution possible de l'efficacité des IP (4, 5)

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

(Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue)

- Diminution possible de l'efficacité de la dexaméthasone (4, 5)
- Diminution possible de l'efficacité des INNTI (4,5)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(Qualité des données probantes : très faible; théorique)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Particularités du traitement de base par un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

(Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue)

- Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés au ténofovir (4, 5)

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(Qualité des données probantes : élevée; aucune portée clinique)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 µmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB.

Données de la littérature

Aucune étude ni rapport de cas portant spécifiquement sur le protocole DHAP et les antirétroviraux n'ont été trouvées. Les données disponibles sur d'autres régimes antirétroviraux comprenant des agents antinéoplasiques comparables sont présentées ci-dessous.

GDP

Une étude rétrospective à un seul volet visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du protocole GDP (gemcitabine à 2 000 mg/m², **dexaméthasone** à 160 mg, **cisplatine** à 75 mg/m² par cycle) pour le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) récidivant ou réfractaire lié au sida, lorsqu'il est administré avec l'association **éfavirenz**-lamivudine-zidovudine. La dose de dexaméthasone est identique à celle utilisée dans le protocole DHAP alors que la dose de cisplatine est légèrement plus faible. L'étude regroupait un total de 48 patients, dont 21 % ont obtenu une rémission complète et 33 % ont obtenu une rémission partielle; le taux de survie globale à deux ans était de 71 %. En ce qui a trait aux effets indésirables, 13 % des patients ont eu besoin **de réduire la dose de zidovudine ou de l'éliminer** du régime antirétroviral VIH en raison d'une leucopénie. Les principaux effets indésirables de grade 3 ou 4 qui ont été observés étaient l'anémie (8 %), la neutropénie (42 %) et la thrombocytopénie (58 %). Chez un total de 63 % des patients, la charge virale de VIH était indétectable à la fin de la chimiothérapie. Les auteurs ont conclu que le protocole GDP était un traitement de secours efficace ayant des **effets indésirables tolérables** chez les patients qui présentent un LNH récidivant ou réfractaire lié au sida, quoique d'autres études sur le sujet s'imposent (6).

Notons que le faible taux de réponse aux traitements antirétroviraux s'explique probablement par une exposition antérieure à l'association **éfavirenz**-lamivudine-zidovudine et par des antécédents de mauvaise observance thérapeutique chez 71 % des patients, ainsi que par la réduction de la dose de zidovudine ou son élimination pendant la chimiothérapie chez 13 % des patients. Ces facteurs pourraient contribuer au développement d'une résistance du VIH et à la diminution de l'efficacité des antirétroviraux. Il se peut aussi que l'induction du métabolisme de l'éfavirenz par la dexaméthasone ait contribué à la réduction de l'efficacité des antirétroviraux.

Rapports de cas

Un rapport de cas a mis en évidence des effets indésirables hématologiques graves consécutifs à la prise de cisplatine et de gemcitabine, lorsque ces deux médicaments sont administrés en association avec de l'atazanavir, du ritonavir, du ténofovir et de la lamivudine pour le traitement du cancer du poumon. Le patient a reçu un cycle de **cisplatine** à 80 mg/m² et de gemcitabine à 2 000 mg/m² et a présenté une perte d'appétit de grade 3, une toxicité plaquettaire de grade 4 et des anomalies liées aux neutrophiles et aux granulocytes de grade 4. Notons que la dose de cisplatine est légèrement inférieure à celle utilisée dans le protocole DHAP. Dans le cadre des trois cycles subséquents, les doses de cisplatine et de gemcitabine ont été réduites pour atteindre 60 et 1 600 mg/m² respectivement, lesquelles ont été bien tolérées. La charge virale de VIH est demeurée indétectable tout au long de la chimiothérapie. Le patient a obtenu une réponse adéquate au traitement et bénéficiait d'une survie de 17 mois au moment de la publication(7).

Un rapport de cas décrit le **bon profil de tolérabilité du protocole IVAC** (ifosfamide à 7,5 g/m², étoposide à 300 mg/m² IV, **cytarabine** à 8 g/m² IV par cycle), lequel a été instauré après l'apparition d'effets indésirables graves liés à la vincristine administrée dans le cadre du protocole CODOX-M. Le patient a reçu le protocole CODOX-M pour le traitement du lymphome de Burkitt pendant un traitement antirétroviral d'association (TARa) à base de lopinavir et de ritonavir. Le patient a présenté un iléus paralytique qui a duré 10 jours. Deux semaines après le rétablissement du patient, le protocole IVAC a été administré et a été bien toléré. Les cycles ultérieurs du protocole CODOX-M ont été administrés avec de l'étoposide (dose non précisée) en remplacement de la composante vincristine et ont été bien tolérés (8).

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (4, 5)	Interaction possible (4, 5)	Données cliniques probantes
Dexaméthasone	Substrat et inducteur du CYP3A4.	Augmentation du risque d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes avec la prise d'inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible de l'efficacité associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4. La dexaméthasone peut réduire les concentrations des IP et des INNTI.	Une diminution possible de l'efficacité de l'éfavirenz a été signalée dans le cadre d'une étude rétrospective (6).
Cisplatine	Les reins sont la principale voie d'élimination.	Interactions pharmacocinétiques peu probables. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de certains antirétroviraux en raison des effets néphrotoxiques induits par le cisplatine. Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés au ténofovir.	Augmentation possible des effets indésirables hématologiques du cisplatine dans une étude de cas sur la prise d'atazanavir et de ritonavir pour le traitement du cancer du poumon(7). Aucun effet toxique lié au cisplatine ni diminution de l'efficacité n'ont été signalés dans une étude rétrospective portant sur l'éfavirenz(6).
Cytarabine	Transformation en métabolite actif par la cytidine-désaminase dans le foie.	Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés à d'autres médicaments, comme le ténofovir.	Aucun effet toxique lié à la cytarabine n'a été signalé relativement à un cas où le protocole CODOX- M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (8).

Veillez consulter le site http://hivclinic.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009 [Consulté en mars 2011].
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007 [Consulté en mars 2011].
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008 [Consulté en mars 2011].
4. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, réd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto, 2010; p. 373-92.
5. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinet*, 2005;44(2):111-45.
6. Zhong DT, Shi CM, Chen Q et coll. « Study on effectiveness of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for relapsed or refractory AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma », *Ann Hematol*, 2012;91:1757-63.
7. Okuma Y, Hosomi Y, Takagi Y et coll. « Long-term survival following metachronous intratumoral hemorrhage in an HIV-infected patient with lung cancer », *Int J Clin Oncol*, 2010;15:515-8.
8. Leveque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. « Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine », *Pharm World Sci*, décembre 2009;31(6):619-21.

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

Protocole de chimiothérapie : ESHAP

Agents concernés

• Méthylprednisolone	500 mg IV dans 100 mL de NS	Jour 1
• Cisplatine	25 mg/m ² IV dans 500 mL de NS	Jours 1 - 4
• Étoposide	40 mg/m ² IV dans 250 mL de NS	Jours 1 - 4
• Cytarabine	2 g/m ² IV dans 250 mL de NS	Jour 5

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux

Antirétroviraux à éviter

- Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (Qualité des données probantes : très faible)

Si le patient reçoit un des antirétroviraux mentionnés ci-dessus, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

- Augmentation possible des effets indésirables de l'étoposide (infections, neutropénie, mucosité) (4, 5) (Qualité des données probantes : moyenne)
- Augmentation possible des effets indésirables de la méthylprednisolone (6, 7) (Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue)

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

(Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue)

- Diminution possible de l'efficacité de l'étoposide et de la méthylprednisolone (6, 7)

Particularités du traitement de base par un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

(Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue)

- Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés au ténofovir (6, 7)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(Qualité des données probantes : très faible; théorique)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(Qualité des données probantes : élevée; aucune portée clinique)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 µmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB.

