

Les interactions médicamenteuses entre antirétroviraux et chimiothérapies anti- cancéreuses



D^R FLORIAN LEMAITRE
SERVICE PHARMACOLOGIE
CHU RENNES / UNIVERSITÉ RENNES 1

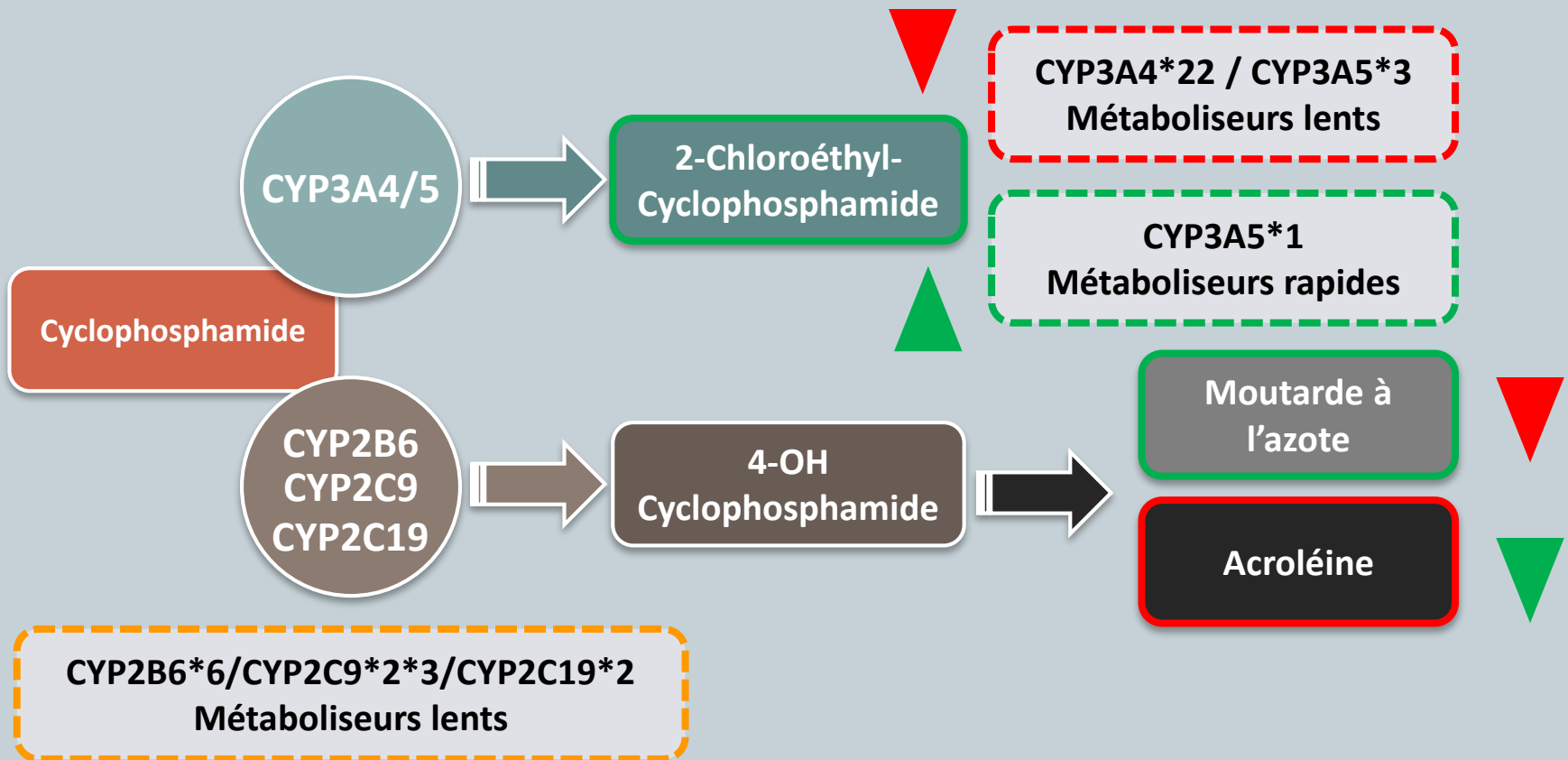
Cas clinique



- M. T doit recevoir une chimiothérapie par Rituximab/Cyclophosphamide /Doxorubicine/Vincristine / Prednisone
- Options antirétrovirales limitées : R acquises suite IAM lors tuberculose
 - R : RAL/EVG/DTG
- Souhait de traiter le patient par Inh^R protéase mais crainte des interactions