Données de la littérature

Aucune étude ni rapport de cas portant spécifiquement sur le protocole ESHAP et les antirétroviraux n'ont été trouvées. Les données disponibles sur d'autres régimes antirétroviraux comprenant des agents antinéoplasiques comparables sont présentées ci-dessous.

Protocoles à base de cisplatine

Une étude rétrospective à un seul volet visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du protocole GDP (gemcitabine à 2 000 mg/m², dexaméthasone à 160 mg, **cisplatine** à 75 mg/m² par cycle) pour le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) récidivant ou réfractaire lié au sida, lorsqu'il est administré avec l'association éfavirenz-lamivudine-zidovudine. La dose de cisplatine est légèrement inférieure à celle utilisée dans le protocole ESHAP. L'étude regroupait un total de 48 patients, dont 21 % ont obtenu une rémission complète et 33 % ont obtenu une rémission partielle; le taux de survie globale à deux ans était de 71 %. En ce qui a trait aux effets indésirables, 13 % des patients ont eu besoin **de réduire la dose de zidovudine ou de l'éliminer** du régime antirétroviral VIH en raison d'une leucopénie. Les principaux effets indésirables de grade 3 ou 4 qui ont été observés étaient l'anémie (8 %), la neutropénie (42 %) et la thrombocytopénie (58 %). Chez un total de 63 % des patients, la charge virale de VIH était indécélable à la fin de la chimiothérapie. Les auteurs ont conclu que le protocole GDP était un traitement de secours efficace ayant des **effets indésirables tolérables** chez les patients qui présentent un LNH récidivant ou réfractaire lié au sida, quoique d'autres études sur le sujet s'imposent (8).

Notons que le faible taux de réponse aux traitements antirétroviraux s'explique probablement par une exposition antérieure à l'association éfavirenz-lamivudine-zidovudine et par des antécédents de mauvaise observance thérapeutique chez 71 % des patients ainsi que par la réduction de la dose de zidovudine ou son élimination pendant la chimiothérapie chez 13 % des patients. Ces facteurs pourraient contribuer au développement d'une résistance du VIH et à la diminution de l'efficacité des antirétroviraux. Il se peut aussi que l'induction du métabolisme de l'éfavirenz par la dexaméthasone ait contribué à la réduction de l'efficacité des antirétroviraux.

Un rapport de cas a mis en évidence des effets indésirables hématologiques graves consécutifs à la prise de cisplatine et de gemcitabine, lorsque ces deux médicaments sont administrés en association avec de l'atazanavir, du ritonavir, du ténofovir et de la lamivudine pour le traitement du cancer du poumon. Le patient a reçu un cycle de **cisplatine** à 80 mg/m² et de gemcitabine à 2 000 mg/m² et a présenté une perte d'appétit de grade 3, une toxicité plaquettaire de grade 4 et des anomalies liées aux neutrophiles et aux granulocytes de grade 4. Notons que la dose de cisplatine est légèrement inférieure à celle utilisée dans le protocole ESHAP. Dans le cadre des trois cycles subséquents, les doses de cisplatine et de gemcitabine ont été réduites pour atteindre 60 et 1 600 mg/m² respectivement, lesquelles ont été bien tolérées. La charge virale de VIH est demeurée indécélable tout au long de la chimiothérapie. Le patient a obtenu une réponse adéquate au traitement et bénéficiait d'une survie de 17 mois au moment de la publication(9).

Protocole à base d'étoposide et de cytarabine

Un rapport de cas décrit le **bon profil de tolérabilité du protocole IVAC** (ifosfamide à 7,5 g/m², **étoposide** à 300 mg/m² IV, **cytarabine** à 8 g/m² IV par cycle), lequel a été instauré après l'apparition d'effets indésirables graves liés à la vincristine administrée dans le cadre du protocole CODOX-M. Les doses d'étoposide et de cytarabine utilisées étaient beaucoup plus élevées que celles utilisées dans le protocole ESHAP. Le patient a reçu le protocole CODOX-M pour le traitement du lymphome de Burkitt pendant qu'il suivait un traitement antirétroviral d'association (TARa) à base de lopinavir et de ritonavir. Le patient a présenté un iléus paralytique qui a duré 10 jours. Deux semaines après le rétablissement du patient, le protocole IVAC a été administré et a été bien toléré. Les cycles ultérieurs du protocole CODOX-M ont été administrés avec de l'étoposide (dose non précisée) en remplacement de la composante vincristine et ont été bien tolérés (10).

Protocoles à base d'étoposide

Plusieurs études portant sur l'utilisation concomitante du protocole CDE (cyclophosphamide à 1 200 mg/m²; doxorubicine à 50 mg/m²; **étoposide** à 240 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours toutes les 4 semaines) et de traitements antirétroviraux sont accessibles. La dose d'étoposide est significativement plus élevée que celle utilisée dans le protocole ESHAP. Une étude menée auprès de 46 patients qui ont reçu le protocole CDE pour le traitement du lymphome lié au sida visait à comparer les patients qui ont reçu un traitement antirétroviral d'association (TARa) à base d'IP à ceux qui ont reçu un TARa sans IP. Les groupes ont obtenu des taux de réponse et de survie globales comparables; toutefois, une **augmentation du risque d'infections graves** (48 % vs 25 %; $p < 0,01$) et de **neutropénie** (54 % vs 38 %; $p = 0,05$) a été observée chez les patients recevant un TARa à base d'IP comparativement à ceux qui ont reçu un TARa sans IP (4). Une autre étude menée auprès de 12 patients a mis en évidence une **augmentation du risque de mucosité grave** (67 % vs 12 %; $p < 0,01$) chez les patients qui ont reçu un TARa à base de saquinavir comparativement à la cohorte rétrospective n'en n'ayant pas reçu(5).

Deux cas décrivent le **bon profil de tolérabilité** du protocole EPOCH à dose ajustée (**étoposide** à 200 mg/m², vincristine à 1,6 mg/m², cyclophosphamide à 748 mg/m², doxorubicine à 40 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours, prednisone à 60 mg/m² par jour pendant 5 jours) lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (11).

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (6, 7)	Interaction possible (6, 7)	Données cliniques probantes
MP	CYP3A4	Augmentation du risque d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes avec la prise d'inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible de l'efficacité associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Aucune étude ni rapport de cas n'ont été trouvés dans la littérature médicale publiée.
Cisplatine	Les reins sont la principale voie d'élimination.	Interactions pharmacocinétiques peu probables. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de certains antirétroviraux en raison des effets néphrotoxiques induits par le cisplatine. Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés au ténofovir.	Augmentation possible des effets indésirables hématologiques du cisplatine dans une étude de cas sur la prise d'atazanavir et de ritonavir pour le traitement du cancer du poumon(9). Aucun effet toxique lié au cisplatine ni diminution de l'efficacité n'ont été signalés dans une étude rétrospective portant sur l'éfavirenz(8).
Étoposide	CYP3A4 (principale); CYP2E1, CYP1A2 (secondaires)	Augmentation possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4, ce qui peut accroître le risque et la gravité relativement à la mucosite, à la myélosuppression et à l'élévation des transaminases. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation du risque d'effets indésirables liés à l'étoposide démontrée avec le protocole CDE et le régime à base d'IP (infections, neutropénie, mucosite) (4, 5). Bon profil de tolérabilité dans trois cas d'administration avec le lopinavir/ritonavir et le protocole EPOCH à dose ajustée ou le protocole CODOX-M/IVAC pour le traitement du lymphome non hodgkinien ou du lymphome hodgkinien, respectivement (10, 11).
Cytarabine	Transformation en métabolite actif par la cytidine-désaminase dans le foie.	Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés à d'autres médicaments, comme le ténofovir.	Aucun effet toxique lié à la cytarabine n'a été signalé relativement à un cas où le protocole CODOX- M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (10)

MP : méthylprednisolone

Veillez consulter le site http://hivclinic.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009 [Consulté en mars 2011].
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007 [Consulté en mars 2011].
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008 [Consulté en mars 2011].
4. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S et coll. « Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia », *Blood*, 1^{er} novembre 2004;104(9):2943-6.
5. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Rataeh H. « Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Med Oncol*, avril 1998;15(1):50-7.
6. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, réd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto, 2010; p. 373-92.
7. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinet*, 2005;44(2):111-45.
8. Zhong DT, Shi CM, Chen Q et coll. « Study on effectiveness of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for relapsed or refractory AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma », *Ann Hematol*, 2012;91:1757-63.
9. Okuma Y, Hosomi Y, Takagi Y et coll. « Long-term survival following metachronous intratumoral hemorrhage in an HIV-infected patient with lung cancer », *Int J Clin Oncol*, 2010;15:515-8.
10. Leveque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. « Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine », *Pharm World Sci*, décembre 2009;31(6):619-21.
11. Nagajothi N, Dham SK, Gelfand Y, Sanmugarajah J. « Treatment of AIDS-associated anaplastic large-cell lymphoma with dose-adjusted EPOCH chemotherapy », *J Natl Med Assoc*, [études de cas], juillet 2007;99(7):799-801.

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

Protocole de chimiothérapie : GDP

Agents concernés

- | | | |
|-----------------|---|-------------|
| • Gemcitabine | 1 g/m ² IV dans 250 mL de NS | Jour 1 |
| • Cisplatine | 75 mg/m ² IV dans 500 mL de NS | Jour 1 |
| • Dexaméthasone | 20 mg po BID | Jours 1 - 4 |

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux

Antirétroviraux à éviter

- Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (*Qualité des données probantes : très faible*)

Si le patient reçoit un des antirétroviraux mentionnés ci-dessus, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

(*Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue*)

- Augmentation possible des effets indésirables de la dexaméthasone (4, 5)
- Diminution possible de l'efficacité des IP (4, 5)

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

(*Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue*)

- Diminution possible de l'efficacité de la dexaméthasone (4, 5)
- Diminution possible de l'efficacité des INNTE (4, 5)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(*Qualité des données probantes : très faible; théorique*)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Particularités du traitement de base par un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

(*Qualité des données probantes : très faible; portée clinique théorique, inconnue*)

- Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés au ténofovir (4, 5)

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(*Qualité des données probantes : élevée; aucune portée clinique*)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 µmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB.

Données de la littérature

Une étude rétrospective à un seul volet visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du protocole GDP (gemcitabine à 2 000 mg/m², dexaméthasone à 160 mg, cisplatine à 75 mg/m² par cycle) pour le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) récidivant ou réfractaire lié au sida, lorsqu'il est administré avec l'association éfavirenz-lamivudine-zidovudine. L'étude regroupait un total de 48 patients, dont 21 % ont obtenu une rémission complète et 33 % ont obtenu une rémission partielle; le taux de survie globale à deux ans était de 71 %. En ce qui a trait aux effets indésirables, 13 % des patients ont eu besoin **de réduire la dose de zidovudine ou de l'éliminer** du régime antirétroviral VIH en raison d'une leucopénie. Les principaux effets indésirables de grade 3 ou 4 qui ont été observés étaient l'anémie (8 %), la neutropénie (42 %) et la thrombocytopenie (58 %). Chez un total de 63 % des patients, la charge virale de VIH était indétectable à la fin de la chimiothérapie. Les auteurs ont conclu que le protocole GDP était un traitement de secours efficace ayant des **effets indésirables tolérables** chez les patients qui présentent un LNH récidivant ou réfractaire lié au sida, quoique d'autres études sur le sujet s'imposent (6).

Notons que le faible taux de réponse aux traitements antirétroviraux s'explique probablement par une exposition antérieure à l'association éfavirenz-lamivudine-zidovudine et par des antécédents de mauvaise observance thérapeutique chez 71 % des patients, ainsi que par la réduction de la dose de zidovudine ou son élimination pendant la chimiothérapie chez 13 % des patients. Ces facteurs pourraient contribuer au développement d'une résistance du VIH et à la diminution de l'efficacité des antirétroviraux. Il se peut aussi que l'induction du métabolisme de l'éfavirenz par la dexaméthasone ait contribué à la réduction de l'efficacité des antirétroviraux.

Un rapport de cas a mis en évidence des effets indésirables hématologiques graves consécutifs à la prise de cisplatine et de gemcitabine, lorsque ces deux médicaments sont administrés en association avec de l'atazanavir, du ritonavir, du ténofovir et de la lamivudine pour le traitement du cancer du poumon. Le patient a reçu un cycle de **cisplatine** à 80 mg/m² et de **gemcitabine** à 2 000 mg/m² et a présenté une perte d'appétit de grade 3, une toxicité plaquettaire de grade 4 et des anomalies liées aux neutrophiles et aux granulocytes de grade 4. Notons que la dose de cisplatine est comparable à celle utilisée dans le protocole GDP alors que la dose de gemcitabine est beaucoup plus élevée. Dans le cadre des trois cycles subséquents, les doses de cisplatine et de gemcitabine ont été réduites pour atteindre 60 et 1 600 mg/m² respectivement, lesquelles ont été bien tolérées. La charge virale de VIH est demeurée indétectable tout au long de la chimiothérapie. Le patient a obtenu une réponse adéquate au traitement et bénéficiait d'une survie de 17 mois au moment de la publication(7).

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (4, 5)	Interaction possible (4, 5)	Données cliniques probantes
Gemcitabine	Activation intracellulaire de la gemcitabine. Rapidement désaminée dans le sang, le foie, les reins et d'autres tissus (8).	Interactions pharmacocinétiques peu probables.	Augmentation possible des effets indésirables hématologiques de la gemcitabine dans une étude de cas sur la prise d'atazanavir et de ritonavir pour le traitement du cancer du poumon (7). Aucune augmentation des effets indésirables liés à la gemcitabine ni diminution de l'efficacité n'ont été signalées dans une étude rétrospective portant sur l'éfavirenz (6).
Cisplatine	Les reins sont la principale voie d'élimination.	Interactions pharmacocinétiques peu probables. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de certains antirétroviraux en raison des effets néphrotoxiques induits par le cisplatine. Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés au ténofovir.	Augmentation possible des effets indésirables hématologiques du cisplatine dans une étude de cas sur la prise d'atazanavir et de ritonavir pour le traitement du cancer du poumon (7). Aucun effet toxique lié au cisplatine ni diminution de l'efficacité n'ont été signalés dans une étude rétrospective portant sur l'éfavirenz (6).
Dexaméthasone	Substrat et inducteur du CYP3A4.	Augmentation du risque d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes avec la prise d'inhibiteurs du CYP3A4. Diminution possible de l'efficacité associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4. La dexaméthasone peut réduire les concentrations des IP et des INNTI.	Une diminution possible de l'efficacité de l'éfavirenz a été signalée dans le cadre d'une étude rétrospective (6).