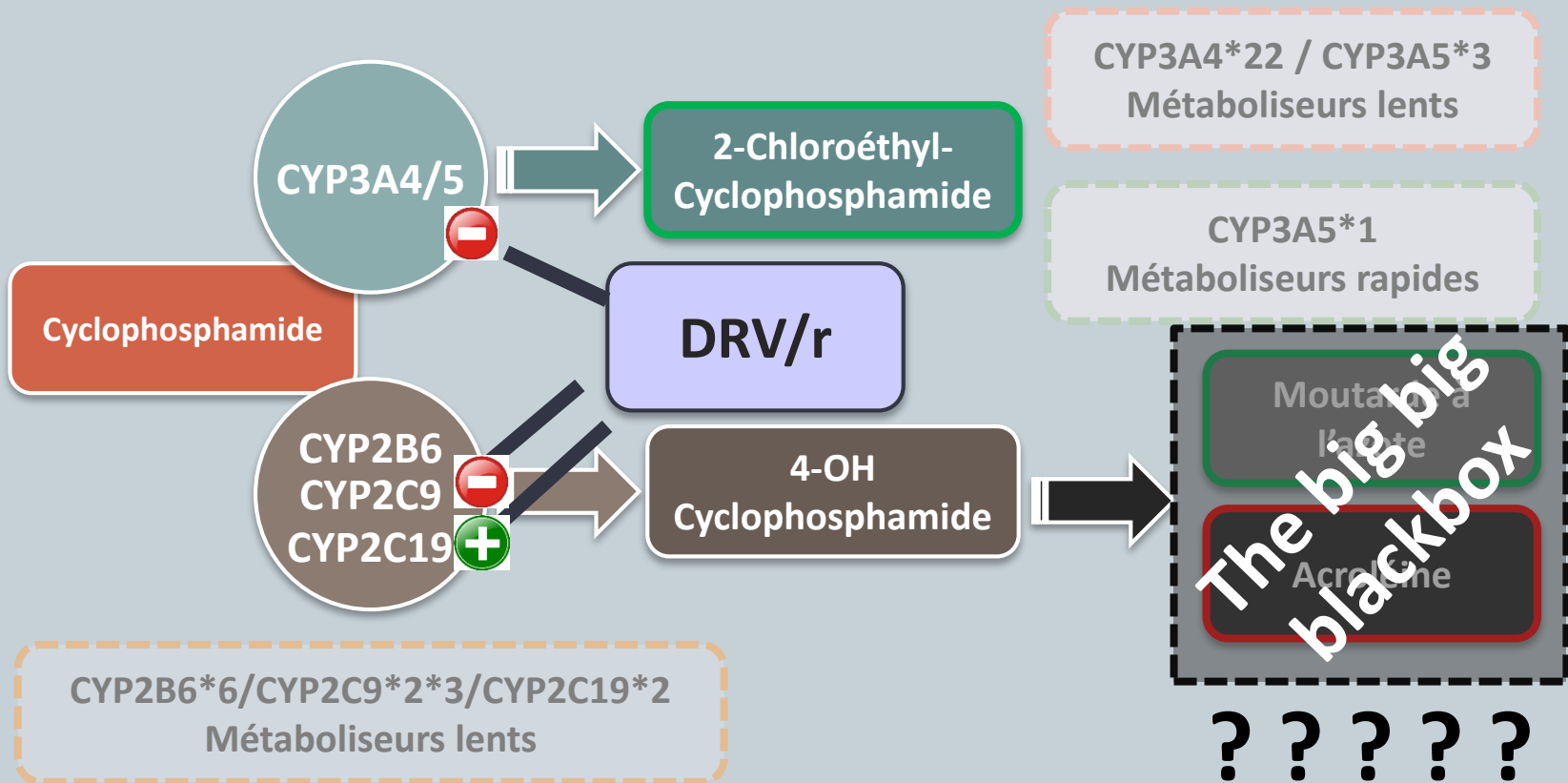
Le casse-tête du pharmacologue...

- Métabolisme du cyclophosphamide



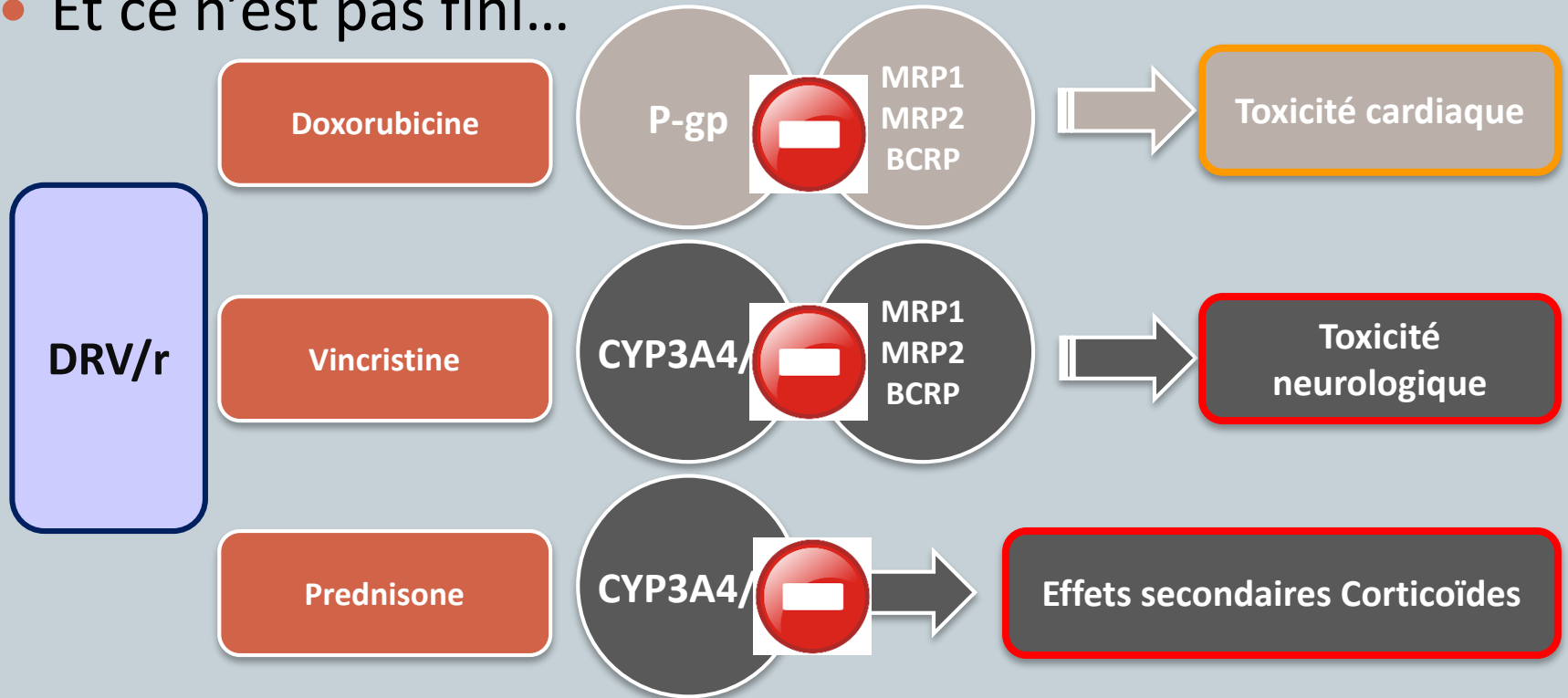
Le casse-tête du pharmacologue...

- Métabolisme du cyclophosphamide



Le casse-tête du pharmacologue...

- Et ce n'est pas fini...



L'utilisation d'un inhibiteur de protéase ne paraît pas pertinente dans le cas présent
Trithérapie incluant INTI + Maraviroc + T20

Le contexte



- Décès par cancers liés au SIDA : en diminution
 - ↓ 21% à 13% (1996-99 vs 2003-06)
- Décès par cancers non-liés au SIDA : en augmentation
 - ↑ 7 à 15% (1996-99 vs 2003-06)¹
- Vieillissement : ↑ nb cancers et ↑ nb médicaments
- ↑ Situations d'interactions médicamenteuses
- Prise en charge situations interactions antirétroviraux – anticancéreux délicate

Le contexte

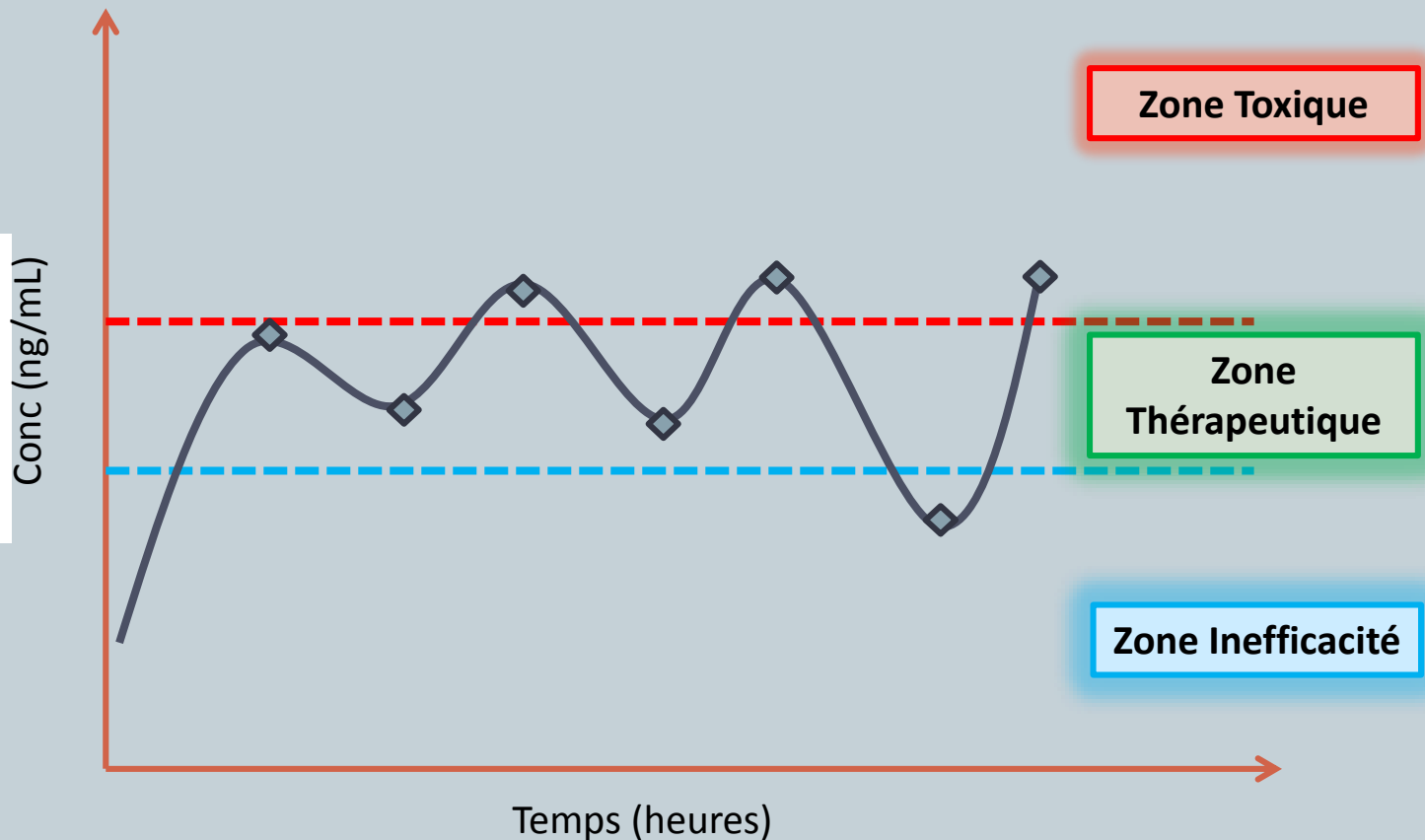


- Interactions antirétroviraux - anticancéreux : peu de données
 - Dossier AMM antirétroviraux : pas d'étude IAM avec anticancéreux
 - Dossier AMM anticancéreux : pas d'étude IAM avec antirétroviraux
 - Extrapolation +++
 - Littérature peu diserte... Cas cliniques et petites séries.
 - Données pharmacovigilance insuffisantes
- Patients fragiles
- Impact clinique potentiellement différé
- Co-médications autres (antiacides, antifongiques, antibiotiques...)