Veuillez consulter le site http://hivclinic.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009 [Consulté en mars 2011].
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007 [Consulté en mars 2011].
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008 [Consulté en mars 2011].
4. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, réd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto, 2010; p. 373-92.
5. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinet*, 2005;44(2):111-45.
6. Zhong DT, Shi CM, Chen Q et coll. « Study on effectiveness of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for relapsed or refractory AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma », *Ann Hematol*, 2012;91:1757-63.
7. Okuma Y, Hosomi Y, Takagi Y et coll. « Long-term survival following metachronous intratumoral hemorrhage in an HIV-infected patient with lung cancer », *Int J Clin Oncol*, 2010;15:515-8.
8. Gemcitabine. Renseignements sur les médicaments contre le cancer : monographies à l'intention des professionnels de la santé. Dernière révision : février 2010. Accessible en ligne à l'adresse : www.cancercare.on.ca. [Consulté en mars, 2011].
9. www.cancercare.on.ca. [Consulté en mars, 2011].

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

Protocole de chimiothérapie : ICE

Agents concernés

- | | | |
|--------------------|---|-------------|
| • Étoposide | 100 mg/m ² IV dans 500 mL de NS | Jours 1 - 3 |
| • Carboplatine | ASC cible de 5, lorsque diluée dans 100 mL de D5W | Jour 2 |
| • Ifosfamide/Mesna | 5/5 g/m ² dans 1 000 mL de NS | Jour 2 |

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux

Antirétroviraux à éviter

- Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (*Qualité des données probantes : très faible*)

Si le patient reçoit un des antirétroviraux mentionnés ci-dessus, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

- Augmentation possible des effets indésirables de l'étoposide (infections, neutropénie, mucosite) (4, 5) (*Qualité des données probantes : moyenne*)
- Diminution possible de l'efficacité de l'ifosfamide (6, 7) (*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)
 - Communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux par un régime sans IP ni INNTI.

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

(*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

- Diminution possible de l'efficacité de l'étoposide (6, 7)
- Augmentation possible des effets indésirables de l'ifosfamide (6, 7)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(*Qualité des données probantes : très faible*; théorique)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(*Qualité des données probantes : élevée*; aucune portée clinique)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 µmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB.

Données de la littérature

Aucune étude ni rapport de cas portant spécifiquement sur le protocole ICE et les antirétroviraux n'ont été trouvées. Les données disponibles sur d'autres régimes antirétroviraux comprenant des agents antinéoplasiques comparables sont présentées ci-dessous.

CDE

Plusieurs études portant sur l'utilisation concomitante du protocole CDE (cyclophosphamide à 1 200 mg/m²; doxorubicine à 50 mg/m²; **étoposide** à 240 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours toutes les 4 semaines) et de traitements antirétroviraux sont disponibles. La dose d'étoposide est légèrement moins élevée que celle du protocole ICE. Une étude menée auprès de 46 patients qui ont reçu le protocole CDE pour le traitement du lymphome lié au sida visait à comparer les patients qui ont reçu un traitement antirétroviral d'association (TARa) à base d'IP à ceux qui ont reçu un TARa sans IP. Les groupes ont obtenu des taux de réponse et de survie globales comparables; toutefois, une **augmentation du risque d'infections graves** (48 % vs 25 %; $p < 0,01$) et de **neutropénie** (54 % vs 38 %; $p = 0,05$) a été observée chez les patients recevant un TARa à base d'IP comparativement à ceux qui ont reçu un TARa sans IP (4). Une autre étude menée auprès de 12 patients a mis en évidence une **augmentation du risque de mucosité grave** (67 % vs 12 %; $p < 0,01$) chez les patients qui ont reçu un TARa à base de saquinavir comparativement à la cohorte rétrospective n'en n'ayant pas reçu(5).

CODOX-M/IVAC

Un rapport de cas décrit le **bon profil de tolérabilité de l'étoposide et de l'ifosfamide**, lequel a été instauré après l'apparition d'effets indésirables graves liés à la vincristine. Le patient a reçu le protocole CODOX-M pour le traitement du lymphome de Burkitt pendant qu'il suivait un TARa à base de lopinavir et de ritonavir. Le patient a présenté un iléus paralytique qui a duré 10 jours. Deux semaines après le rétablissement du patient, le protocole IVAC (ifosfamide à 7,5 g/m²; étoposide à 300 mg/m²; cytarabine à 8 g/m² IV par cycle) a été administré et a été bien toléré. La dose d'ifosfamide utilisée est plus élevée que celle utilisée dans le protocole ICE tandis que la dose d'étoposide est la même. Les cycles ultérieurs du protocole CODOX-M ont été administrés avec de l'étoposide (dose non précisée) en remplacement de la composante vincristine et ont été bien tolérés (8).

EPOCH à dose ajustée

Deux cas décrivent le **bon profil de tolérabilité** du protocole EPOCH à dose ajustée (**étoposide** à 200 mg/m², vincristine à 1,6 mg/m², cyclophosphamide à 748 mg/m², doxorubicine à 40 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours, prednisone à 60 mg/m² par jour pendant 5 jours) lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (9).

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (6, 7)	Interaction possible (6, 7)	Données cliniques probantes
Étoposide	CYP3A4 (principale); CYP2E1, CYP1A2 (secondaires)	Augmentation possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4, ce qui peut accroître le risque et la gravité relativement à la mucosite, à la myélosuppression et à l'élévation des transaminases. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation du risque d'effets indésirables liés à l'étoposide mise en évidence avec le protocole CDE et le régime à base d'IP (infections, neutropénie, mucosite) (4, 5). Bon profil de tolérabilité dans trois cas d'administration avec le lopinavir/ritonavir et le protocole EPOCH à dose ajustée ou le protocole CODOX-M/IVAC pour le traitement du lymphome non hodgkinien ou du lymphome hodgkinien, respectivement (8, 9).
Carboplatine	Les reins sont la principale voie d'élimination.	Interactions pharmacocinétiques peu probables.	Aucune étude ni rapport de cas n'ont été trouvés dans la littérature médicale publiée.
Ifosfamide	Transformation en métabolite actif par le CYP3A4 et en métabolite neurotoxique, et détoxication. Le CYP2B6 intervient dans la détoxication.	L'inhibition du CYP3A4 pourrait inhiber l'activation du médicament. L'induction du CYP3A4 pourrait augmenter l'activation de l'ifosfamide, mais elle pourrait aussi produire plus de métabolites potentiellement neurotoxiques.	Aucun effet toxique lié à l'ifosfamide n'a été signalé relativement à un cas où le protocole CODOX- M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (8).
Mesna	Transformation en dimesna par oxydation rapide dans le plasma et élimination par les reins. Aucune métabolisation hépatique (10).	Interactions pharmacocinétiques peu probables.	Aucun effet toxique lié au mesna n'a été signalé dans un cas où le protocole CODOX- M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (8).

Veillez consulter le site http://hivclinic.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009 [Consulté en mars 2011].
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007 [Consulté en mars 2011].
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008 [Consulté en mars 2011].
4. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S et coll. « Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia », *Blood*, 1^{er} novembre 2004;104(9):2943-6.
5. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Rataeh H. « Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Med Oncol*, avril 1998;15(1):50-7.
6. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, réd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto, 2010; p. 373-92.
7. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinet*, 2005;44(2):111-45.
8. Leveque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. « Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine », *Pharm World Sci*, décembre 2009;31(6):619-21.
9. Nagajothi N, Dham SK, Gelfand Y, Sanmugarajah J. « Treatment of AIDS-associated anaplastic large-cell lymphoma with dose-adjusted EPOCH chemotherapy », *J Natl Med Assoc*, [études de cas], juillet 2007;99(7):799-801.
10. Mesna. Renseignements sur les médicaments contre le cancer : monographies à l'intention des professionnels de la santé. Dernière révision : septembre 2009.
Accessible en ligne à l'adresse : www.cancercare.on.ca. [Consulté en mars, 2011].

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

Protocole de chimiothérapie : Minibeam

Agents concernés

- | | | |
|--------------|---|-------------|
| • BCNU | 60 mg/m ² IV dans 250 mL de D5W | Jour 1 |
| • Étoposide | 75 mg/m ² IV dans 500 mL de NS | Jours 1 - 4 |
| • Cytarabine | 100 mg/m ² IV dans 250 mL de NS q12h | Jours 1 - 4 |
| • Melphalan | 30 mg/m ² IV | Jour 5 |

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux

Antirétroviraux à éviter

- Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine (Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]) en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique (1-3). (*Qualité des données probantes : très faible*)

Si le patient reçoit un des antirétroviraux mentionnés ci-dessus, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour lui demander de changer ou de remplacer les antirétroviraux.

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes¹

- Augmentation possible des effets indésirables de l'étoposide (infections, neutropénie, mucosite) (4, 5) (*Qualité des données probantes : moyenne*)

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

(*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

- Diminution possible de l'efficacité de l'étoposide (6, 7)

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

(*Qualité des données probantes : très faible*; théorique)

- D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité.

Particularités du traitement de base par un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

(*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

- Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés au ténofovir (6, 7)

Interactions observées sur les résultats de laboratoire

(*Qualité des données probantes : élevée*; aucune portée clinique)

- Les régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (Stribild[®], Tybost[®]), de la rilpivirine (Edurant[®], Complera[®]) et du dolutégravir (Tivicay^{MC}) font augmenter le taux sérique de créatinine d'environ 7 à 15 µmol/L au cours des quatre premières semaines suivant le début du traitement, à cause de l'inhibition de la sécrétion rénale de la créatinine. Ce phénomène ne reflète pas de véritable diminution de la fonction rénale, et il est rapidement réversible après l'arrêt de la prise du médicament en cause.

Remarque : Si l'interruption d'un antirétroviral est jugée nécessaire, communiquez avec le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient pour déterminer la façon appropriée d'arrêter le traitement antirétroviral (certains régimes antirétroviraux requièrent l'arrêt séquentiel des antirétroviraux alors que d'autres requièrent l'arrêt immédiat de tous les antirétroviraux à la fois). S'il est nécessaire d'administrer un traitement contre une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB), consultez le médecin responsable du traitement anti-VIH du patient puisque certains antirétroviraux agissent à la fois sur le VIH et le VHB.

Données de la littérature

Aucune étude ni rapport de cas portant spécifiquement sur le protocole MiniBeam et les antirétroviraux n'ont été trouvées. Les données disponibles sur d'autres régimes antirétroviraux comprenant des agents antinéoplasiques comparables sont présentées ci-dessous.

CDE

Plusieurs études portant sur l'utilisation concomitante du protocole CDE (cyclophosphamide à 1 200 mg/m²; doxorubicine à 50 mg/m²; **étoposide** à 240 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours toutes les 4 semaines) et de traitements antirétroviraux sont disponibles. La dose d'étoposide est significativement moins élevée que celle du protocole MiniBeam. Une étude menée auprès de 46 patients qui ont reçu le protocole CDE pour le traitement du lymphome lié au sida visait à comparer les patients qui ont reçu un traitement antirétroviral d'association (TARa) à base d'IP à ceux qui ont reçu un TARa sans IP. Les groupes ont obtenu des taux de réponse et de survie globales comparables; toutefois, une **augmentation du risque d'infections graves** (48 % vs 25 %; $p < 0,01$) et de **neutropénie** (54 % vs 38 %; $p = 0,05$) a été observée chez les patients recevant un TARa à base d'IP comparativement à ceux qui ont reçu un TARa sans IP (4). Une autre étude menée auprès de 12 patients a mis en évidence une **augmentation du risque de mucosité grave** (67 % vs 12 %; $p < 0,01$) chez les patients qui ont reçu un TARa à base de saquinavir comparativement à la cohorte rétrospective n'en n'ayant pas reçu(5).

CODOX-M/IVAC

Un rapport de cas décrit le **bon profil de tolérabilité de l'étoposide et de la cytarabine**, lesquels ont été instaurés après l'apparition d'effets indésirables graves liés à la vincristine. Le patient a reçu le protocole CODOX-M pour le traitement du lymphome de Burkitt pendant qu'il suivait un TARa à base de lopinavir et de ritonavir. Le patient a présenté un iléus paralytique qui a duré 10 jours. Deux semaines après le rétablissement du patient, le protocole IVAC (ifosfamide à 7,5 g/m²; **étoposide** à 300 mg/m²; **cytarabine** à 8 g/m² IV par cycle) a été administré et a été bien toléré. Comparativement au protocole MiniBeam, la dose d'étoposide est la même alors que la dose de cytarabine est significativement plus élevée. Les cycles ultérieurs du protocole CODOX-M ont été administrés avec de l'étoposide (dose non précisée) en remplacement de la composante vincristine et ont été bien tolérés (8).

EPOCH à dose ajustée

Deux cas décrivent le **bon profil de tolérabilité** du protocole EPOCH à dose ajustée (**étoposide** à 200 mg/m², vincristine à 1,6 mg/m², cyclophosphamide à 748 mg/m², doxorubicine à 40 mg/m² par perfusion continue sur 4 jours, prednisone à 60 mg/m² par jour pendant 5 jours) lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (9).

Métabolisme des agents anti-néoplasiques

Agent chimiothérapeutique	Métabolisme (6, 7)	Interaction possible (6, 7)	Données cliniques probantes
BCNU	Dégradation spontanée (10).	Interactions pharmacocinétiques peu probables.	Aucune étude ni rapport de cas n'ont été trouvés dans la littérature médicale publiée.
Étoposide	CYP3A4 (principale); CYP2E1, CYP1A2 (secondaires)	Augmentation possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4, ce qui peut accroître le risque et la gravité relativement à la mucosite, à la myélosuppression et à l'élévation des transaminases. Diminution possible des concentrations associée à l'administration concomitante des inducteurs du CYP3A4.	Augmentation du risque d'effets indésirables liés à l'étoposide mise en évidence avec le protocole CDE et le régime à base d'IP (infections, neutropénie, mucosite) (4, 5). Bon profil de tolérabilité dans trois cas d'administration avec le lopinavir/ritonavir et le protocole EPOCH à dose ajustée ou le protocole CODOX-M/IVAC pour le traitement du lymphome non hodgkinien ou du lymphome hodgkinien, respectivement (8, 9).
Cytarabine	Transformation en métabolite actif par la cytidine-désaminase dans le foie.	Effets toxiques additifs potentiels sur le plan rénal associés à d'autres médicaments, comme le ténofovir.	Aucun effet toxique lié à la cytarabine n'a été signalé relativement à un cas où le protocole CODOX- M/IVAC a été administré avec le lopinavir/ritonavir pour le traitement du lymphome de Burkitt (8).
Melphalan	Transformation en métabolites inactifs par dégradation chimique spontanée dans le plasma.	Interactions pharmacocinétiques peu probables.	Aucune étude ni rapport de cas n'ont été trouvés dans la littérature médicale publiée.

Veuillez consulter le site http://hivclinic.ca/main/drugs_interact.html pour obtenir plus d'information à jour.