Le contexte

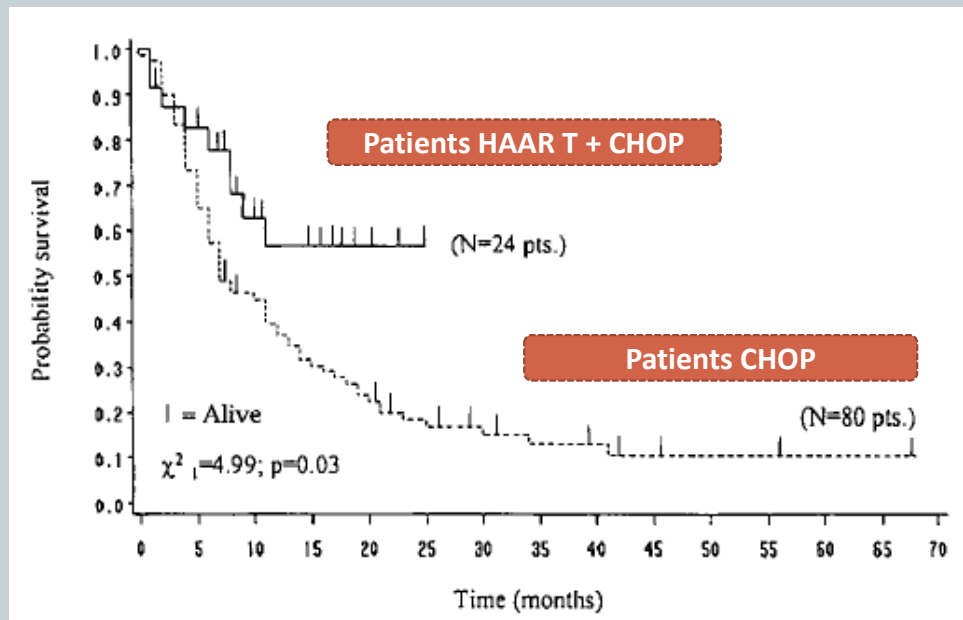


- Anticancéreux : médicaments à marge thérapeutique étroite



Faut-il traiter le patient cancéreux?

- CHOP dans le lymphome non-Hodgkinien



Toxicity and Granulocyte Macrophage/Granulocyte-Colony Stimulating Factor Support by Treatment Group

Hematologic toxicity (grade)	CHOP-HARRT no. (%)	CHOP no. (%)	P value
Leukopenia			
0			—
1-2			—
3-4			NS ^a
Anemia			
0	9 (38)	17 (25)	—
1-2	7 (29)	45 (67)	—
3-4	8 (33)	5 (7)	0.001 ^a
Thrombocytopenia			
0	9 (39)	31 (42)	—
1-2	4 (17)	24 (34)	—
3-4	10 (43)	15 (21)	0.09 ^a
Gastrointestinal toxicity oral			
0	18 (75)	47 (75)	—
1-2	4 (17)	10 (16)	—
3-4	2	6 (10)	NS ^a
Nausea and emesis			
0			—
1-2			—
3-4			NS ^a
Neurotoxicity			
0	16 (67)	58 (88)	—
1-2	4 (17)	8 (12)	—
3-4	4 (17)	—	0.002 ^a

Coté anticancéreux : les médicaments à risque



- Risque interactions médicamenteuses pharmacocinétiques par classe

	Alkylants	Antimétabolites		Anthracyclines
Exemples	CP - Iphosphamide	Cytarabine	5-FU	Doxorubicine
Substrat CYP	+++	-	-	- métabolites ?
Toxicité	Neurotoxicité	Myélosuppression	Toxicité GI	Toxicité cardiaque

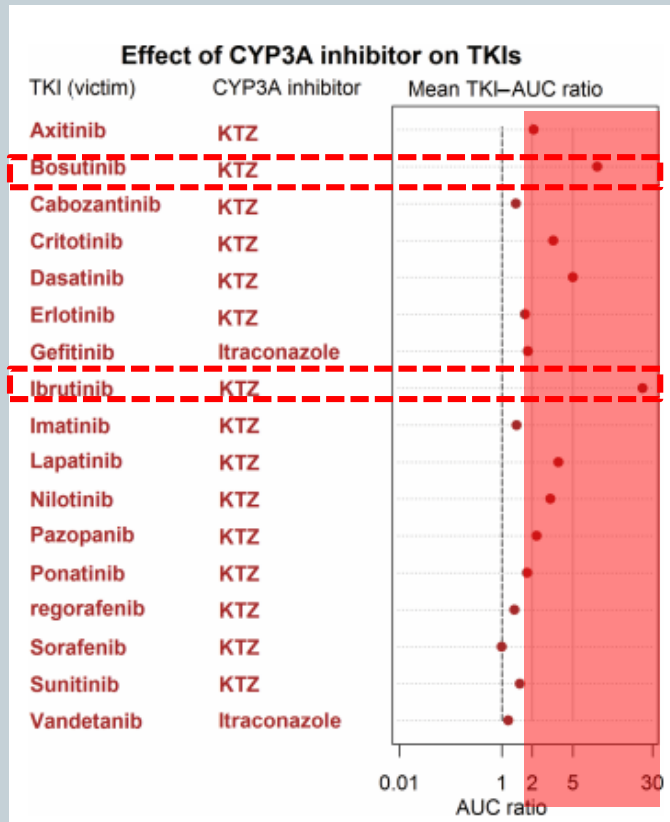
	Vinca-alkaloïdes	Taxanes	InhR Tyrosine kinase	Tamoxifene	Corticostéroïdes
Exemples	Vincristine-Vinblastine	Paclitaxel-Docetaxel	Imatinib - Erlotinib	Tamoxifene	Dexamethasone
Substrat CYP	+++	+++	+++	+++	+++
Toxicité	Neuropathie - Myélosuppression	Neutropénie-Diarrhées sévères	Oedèmes - Neutropénie	Bouffées de chaleur	Synd Cushing

- Alkylants, Vinca-alkaloïdes et Taxanes particulièrement à risque

Coté anticancéreux : les médicaments à risque

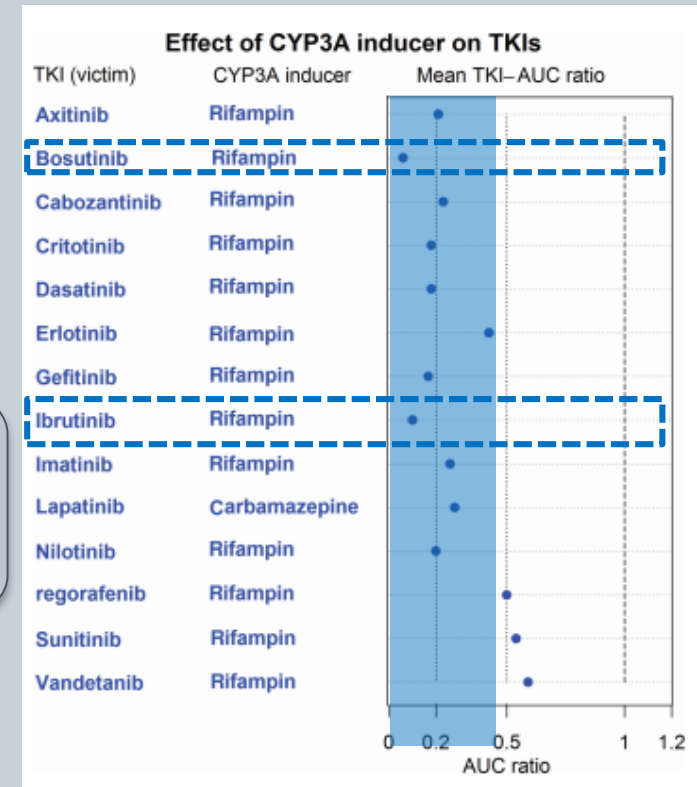


- Exemple des inhibiteurs de tyrosine kinase



IP Boostées ?

INNTI ?



Extrapolation interactions avec antirétroviraux ?

Coté antirétroviraux : les médicaments à risque



- Risque interactions médicamenteuses pharmacocinétiques par classe

	INTI	INNTI	InhR Protéase	InhR intégrase	InhR CCR5
Action CYP	-	Inducteur	Inhibiteur	- (cobi+++)	-
Action UGT	-	-	Inducteur (RTV)	-	-
Action Transporteurs	-	?	?	Inhibiteur (MATE)	-
Risque IAM					

- Schémas peu à risque : INTI / Maraviroc / T20 > INI (RAL>DTG)

Le couple antirétroviral-anticancéreux...



- Deux histoires parallèles :

- Mme X. traitée par Paclitaxel 175 mg/m³
- VIH+
- INTI : FTC/TFV
- 3^{ème} agent : ATV/r 300/100mg /j

- Mme Y. traitée par Paclitaxel 175 mg/m³
- VIH+
- INTI : FTC/TFV
- 3^{ème} agent : ATV 400mg /j

Bonne tolérance

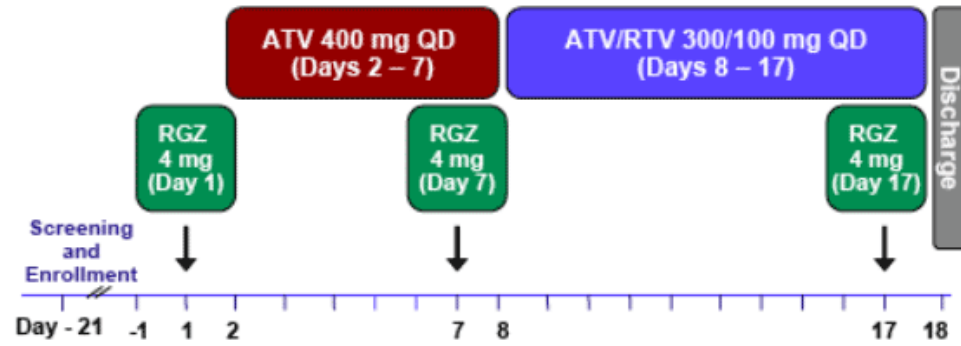
Neurotoxicité

Même traitement mais tolérance différente ?

Le couple antirétroviral-anticancéreux...

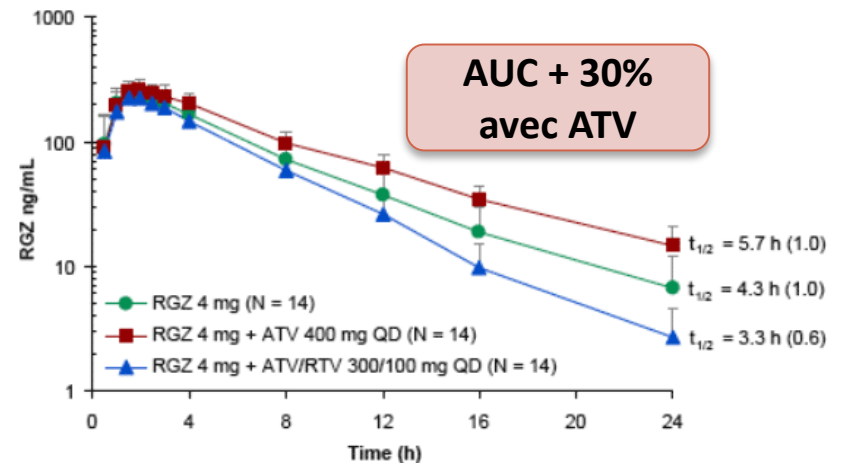
- Que se passe-t-il ?