Références

1. Monographie de Retrovir, GlaxoSmithKline; 2009 [Consulté en mars 2011].
2. Monographie de Combivir, GlaxoSmithKline; 2007 [Consulté en mars 2011].
3. Monographie de Trizivir, GlaxoSmithKline; 2008 [Consulté en mars 2011].
4. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S et coll. « Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia », *Blood*, 1^{er} novembre 2004;104(9):2943-6.
5. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Ratach H. « Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma », *Med Oncol*, avril 1998;15(1):50-7.
6. Antoniou T, Tseng A. « Potential interactions between antineoplastics and antiretrovirals », Dans : Tseng A, Foisy M, réd. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2010, Toronto, 2010; p. 373-92.
7. Antoniou T, Tseng AL. « Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy », *Clin Pharmacokinet*, 2005;44(2):111-45.
8. Leveque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. « Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine », *Pharm World Sci*, décembre 2009;31(6):619-21.
9. Nagajothi N, Dham SK, Gelfand Y, Sanmugarajah J. « Treatment of AIDS-associated anaplastic large-cell lymphoma with dose-adjusted EPOCH chemotherapy », *J Natl Med Assoc*, [études de cas], juillet 2007;99(7):799-801.
10. Carmustine. Renseignements sur les médicaments contre le cancer : monographies à l'intention des professionnels de la santé. Dernière révision : janvier 2010. Accessible en ligne à l'adresse : www.cancercare.on.ca. [Consulté en mars, 2011].

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crixivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir); et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine); et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir); et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

INTERACTIONS ENTRE LES ANTIRÉTROVIRAUX ET LES TRAITEMENTS DE SOUTIEN

Résumé des interactions	65
Interactions avec les antiémétiques	
• Aprepitant (Emend®)	66
• Antagonistes sélectifs des récepteurs de la 5-HT ₃	67
• Dimenhhydrinate ou diphenhydramine	68
Corticostéroïdes	
• Dexaméthasone	69
• Méthylprednisolone	69
• Prednisone	69
Suppresseurs de l'acidité gastrique	70
Divers	
• Fluconazole	71
• Acyclovir	71
• Allopurinol	71
Références	71

Traitements de soutien

Résumé des interactions

Tableau 1. Résumé des interactions possibles entre les antirétroviraux et les traitements de soutien

	Antémétiques	Suppresseurs de l'acidité gastrique	Corticostéroïdes	Autre
Interactions avec les inhibiteurs d'enzymes (inhibiteurs de la protéase et association elvitégravir-cobicistat)¹	Aprépitant, alosétron, ondansétron, dimenhydrinate, diphenhydramine	Atazanavir et antiacides, anti-H2 et/ou inhibiteurs de la pompe à protons Elvitégravir et antiacides	Dexaméthasone, méthylprednisolone, prednisone	Fluconazole
Interactions avec les inducteurs d'enzymes (INNTI)²	Aprépitant, dolasétron, granisétron, ondansétron	Rilpivirine et antiacides, anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons	Dexaméthasone, méthylprednisolone, prednisone	Fluconazole
Interactions avec les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes (inhibiteurs de l'intégrase, inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse)³		Raltégravir ou dolutégravir et les antiacides		Ténofovir et acyclovir Didanosine et allopurinol

¹ Les inhibiteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs de la protéase (IP) : Crivivan[®] (indinavir), Invirase[®] (saquinavir), Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir), Norvir[®], Norvir[®] SEC (ritonavir), Prezista[®] (darunavir), Reyataz[®] (atazanavir), Telzir[®] (fosamprenavir), Viracept^{MD} (nelfinavir), et l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir-cobicistat : offert en produit d'association avec ténofovir-emtricitabine (Stribild[®]) et le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat (Tybost[®]).

² Les inducteurs d'enzymes comprennent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Atripla^{MD} (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine), Complera[®] (rilpivirine-ténofovir-emtricitabine), Edurant[®] (rilpivirine), Intelence[®] (étravirine), Sustiva[®] (éfavirenz), Viramune[®], Viramune[®] XR (névirapine), et l'inhibiteur de la protéase Aptivus[®] (tipranavir).

³ Les médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : 3TC[®] (lamivudine), Combivir[®] (lamivudine-zidovudine), Kivexa[®] (abacavir-lamivudine), Retrovir[®] (zidovudine), Trizivir[®] (abacavir-zidovudine-lamivudine), Truvada^{MD} (ténofovir-emtricitabine), Videx^{MD} EC (didanosine), Zerit^{MD} (stavudine); les inhibiteurs de l'intégrase Isentress[®] (raltégravir), Tivicay^{MC} (dolutégravir), et les inhibiteurs de fusion Fuzeon[®] (enfuvirtide) et Celsentri[®] (maraviroc).

Interactions avec les antiémétiques

Aprépitant (Emend®)

L'aprépitant est métabolisé principalement par le CYP3A4. Par ailleurs, il s'agit d'un inhibiteur et d'un inducteur modéré du CYP3A4 ainsi que d'un inducteur puissant du CYP2C9.

L'utilisation d'inhibiteurs de la protéase et de l'association elvitégravir-cobicistat peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques d'aprépitant en raison de l'inhibition du CYP3A4. L'utilisation d'INNTI peut entraîner une baisse des concentrations plasmatiques d'aprépitant consécutive à l'induction du CYP3A4. On ne dispose pas de recommandations sur l'ajustement posologique. Une surveillance accrue et, au besoin, un ajustement posologique sont recommandés. (*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

Classe d'antirétroviraux	Interaction possible ou théorique	Commentaire
Inhibiteurs d'enzymes (inhibiteurs de la protéase, association elvitégravir-cobicistat)	↑ possible des concentrations plasmatiques d'aprépitant par le biais de l'inhibition du CYP3A4	Aucun ajustement posologique n'a été recommandé; cependant, une surveillance accrue pour déceler les effets indésirables liés à l'aprépitant s'impose. (<i>Qualité des données probantes : très faible</i> ; portée clinique théorique, inconnue)
Inducteurs d'enzymes (INNTI)	↓ possible des concentrations plasmatiques d'aprépitant par le biais de l'induction du CYP3A4	Aucun ajustement posologique n'a été recommandé; on pourrait observer une baisse de l'efficacité de l'aprépitant et, par conséquent, envisager d'en augmenter la dose. (<i>Qualité des données probantes : très faible</i> ; portée clinique théorique, inconnue)
	↓ possible des concentrations plasmatiques d'étravirine par le biais de l'induction du CYP2C9	Aucun ajustement posologique n'a été recommandé; surveiller l'efficacité antivirale ou envisager d'utiliser un autre antiémétique. (<i>Qualité des données probantes : très faible</i> ; portée clinique théorique, inconnue)

Antagonistes sélectifs des récepteurs de la 5-HT₃

Étant donné la voie principale d'élimination ou de métabolisation empruntée par les antagonistes sélectifs de la 5-HT₃, il devrait y avoir moins d'interaction entre les inhibiteurs d'enzymes et le dolasétron, le granisétron et le palonosétron qu'avec l'alosétron et l'ondansétron. **On suggère de privilégier, si possible, l'utilisation du dolasétron, du granisétron et du palonosétron avec l'administration en concomitance d'inhibiteurs de la protéase et de l'association elvitégravir-cobicistat.** (*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

L'utilisation d'inducteurs d'enzymes peut entraîner une baisse des concentrations d'ondansétron en raison de l'induction du CYP3A4. Le risque additif d'allongement de l'intervalle QT associé à l'utilisation concomitante de rilpivirine et de dolasétron, de granisétron et d'ondansétron constitue également une préoccupation. **On suggère de privilégier, si possible, l'utilisation de l'alosétron et du palonosétron en concomitance avec les INNTI.** (*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

Il n'y a aucune interaction prévue entre les antiémétiques et d'autres classes d'antirétroviraux.