Figure 1. Study Design



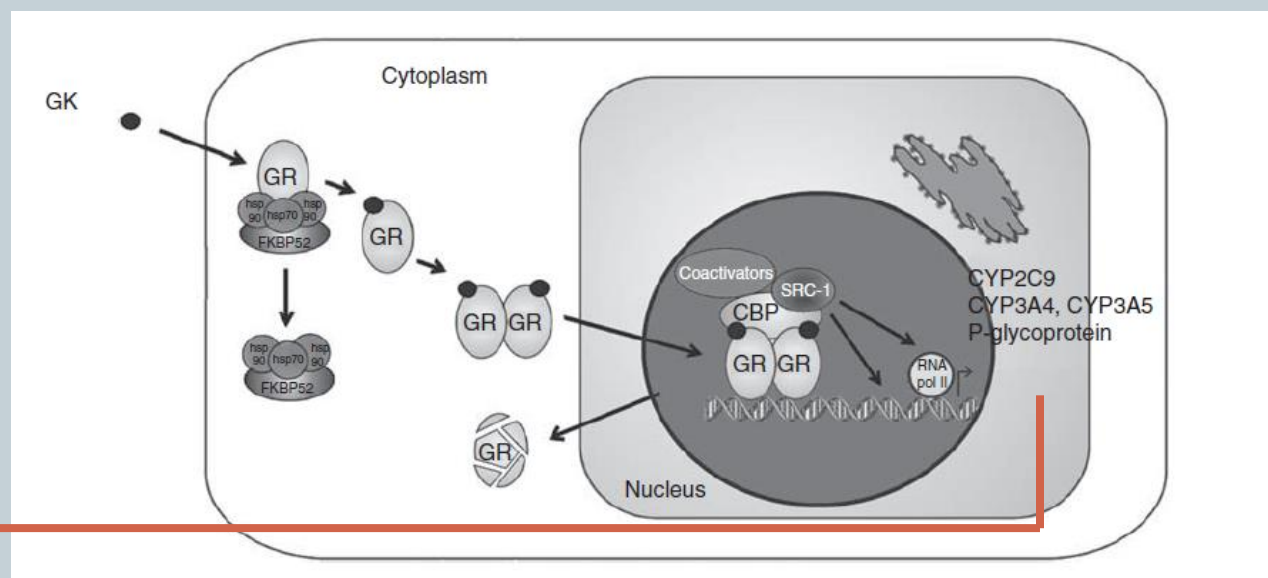
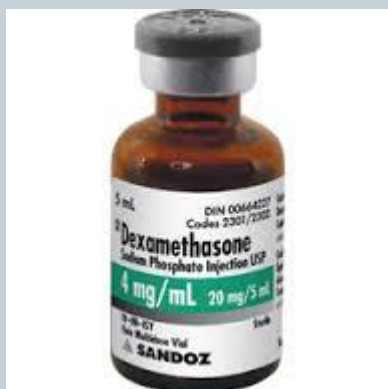
Inhibition du CYP 2C8 par l'atazanavir
Pas d'inhibition en cas d'association avec
le ritonavir

Rosiglitazone : substrat CYP 2C8
Comme le Paclitaxel!



Le couple antirétroviral-anticancéreux...

- Le prédateur n'est pas toujours celui qu'on croit...



CYP3A4

CYP3A4

CYP3A4

CYP3A4

Diminution concentrations des substrats
du CYP3A4

**Rilpivirine Darunavir Atazanavir
Elvitegravir > Efavirenz Dolutegravir**

Le couple antirétroviral-anticancéreux...



● Impact clinique ?

Table 1. Detailed characteristics of the study population.

Patient/ sex/age	CD4/ μ l at HL diagnosis	HIV-RNA log10c/ml at HL diagnosis	HIV CDC staging	Histotype/ staging	BM Involv.	PCT ^a /N cycles	Nadir absolute neutrophil count, $\times 10^6/l$	cART during PCT	HL response
1/M/42	367	<50	B2	MC/III	Yes	ABVD/4	0.030	ZDV+3TC+LPV/r (cycles 1-2)	CR
							0.020	D4T+3TC+LPV/r (cycles 3-4)	
2/M/43	149	<50	C3	NOS/IV	Yes	Stanford V/12	0.150	ZDV+3TC+ATV/r (cycles 1-4)	CR
							1.750	D4T+3TC+EFV (cycles 5-12)	
3/F/50	23	65000	C3	LD/IV	Yes	Stanford V/9	0.035	3TC+d4T+LPV/r	PD
4/M/47	161	42000	B3	NOS/II	No	ABVD/4	0.010	FTC+TDV+LPV/r (cycles 1-2)	CR
							1.520	FTC+TDV+RAL (cycles 3-4)	
5/M/45	350	<50	A2	NS/II	No	ABVD/4	1.120	FTC+TDV+RAL	CR
6/F/75	56	<50	C3	LD/II	No	ABVD/6	0.550	ZDV+3TC+ATV/r (cycles 1-2)	CR
							0.880	D4T+3TC+ATV/r (cycles 3-4)	
7/M/50	250	24000	B3	NOS/IV	Yes	ABVD/6	1.115	D4T+3TC+EFV	CR
8/M/44	370	<50	B2	NS/II	No	ABVD/6	0.890	FTC+TDV+EFV	CR
9/M/44	280	45000	C3	NOS/IV	Yes	ABVD/8	1.050	FTC+TDV+EFV	CR
10/M/45	210	124000	B3	NS/III	No	ABVD/4	1.230	D4T+3TC+EFV	CR
11/M/42	540	<50	C3	NOS/II	No	ABVD/4	3.200	TFC+TDV+EFV	CR
12/F/35	86	65000	C3	LD/IV	Yes	ABVD/6	0.320	ZDV+3TC+IDV	PD
13/F/48	2	120000	C3	NS/IV	Yes	ABVD/6	0.430	ZDV+3TC+IDV	PD
14/M/50	60	500000	B3	MC/III	No	ABVD/1	0.010	FTC+TDV+LPV/r	ne
15/M/58	120	12000	B3	MC/II	No	Stanford V/3	2.080	D4T+3TC+NVP	CR
16/F/35	12	150000	C3	LD/IV	Yes	ABVD/1	0.080	D4T+3TC+LPV/r	ne

3TC, lamivudine; ATV/r, atazanavir/ritonavir; BM, bone marrow; CR, complete response; d4T, stavudine; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; HL, Hodgkin's lymphoma; IDV, indinavir; LD, lymphocyte depletion; LPV/r, lopinavir; MC, mixed cellularity; ne: not evaluable due to toxic death; NOS, not specified; NS, nodular sclerosis; NVP, nevirapine; PD, progressive disease; RAL, raltegravir; TDV, tenofovir; ZDV, zidovudine.

^aType of chemotherapy.