	Principale voie d'élimination ou de métabolisation	Interaction possible avec les inhibiteurs de la protéase et l'association elvitégravir-cobicistat	Interaction possible avec les INNTI
Alosétron (Lotronex [®] ; offert aux États-Unis)	CYP1A2	Les régimes comportant du ritonavir peuvent réduire l'efficacité de l'alosétron par le biais de l'induction du CYP1A2. L'utilisation d'un autre médicament appartenant à cette classe, comme le dolasétron, le granisétron ou le palonosétron, peut être envisagée.	Aucune interaction importante n'est prévue.
Dolasétron (Anzemet [®])	Carbonyle-réductase	Aucune interaction importante n'est prévue.	Aucune interaction pharmacocinétique n'est prévue. Cependant, la rilpivirine peut être associée à une augmentation du risque cumulatif d'allongement de l'intervalle QT. L'utilisation d'un autre médicament appartenant à cette classe, comme l'alosétron (offert aux États-Unis) ou le palonosétron, est recommandée.
Granisétron (Kytrel [®])	N-déméthylation, oxydation et conjugaison	Aucune interaction importante n'est prévue.	Aucune interaction pharmacocinétique n'est prévue. Cependant, la rilpivirine peut être associée à une augmentation du risque cumulatif d'allongement de l'intervalle QT. L'utilisation d'un autre médicament appartenant à cette classe, comme l'alosétron (offert aux États-Unis) ou le palonosétron, est recommandée.
Ondansétron (Zofran [®])	Hydroxylation; CYP3A4	On peut s'attendre à une hausse des concentrations plasmatiques d'ondansétron en raison de l'inhibition du CYP3A4; risque accru d'allongement de l'intervalle QT. L'utilisation d'un autre médicament appartenant à cette classe, comme le dolasétron, le granisétron ou le palonosétron, peut être envisagée.	Une baisse des concentrations plasmatiques d'ondansétron pourrait se produire en raison de l'induction du CYP3A4; la rilpivirine peut être associée à une hausse du risque cumulatif d'allongement de l'intervalle QT. L'utilisation d'un autre médicament appartenant à cette classe, comme l'alosétron (offert aux États-Unis) ou le palonosétron, est recommandée.
Palonosétron (Aloxi [®])	Excrété à 40 % dans l'urine; métabolisé à 50 % par diverses enzymes du CYP.	Aucune interaction importante n'est prévue.	Aucune interaction importante n'est prévue.

Dimenhydrinate ou diphenhydramine

Les deux médicaments sont métabolisés principalement par le CYP2D6. On peut s'attendre à une hausse des concentrations plasmatiques de dimenhydrinate ou de diphenhydramine en raison de l'inhibition du CYP2D6 par les inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir, ou par l'association elvitégravir-cobicistat. **Envisagez d'instaurer le traitement par le dimenhydrinate ou la diphenhydramine à des doses moins élevées.** (*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

Aucune interaction avec d'autres classes d'antirétroviraux n'est prévue.

Classe d'antirétroviraux	Interaction possible ou théorique	Commentaire
Inhibiteurs d'enzymes (inhibiteurs de la protéase, association elvitégravir-cobicistat)	↑ possible des concentrations plasmatiques de dimenhydrinate ou de diphenhydramine par le biais de l'inhibition du CYP2D6	Aucun ajustement posologique n'a été recommandé; cependant, une surveillance accrue pour déceler les effets indésirables liés à ces médicaments s'impose. (<i>Qualité des données probantes : très faible</i> ; portée clinique théorique, inconnue)
Inducteurs d'enzymes (INNTI)	Aucune interaction n'est prévue.	Aucun
Autres antirétroviraux	Aucune interaction n'est prévue.	Aucun

Corticostéroïdes

Dexaméthasone

La dexaméthasone est un inducteur puissant du CYP3A4 et son utilisation à long terme (> 2 semaines) peut entraîner une baisse des concentrations des inhibiteurs de la protéase, des INNTI, de l'association elvitégravir-cobicistat et du maraviroc.

Si l'utilisation prolongée du médicament est nécessaire, utilisez un autre corticostéroïde (p. ex., la prednisonne ou la méthylprednisolone). (*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

La dexaméthasone est aussi un substrat du CYP3A4. Il existe un **risque accru d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes** lorsque la dexaméthasone est administrée avec des inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex., les régimes à base de cobicistat ou d'inhibiteurs de la protéase.) À l'inverse, il existe un risque de réduction de l'efficacité lorsque la dexaméthasone est administrée en concomitance avec des INNTI qui ont un effet d'induction du CYP3A4. (*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

Méthylprednisolone

La méthylprednisolone est un substrat du CYP3A4. L'administration concomitante de la méthylprednisolone et d'un inhibiteur de la protéase ou d'un régime à base de cobicistat peut entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes. À l'inverse, il existe un risque de réduction de l'efficacité lorsque la dexaméthasone est administrée en concomitance avec des INNTI qui ont un effet d'induction du CYP3A4. (*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

Prednisonne

La prednisonne est convertie en prednisolone, métabolite actif, par une voie non médiée par le CYP. La prednisonne et la prednisolone sont des substrats du CYP450, y compris le CYP3A4. L'administration concomitante avec un inhibiteur de la protéase ou un régime antirétroviral à base de cobicistat peut entraîner une **augmentation du risque d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes**. À l'inverse, il existe un risque de réduction de l'efficacité lorsque la dexaméthasone est administrée en concomitance avec des INNTI qui ont un effet d'induction du CYP3A4. (*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

Interactions entre les corticostéroïdes et les antirétroviraux¹

	Principale voie d'élimination ou de métabolisation	Interaction possible avec les inhibiteurs de la protéase et l'association elvitégravir-cobicistat	Interaction possible avec les INNTI
Dexaméthasone	CYP3A4; aussi un inducteur puissant du CYP3A4.	↑ possible des concentrations plasmatiques de dexaméthasone par le biais de l'inhibition du CYP3A4, et augmentation possible du risque d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes. ↓ possible des concentrations des antirétroviraux. Si l'utilisation prolongée du médicament est nécessaire, envisagez d'utiliser un autre corticostéroïde (p. ex., la prednisonne ou la méthylprednisolone) et surveillez l'apparition d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes.	↓ possible de l'efficacité des corticostéroïdes en raison de l'induction du CYP3A4. Surveiller l'efficacité des corticostéroïdes et en ajuster la dose au besoin. ↓ possible des concentrations des antirétroviraux. Si l'utilisation prolongée du médicament est nécessaire, envisagez d'utiliser un autre corticostéroïde (p. ex., la prednisonne ou la méthylprednisolone) et surveillez l'efficacité des corticostéroïdes.
Méthylprednisolone	CYP3A4	↑ possible des concentrations plasmatiques de méthylprednisolone par le biais de l'inhibition du CYP3A4, et augmentation possible du risque d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes.	↓ possible de l'efficacité des corticostéroïdes en raison de l'induction du CYP3A4. Surveiller l'efficacité des corticostéroïdes et en ajuster la dose au besoin.
Prednisonne	Convertie en prednisolone, métabolite actif; les deux substances sont des substrats du CYP3A4.	↑ possible des concentrations plasmatiques de prednisonne ou de prednisolone par le biais de l'inhibition du CYP3A4, et augmentation possible du risque d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes.	↓ possible de l'efficacité des corticostéroïdes en raison de l'induction du CYP3A4. Surveiller l'efficacité des corticostéroïdes et en ajuster la dose au besoin.