Revue rétrospective monocentrique
2002-2009

Lymphomes Hodgkiniens
16 Patients traités par ARV

Nadir neutrophiles

IP/r = $0.22 \pm 0.34 \times 10^6/L$

Vs

Non IP/r = $1.56 \pm 0.75 \times 10^6/L$
(p<0.001)

Utilisation IP indépendamment
associé neutropénies Grade III/IV

Effet imputé à l'inhibition métabolisme CYP3A4 de la
vinblastine par les IP

Des données rassurantes aussi !



- Berretta et al., Curr HIV Res 2010
 - 24 patients traités par FOLFOX4 (5-FU/Oxaliplatine)
 - 16 patients traités par 2 INTI + IP, 8 par 2 INTI + INNTI
 - Profil de sécurité similaire à celui de la population générale
- Banon et al., J Int AIDS Soc. 2014
 - 28 patients traités par Vinca-alcaloïdes (20), Anthracyclines (16), Alkylants (12), Antimétabolites (12), Platines (6) et par trithérapie contenant RAL
 - « Schéma sûr et efficace »
- Loulergue et al., Invest New Drug 2015
 - 12 patients traités par ITK et par trithérapie contenant RAL
 - Pas de toxicité grade IV, pas de réduction de dose, PK adéquate 7 patients/8

Et la pharmacodynamie ?



- **Addition potentielle des effets indésirables :**
 - Ténofovir et Cisplatine/Cytarabine/Méthotrexate/Ipsofosphamide : Toxicité rénale
 - Zidovudine et chimiothérapies aplasiantes
 - Didanosine/Stavudine et Vinca-alcaloïdes : Neuropathies périphériques

Traitement antirétroviral : comment faire?



- Patient ne recevant pas de traitement antirétroviral :
 - Préférer des multithérapies n'interférant pas avec le traitement anticancéreux
 - INTI tous mais Ténofovir!
 - INNTI : Rilpivirine
 - INI : Raltégravir > Dolutégravir
 - Inhibiteurs d'entrée : Maraviroc et T20
 - STR : FTC-TFV-RPV et ABC-3TC-DTG

Traitement antirétroviral : comment faire?



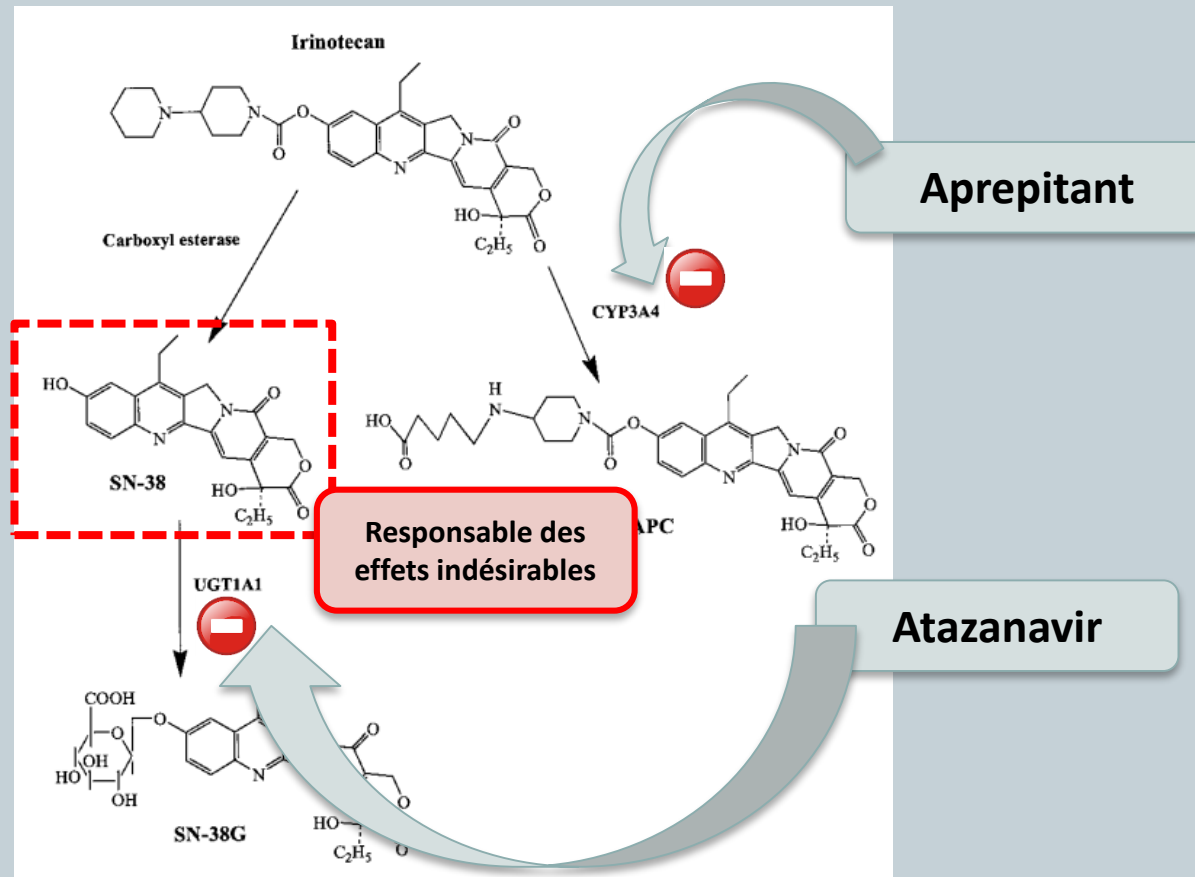
- Patient déjà traité par antirétroviral :
 - 1) Attitude conservatrice
 - 2) Switch intra-classe :
 - ✦ INTI vers traitement sans ténofovir/zidovudine
 - ✦ INNTI vers Rilpivirine
 - ✦ INI vers Raltégravir voire Dolutégravir
 - ✦ IP boostée vers IP déboostée (sous contrôle STP+++)
 - 3) Switch inter-classe :
 - ✦ INTI tous mais Ténofovir!
 - ✦ INNTI : Rilpivirine
 - ✦ INI : Raltégravir > Dolutégravir



Des petits trucs pour la vie de tous les jours...



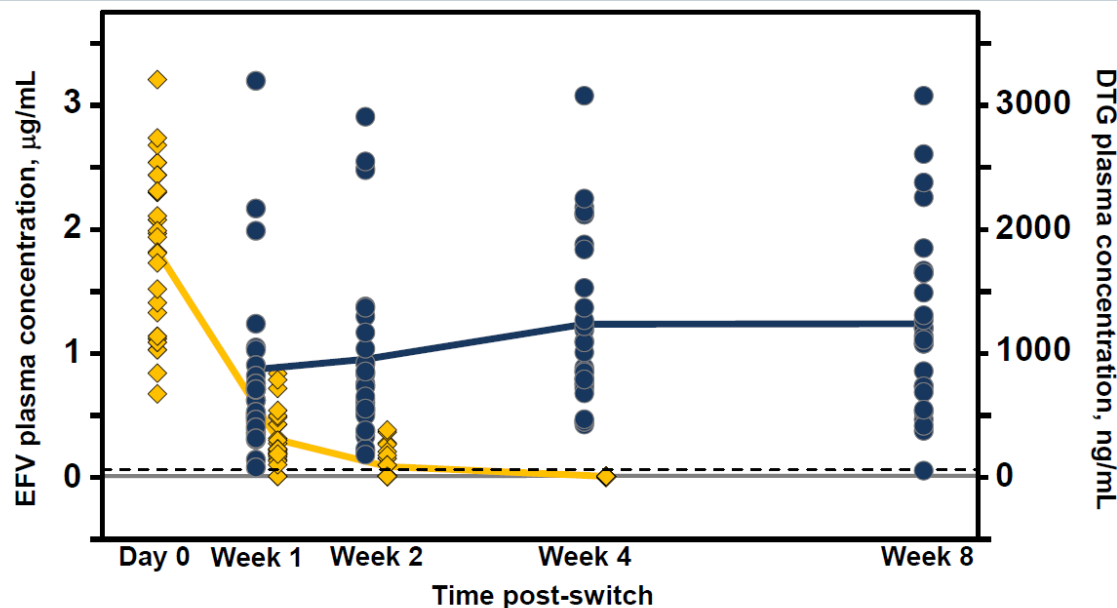
- Parfois ce n'est pas que le traitement antirétroviral



Des petits trucs pour la vie de tous les jours...



- Le traitement antérieur compte !



● DTG individual ◆ EFV individual
— DTG mean — EFV mean
..... DTG IC90 (64 ng/mL) — EFV IC90 (0.01 µg/mL)

de Wet et al. Clin Pharm 2016; Washington, DC. Abstract O_23.

DTG semaine 1 = 643 ± 955 ng/mL

DTG semaine 2 = 697 ± 627 ng/mL

DTG semaine 4 = 1049 ± 710 ng/mL

Risque de sous-exposition avec les anticancéreux substrat du CYP3A4

Des petits trucs pour la vie de tous les jours...



- Deux histoires parallèles :

- Mme H. traitée par Tamoxifène 20 mg/j
- VIH+
- INTI : FTC/TFV
- 3^{ème} agent : DRV/r 800/100mg /j

- Mme I. traitée par Tamoxifène 20 mg/j
- VIH+
- INTI : FTC/TFV
- 3^{ème} agent : DRV/r 600/100mg x 2/j

Succès du traitement

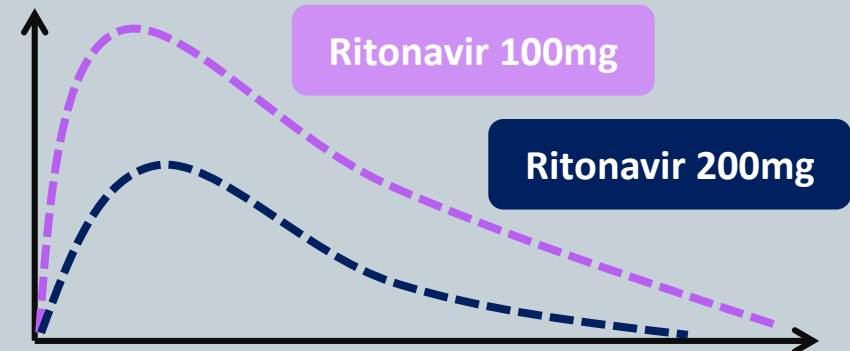
Tamoxifène

CYP2D6

Endoxifène

Inhibition CYP2D6 par
RTV à 200mg+++

Echec du traitement



Encore et toujours le STP!



- Suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux : du classique
- Suivi thérapeutique pharmacologique des anticancéreux
 - Permet d'évaluer l'exposition aux anticancéreux
 - Disponible pour certaines molécules :
 - MTX, ITK, 5-FU, Taxanes, Dérivés platine, Irinotécan...
 - Pas toujours disponibles (centres experts)
 - Et valeurs cibles de références pas toujours disponibles

Perspectives



- Une approche rationnelle du problème :
- Génotypage/Phénotypage des principaux CYP pré-thérapeutique de tous les patients
- Evaluation de l'exposition aux anticancéreux par STP *per* traitement
- Evaluation stricte et exhaustive des effets indésirables au cours du traitement
- Détermination du facteur de risque propre à chaque médicament ARV

Conclusion



- Complexité interactions antirétroviraux-anticancéreux+++
- Peu de documentation...
- Risque toxique lié à l'inhibition enzymatique (IP) avec les substrats (Alkylants, Vinca-alcaloïdes, Taxanes, ITK)
- Risque inefficacité lié à l'induction enzymatique (INNTI) avec les substrats
- Penser aux interactions liées aux autres comédications
- Approche multidisciplinaire+++