Suppresseurs de l'acidité gastrique

Les supprimeurs de l'acidité gastrique peuvent interagir avec les antirétroviraux par le biais de divers mécanismes, comme :

- Le changement du pH gastrique. Certains antirétroviraux nécessitent un pH acide pour être absorbés de façon optimale. Ces interactions peuvent parfois être prises en charge en espaçant l'administration des antirétroviraux et des antiacides ou des anti-H2 et/ou en ajustant la dose des antirétroviraux. Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être contre-indiqués dans certains cas. (*Qualité des données probantes : moyenne-faible*)
- Chélation. Les antiacides réduisent de manière significative la biodisponibilité orale des inhibiteurs de l'intégrase en raison de la formation de complexes cationiques non absorbables. Les inhibiteurs de l'intégrase et les antiacides doivent être administrés séparément afin d'éviter ce type d'interaction. (*Qualité des données probantes : moyenne*)

Interactions entre les agents acidoréducteurs et les antirétroviraux^{1,4}

	Antacides	Antagonistes des récepteurs H ₂	Inhibiteurs de la pompe à proton
<i>Inhibiteurs de l'intégrase</i>			
Dolutégravir	Administrer 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments contenant des cations polyvalents (p. ex., Mg, Al, Fe ou Ca), y compris les antiacides contenant des cations, ou la prise de laxatifs, de sucralfate, de suppléments de fer ou de calcium po et de médicaments tamponnés.	OK	OK
Elvitégravir	Espacer de ≥ 2 heures la prise du médicament et des antiacides contenant de l'Al, du Mg ou du Ca.	OK	OK
Raltégravir	Espacer de ≥ 2 heures la prise du médicament et des antiacides.	OK	OK
<i>INNTI</i>			
Rilpivirine	Prendre l'antiacide ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures après la rilpivirine.	Administrer la rilpivirine ≥ 4 heures avant ou 12 heures après la prise d'antagonistes des récepteurs H ₂ .	Contre-indiqués
<i>Inhibiteurs de la protéase</i>			
Atazanavir	Prendre l'antiacide 1 heure avant ou 2 heures après l'atazanavir.	Administrer l'atazanavir à 300/100 mg une fois par jour avec les antagonistes des récepteurs H ₂ ou 10 heures plus tard. Dose maximale de famotidine de 40 mg BID (patients jamais traités auparavant pour le VIH) ou 20 mg BID (patients VIH expérimentés). Si le patient reçoit aussi du ténofovir, ↑ la dose d'atazanavir pour atteindre 400/100 mg une fois par jour chez les patients VIH expérimentés.	Non recommandés. ↑ la dose d'atazanavir pour atteindre 400/100 mg avec une dose maximale d'oméprazole de 20 mg ou l'équivalent*.
Indinavir	Espacer la prise des doses d'indinavir et d'antiacides de 1 heure.	OK	Éviter de combiner de l'indinavir non potentialisé et des inhibiteurs de la pompe à protons. L'indinavir potentialisé peut être administré en concomitance avec des inhibiteurs de la pompe à protons.

* lansoprazole à 30 mg une fois par jour, pantoprazole à 40 mg une fois par jour, rabéprazole à 20 mg une fois par jour, esoméprazole à 20 mg une fois par jour

Divers

Fluconazole

La **névirapine** est un substrat et un inducteur puissant du CYP3A4 et du CYP2B6. Le fluconazole est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur faible du CYP3A4, du CYP2C9 et du CYP2C19. L'administration concomitante de la névirapine et du fluconazole (même à des doses faibles) peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques de névirapine, ce qui peut provoquer une augmentation des effets indésirables de la névirapine. Les paramètres pharmacocinétiques du fluconazole ne sont pas touchés. **Évitez, si possible, l'administration concomitante de ces médicaments. S'il est nécessaire d'administrer ces médicaments en concomitance, surveillez l'apparition de signes d'effets indésirables de la névirapine (hépatotoxicité).** (*Qualité des données probantes : moyenne*)

Interaction possible entre le fluconazole et le **tipranavir**. L'administration concomitante du fluconazole à des doses supérieures à 200 mg une fois par jour n'est pas recommandée, car cela peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de tipranavir. (*Qualité des données probantes : très faible*; étude pharmacocinétique, portée clinique inconnue)

Acyclovir

Ténofovir : l'acyclovir peut faire diminuer l'excrétion du ténofovir, ce qui peut entraîner une augmentation des effets indésirables du ténofovir, comme l'insuffisance rénale. (*Qualité des données probantes : très faible*; portée clinique théorique, inconnue)

Allopurinol

Didanosine : son administration en concomitance avec l'allopurinol est contre-indiquée en raison d'une hausse possible de la concentration plasmatique de didanosine, laquelle peut provoquer une augmentation des effets indésirables de la didanosine. (*Qualité des données probantes : très faible*; étude pharmacocinétique dont la portée clinique est inconnue)

Références

1. « Handbook of HIV drug therapy », éd. 2013; 2013; www.hivclinic.ca
2. Renseignements sur les médicaments, Lexi-Comp, Inc; 1978-2011 [Consulté en février 2014].
3. Monographie d'Emend, Merck Frosst Canada Ltée, 2010 [Consultée en février 2014].
4. Therrien R. « Atazanavir (Reyataz) and gastric acid-reducing agents », Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 2010.

GLOSSAIRE

ABD	doxorubicine, bléomycine et dacarbazine
ABVD	doxorubicine, vinblastine, bléomycine, dacarbazine
Al	aluminium
Anti-H2	antagoniste des récepteurs H2
ASC	aire sous la courbe
BID	deux fois par jour
BCNU	carmustine
BEACOPP	doxorubicine, étoposide, cyclophosphamide, procarbazine, prednisone, vincristine et bléomycine
Ca	calcium
CCR5	récepteur des chimokines CC de type 5
CDE	cyclophosphamide, doxorubicine et étoposide
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone
CODOX-M	vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide, cytarabine et méthotrexate
CVP	cyclophosphamide, vincristine et prednisone
CYP	isoenzyme hépatique du cytochrome P450
D5W	solution aqueuse de dextrose à 5 %
DIE	une fois par jour
DHAP	dexaméthasone, cisplatine et cytarabine
EPOCH à dose ajustée	étoposide, doxorubicine, vincristine et cyclophosphamide à dose ajustée
EPOCH	étoposide, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone
ESHAP	méthylprednisolone, cisplatine, étoposide et cytarabine
Fe	fer
g	gramme
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor (facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes)
GDP	gemcitabine, dexaméthasone et cisplatine
hyper-CVAD	cyclophosphamide, dexaméthasone, méthotrexate, doxorubicine, vincristine et cytarabine
IT	intrathécal
IV	intraveineux
ICE	étoposide, carboplatine, ifosfamide/mesna
IN(t)TI	inhibiteur nucléos (t)idique de la transcriptase inverse
INNTI	inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
IP	inhibiteur de la protéase
IVAC	ifosfamide, étoposide, cytarabine
LB	lymphome de Burkitt
LDGCB	lymphome diffus à grandes cellules B
LNH	lymphome non hodgkinien
LPV/r	lopinavir et ritonavir
m ²	mètre carré
Mg	magnésium
mg	milligramme
min	minute
minibeam	BCNU/carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan
mL	millilitre
MOPP	méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone
MP	méthylprednisolone
NADPH	nicotinamide adénine diphosphate
NS	Chlorure de sodium 0.9%
PgP	glycoprotéine P
po	per os, par voie orale
qhs	tous les soirs au coucher
RC	réponse complète
RCn	réponse complète non confirmée
SNC	système nerveux central
TARa	traitement antirétroviral d'association
U	unités
µL	microlitre
µmol	micromole

IMPRESSION AVEC ASSISTANCE D'UNE SUBVENTION
SANS RESTRICTION À L'ÉDUCATION DE:

