

Cas cliniques de patients polymédiqués avec un traitement ARV

Dr Jean-Luc Meynard Service des Maladies Infectieuses, Paris

Dr Cédric Arvieux Service des Maladies Infectieuses , Rennes

Jean-Marie Poirier UF de Suivi Thérapeutique Pharmacologique, Paris

Viroteam, 31/01 & 01/02/19

Monsieur G. 52 ans

- Infection VIH sous traitement ARV (Genvoya depuis 6mois)
- CD4 390 cellules/mm³ , CV < 20 copies/ml
 - Homosexuel, conduites sexuelles à risque. Plusieurs épisodes de syphilis
- Vu en consultation bi annuelle
 - Se plaint depuis plusieurs mois d'impériosité mictionnelle
 - A consulté son médecin traitant qui a fait réalisé 2 dosages de PSA plus echo réno vesico prostatique
 - Psa a 3,9 puis 5,3 ng /ml
 - Echo : grosse prostate d'allure adénomateuse
 - TR normal
 - Son médecin traitant vous interroge sur les interactions entre les ARV et le traitement de l'HBP

Interactions médicamenteuses avec les ARVs

- Tableaux issus des interactions citées sur le site de Liverpool (<https://www.hiv-druginteractions.org>)
- **Interactions supposées** : pas d'études formelles dans la très grande majorité des cas +++
Et...ces interactions n'ont pas forcément de retentissement clinique +++



- Pas d'interaction sauf exception : avec les ARVs référencés actuellement sur ce site et présentant un faible risque interactif : BIC, DTG, MVC, RAL, RPV
- Faible pouvoir interactif de la DOR mais pas encore indexée



- (Interaction théoriquement possible mais sans retentissement clinique potentiel)
- Interaction pouvant impacter la dose à administrer



- CI ou NR : avec les ARVs inhibiteurs : IP/r ou EVG/Cobi
avec les ARVs inducteurs ...mais pratiquement plus prescrits

Antirétroviraux et traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate

	INHIBIREURS 5 ALPHA REDUCTASE		ALPHA BOLOQUANTS non sélectifs		ALPHA BOLOQUANTS sélectifs	
	Dutastéride (Avodart)	Finastéride (Propécia)	Doxazosin (Zoxan)	Terazosin (Dysalfa)	Alfuzosin (Xatral)	Tamsulosin (Josir)
DRV/RTV	↑	(↑)	↑	↑	CI ↑	↑
DRV/Cobi	↑	(↑)	↑	↑	CI ↑	↑
DTG	↔	↔	↔	↔	↔	↔
EVG/Cobi	↑	(↑)	↑	↑	CI ↑	↑
RAL	↔	↔	↔	↔	↔	↔
BIC	↔	↔	↔	↔	↔	↔
EFV	↓	↓	↓	↓	↓	↓
ETR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
NVP	↓	↓	↓	↓	↓	↓
RPV	↔	↔	↔	↔	↔	↔

(<https://www.hiv-druginteractions.org>)

- Alfuzosine et ARVs → EVG/Cobi ou ARV/RTV : CI

Cobicistat vs Ritonavir

- **Cobi** : Interactions pouvant être \neq du RTV
- C'est le cas pour les médicaments :
 - ◆ métabolisés préférentiellement par les CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19
 - ◆ glucurono-conjugués (UGT)
- ⇒ Car sur ces CYP et sur les UGT
 - ◆ Le **RTV** est **inducteur**
 - ◆ Le **Cobi** est **sans action**

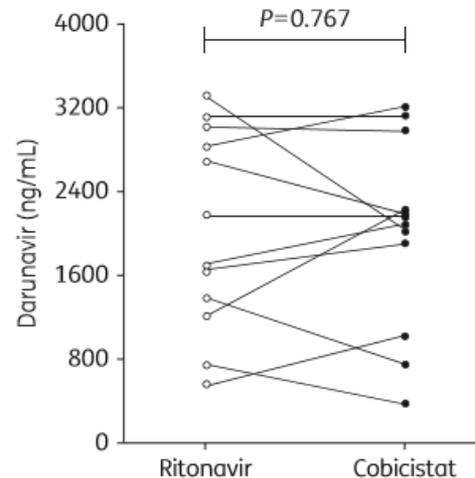
Co-med	DRV/cobi EVG/cobi	DRV/r
Irbesartan (CYP2C9 & UGT1A1)		
Gemfibrozil (UGT2B7)		
Olanzapine (CYP1A3 & UGT1A4)		
Glipizide (CYP2C9)		
Acenocoumarol (CYP2C9 & CYP1A2)		
Methadone (CYP3A4, CYP2B6 & CYP2D6?)		

⇒ Le **switch RTV/Cobi** va entraîner une **modification des concentrations** des médicaments métabolisés préférentiellement par ces enzymes

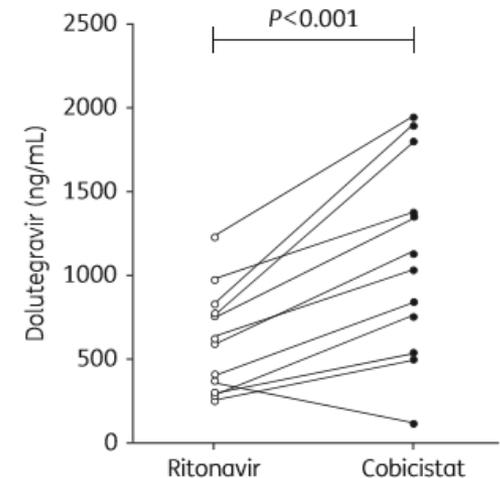
J Antimicrob Chemother 2017; **72**: 1842–1844
doi:10.1093/jac/dkx055
Advance Access publication 3 March 2017

Effects of ritonavir and cobicistat on dolutegravir exposure: when the booster can make the difference

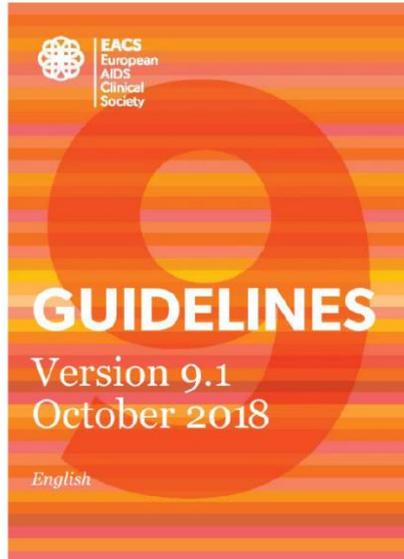
Cristina Gervasoni^{1*}, Agostino Riva¹, Valeria Cozzi²,
Amedeo Capetti³, Giuliano Rizzardini¹,
Emilio Clementi^{3,4} and Dario Cattaneo²



2033±976 ng/mL
→ 1979±940 ng/mL



599±317 ng/mL
→ 1149±605 ng/mL



Recommended regimens (preferred)

- DTG/ABC/3TC
- DTG-TFV/FTC
- BIC/TAF/FTC
- RAL_{qd/bid}-TFV/FTC

Recommended regimens

- RPV/TFV/FTC
- DRV/c(r)/TFV/FTC
- EFV/TDF/FTC(3TC), EFV-TAF/FTC

Alternative

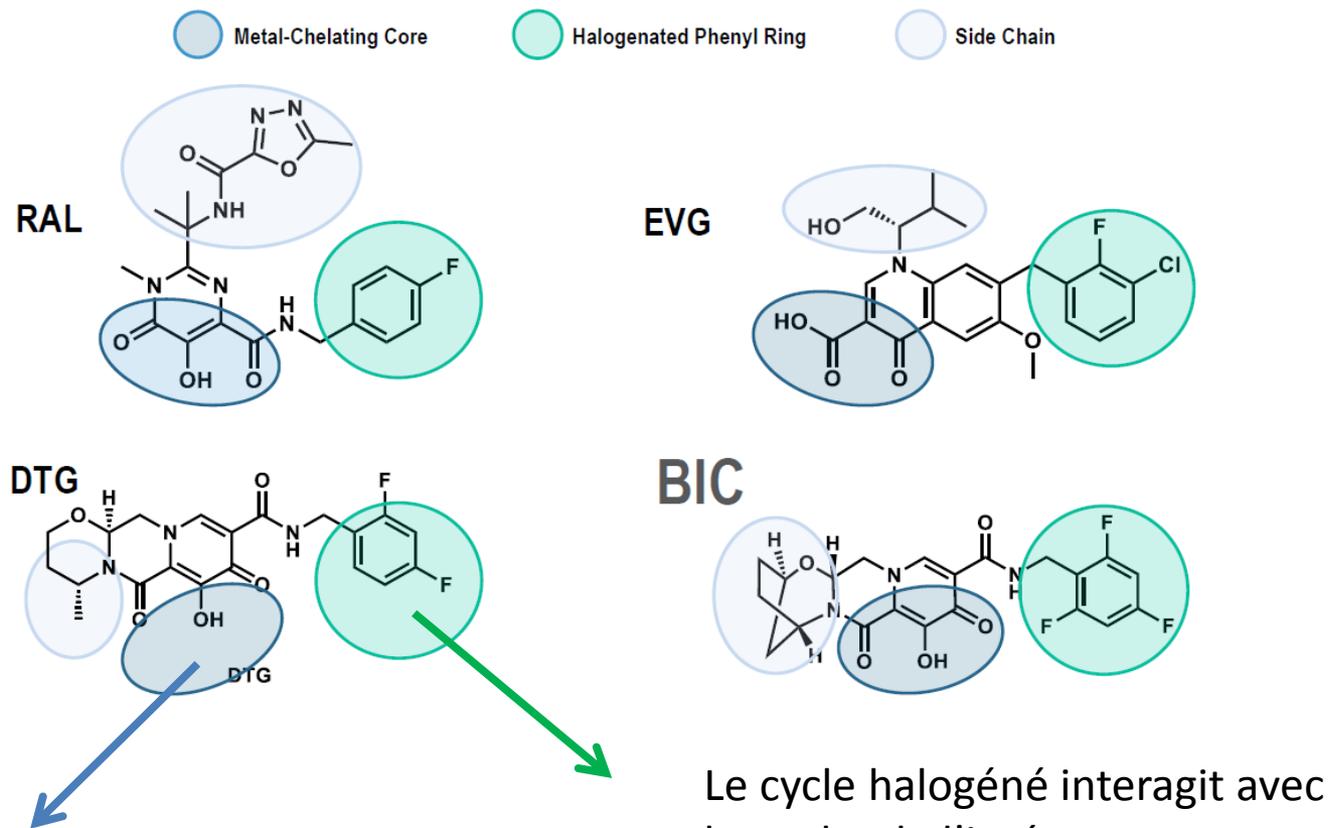
- RAL-ABC/3TC
- EVG/c/TFV/FTC
- ABC/3TC-EFV
- TDF/FTC/EFV
- ABC/3TC-ATV/c(r)
- ABC/3TC-DRV/c(r)
- TFV/FTC-ATV/c(r)

Other

- DTG+3TC
- DRV/r(c)+ RAL BID

- Les INI représentent en 2019 l'option préférentielle de mise sous traitement, hors cas particuliers (grossesse par ex.)

Mode d'action des inhibiteurs d'intégrase



Les atomes d'oxygène se fixent sur des ions Mg^{2+} sur le site catalytique de l'intégrase

Le cycle halogéné interagit avec la poche de l'intégrase

1. Lazerwith SE, et al. ASM 2016. Poster #414. 2. Gallant J, et al. ASM 2016. Poster #415. 3. Tsiang M, et al. ASM 2016. Poster #416. 4. Tsiang M, et al. AAC 2016;60:7086-7097.

- Structures chimiques proches ➔ mode d'action commun
- ➔ certaines interactions médicamenteuses communes

Potentiel interactif des inhibiteurs d'intégrase

RAL

- Le RAL est métabolisé par l'UGT1A1
 - Le RAL n'a pas d'action sur les CYP, les UGT, les transporteurs
- ⇒ Très faible pouvoir interactif du RAL :
- ➔ Pas d'influence pertinente du RAL sur la PK des médicaments associés
 - ➔ Ne subit pas/très peu d'interactions significatives

(RCP Isentress®)

DTG

- Le DTG : métabolisé par l'UGT1A1 +++ (85-92%) et par le CYP3A (8-15%)
 - Le DTG n'a pas d'action sur les CYP, les UGT, les transporteurs SAUF sur Mate-1 et l'OCT2
- inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine et de la metformine

- ⇒ Très faible pouvoir interactif du DTG :
- ➔ Pratiquement pas d'influence du DTG sur la PK des médicaments associés (sauf ceux sécrétés par le rein via Mate-1 ou l'OCT2)
 - ➔ Subit peu d'interactions cliniquement significatives : certaines pouvant être surmontées en administrant 50 mg bid

(RCP Tivicay®)

Potentiel interactif des inhibiteurs d'intégrase

BIC

- Le BIC : métabolisé par l'UGT1A1 (~ 50%) et par le CYP3A (~ 50%)
 - Le BIC n'a pas d'action sur les CYP, les UGT, les transporteurs SAUF faiblement sur Mate-1 et l'OCT2 → inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine ; faible augmentation des concentrations de metformine
- ⇒ Faible pouvoir interactif du BIC :
- ➔ **Pratiquement pas d'influence du BIC sur la PK des médicaments associés**
 - ➔ **Subit peu d'interactions cliniquement significatives (inducteurs enzymatiques)**

(RCP Bictarvy®)

Inhibiteurs d'intégrase et bol alimentaire

% de variation des paramètres pharmacocinétiques vs la prise à jeun

	BIC		DTG		EVG		RAL 400 mg bid		RAL 1200 mg bid	
	Repas léger	Repas gras	Repas léger	Repas gras	Repas léger	Repas gras	Repas léger	Repas gras	Repas léger	Repas gras
ASC		↑ 24%	↑ 33%	↑ 66%	↑ 34%	↑ 87%	↓ 46%	↑ 111%	↓ 42%	↔
Cmax		↑ 13%	↑ 46%	↑ 67%	↑ 22%	↑ 56%	↓ 52%	↑ 96%	↓ 52%	↓ 28%
Cmin			↑ 33%	↑ 73%			↓ 14%	↑ 313%	↓ 16%	↑ 12%

Repas léger = 300-400 kcal ; repas gras = 800 kcal environ

- **BIC** : pas d'effet significatif du bol alimentaire sur sa PK
- **DTG** : majoration de sa Cmin de 33 à 73% selon la richesse du repas Mais QI = 12 en moyenne à jeun
 - ➔ patient naïf de Tt ou naïf d'INI : indépendamment des repas
 - ➔ patient résistant aux INI de 1^{ère} génération : de préférence au cours d'un repas (à 50 mg bid) notamment si Q148
- **EVG** : doit être pris avec de la nourriture pour augmenter ses concentrations, indépendamment de la richesse des repas
- **RAL** : indépendamment des repas malgré l'influence d'un bol alimentaire calorique sur sa PK (400 mg bid)
 - ➔ Attention aux habitudes alimentaires lors d'un switch 400 mg bid pour 1200 mg qd

	RAL		DTG	EVG	BIC
	400 mg bid	1200 mg qd	50 mg qd	150/150 mg qd	50 mg qd
Patients naïfs ou sensibles à la classe	Repas optionnel mieux si repas gras	Repas optionnel mieux à jeun	Repas optionnel mieux si repas gras	Repas obligatoire même si peu calorique	Pas d'influence
Patients résistants aux INI de 1 ^{ère} génération	NON	NON	50 mg bid + Repas surtout si Q148	NON	NON actuellement

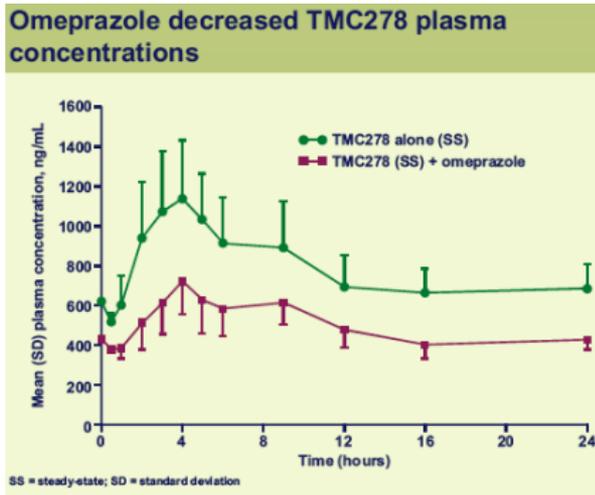
Inhibiteurs d'intégrase et antiacides/cations organiques

INI	Antiacides		Ions		Compléments vitaminés
	IPP	Al/Mg	Ca	Fe	
BIC	Oui	Sans repas : BIC 2h avant Avec repas : BIC 2h après	Sans repas : BIC en même temps Avec repas : BIC en même temps	Sans repas : BIC 2h avant Avec repas : BIC en même temps	?
DTG	Oui	DTG : 2h avant DTG : 6h après	DTG : 2h avant DTG : 6h après	DTG : 2h avant DTG : 6h après	DTG : 2h avant DTG : 6h après
EVG	Oui	EVG : 4h avant EVG : 4h après	?	?	EVG : 4h avant EVG : 4h après
RAL	Oui	RAL 400 mg bid : non recommandé RAL 1200 mg qd : non recommandé	RAL 400 mg bid : Oui RAL 1200 mg qd : non recommandé	?	?

(RCP Bictarvy®, Genvoya®, Isentress®, Tivicay®)

La Rilpivirine

- RPV : à prendre au cours d'un repas \Rightarrow ASC RPV $\uparrow \approx 40\%$ avec un repas normal ou très calorique
- ◆ DTG/RPV et bol alimentaire $\Rightarrow \uparrow$ concentrations des 2 ARVs
- RPV : absorption sensible au pH gastrique



(Crauwels HM et al., Glasgow 2008)

20 mg qd d'OMP en même temps que la RPV

- ASC RPV $\downarrow 40\%$ et Cmin RPV $\downarrow 33\%$
- \Rightarrow RPV et IPPs CI
- \Rightarrow Pas d'étude sur des prises décalées

Famotidine + RPV

- Fam 12h avant RPV \Rightarrow ASC RPV $\downarrow 9\%$
 - Fam 4h après RPV \Rightarrow ASC RPV $\uparrow 13\%$
 - Fam 2h avant RPV \Rightarrow ASC RPV $\downarrow 76\%$
- (RCP, Edurant®)

- ◆ DTG/RPV : IPPs \Rightarrow CI

: Anti-H2 (en 1prise/j) \Rightarrow au minimum 4 heures après ou 12 heures avant la prise de Juluca®

: Autres antiacides (Al/Mg) \Rightarrow au minimum 4 heures après ou 6 heures avant la prise de Juluca®

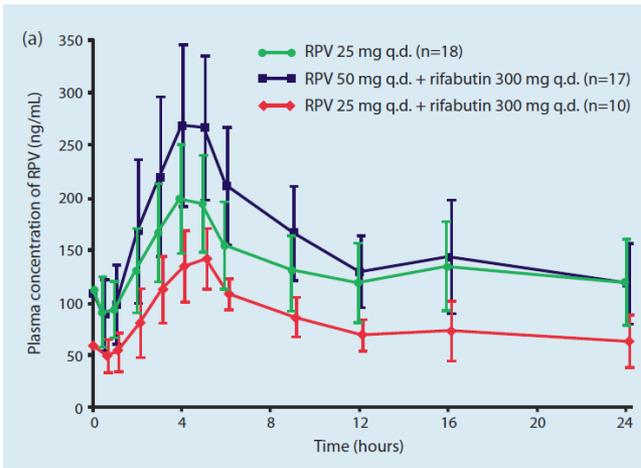
(RCP, Juluca®)

La Rilpivirine

- RPV : est métabolisée essentiellement par le CYP3A4

⇒ Peut subir des interactions par des inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4

- ◆ RPV + DRV/r qd → ASC RPV ↑ 130% et Cmin RPV ↑ 178%
- ◆ RPV + Rifampicine → ASC RPV ↓ 80% et Cmin RPV ↓ 89% ⇒ CI
- ◆ RPV + Rifabutine → ASC RPV ↓ 42% et Cmin RPV ↓ 48% ⇒ 50 mg qd



(RCP, Edurant®)

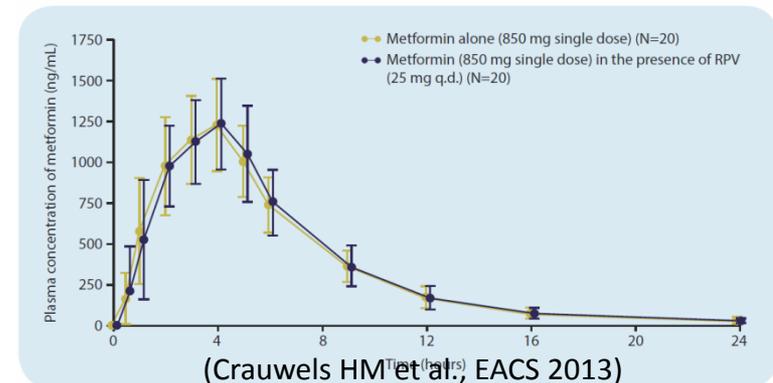
- ◆ DTG/RPV + Rifabutine ⇒ 1 cp Juluca® + 1 cp Edurant®
- ◆ DTG/RPV + Rifampicine ⇒ CI (RCP, Juluca®)

(Crauwels HM et al., IAS 2013)

- RPV : pratiquement pas d'action sur les transporteurs au niveau intestinal (P-gp) ou rénal (OCT1-2, Mate-1,2)

⇒ La RPV ne provoque pratiquement d'interactions médicamenteuses mais en subit un certain nombre

⇒ Potentiel interactif : DTG/RPV > DTG

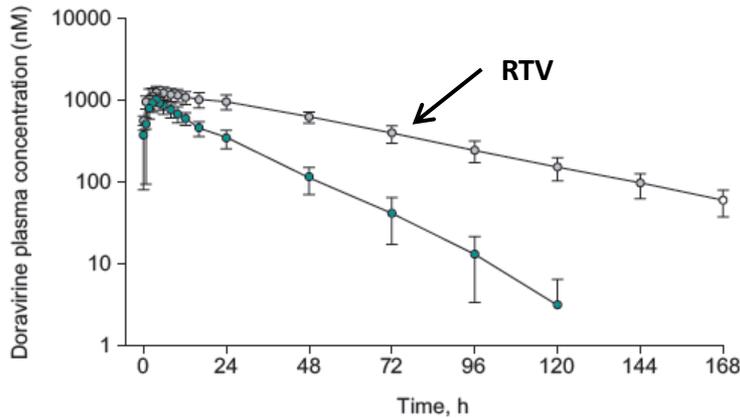


(Crauwels HM et al., EACS 2013)

La Doravirine

- DOR : est métabolisée par le CYP3A4 et est un substrat de la P-gp
- ➔ Peut subir des interactions par des inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4/P-gp

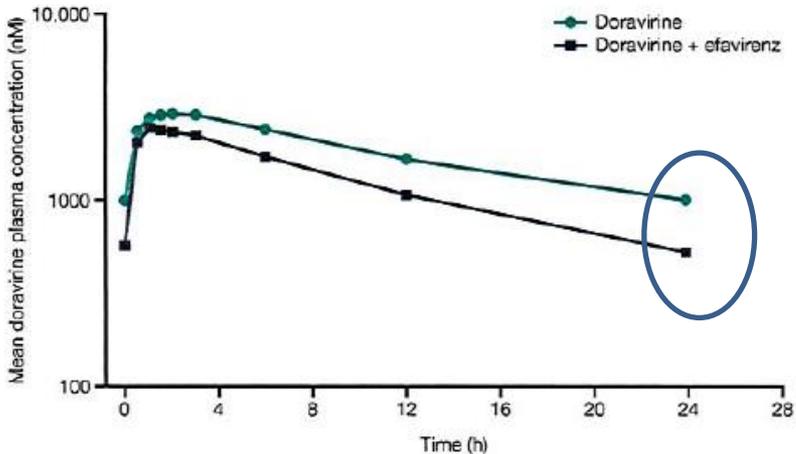
50 mg DOR (dose unique) + 100 mg bid RTV durant 14 jours \Rightarrow Cmin DOR x 2,9



Parameter	Doravirine alone (N=8)	Doravirine + ritonavir (N=8)	Doravirine + ritonavir/ doravirine alone
	GM (95% CI)	GM (95% CI)	GMR (90% CI)
AUC _{0-∞} (μM·h) [†]	20.8 (17.5, 24.6)	73.5 (62.0, 87.1)	3.54 (3.04, 4.11)
C _{max} (nM) [†]	963 (825, 1120)	1260 (1080, 1470)	1.31 (1.17, 1.46)
C ₂₄ (nM) [†]	322 (266, 390)	935 (772, 1130)	2.91 (2.33, 3.62)
T _{max} (h) [‡]	3.50 (2.00, 5.00)	5.00 (1.00, 16.00)	
t _{1/2} (h) [§]	13.97 (10.59)	35.16 (12.27)	

(Khalilieh SG et al., CROI 2017)

100 mg DOR qd 14 j après l'arrêt de l'EFV



C24h DOR
↓ 50%

(Yee K L et al., IWCPHIVHT 2015)

La Doravirine

● DOR + Al/Mg ↔

● DOR + IPP ↔

Doravirine PK: Single Dose of Doravirine With or Without Single Dose of Aluminum/ Magnesium-Containing Antacid Suspension^a

Figure 2. Doravirine Mean (±SD) Concentration–Time Profiles. A. Linear Scale. B. Log-Linear Scale.

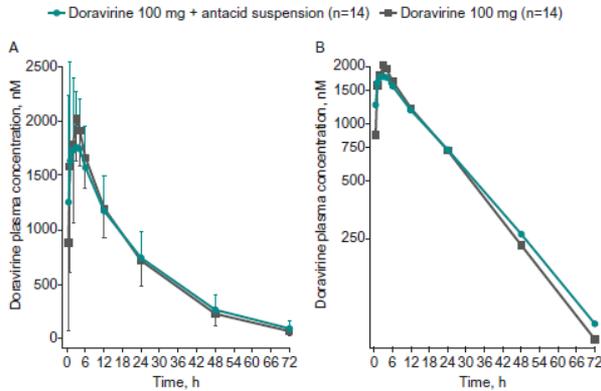
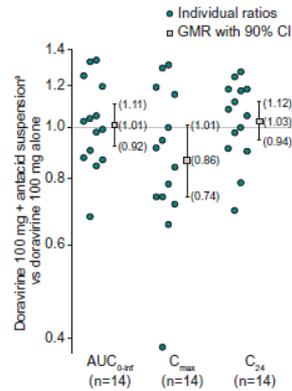


Figure 3. Individual Ratios, GMR and 90% CI for Doravirine PK.



Doravirine PK: Single Dose of Doravirine With or Without Multiple QD Doses of Pantoprazole^a

Figure 4. Doravirine Mean (±SD) Concentration–Time Profiles. A. Linear Scale. B. Log-Linear Scale.

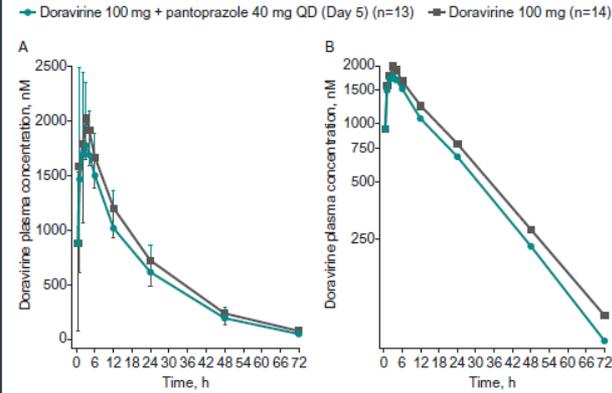
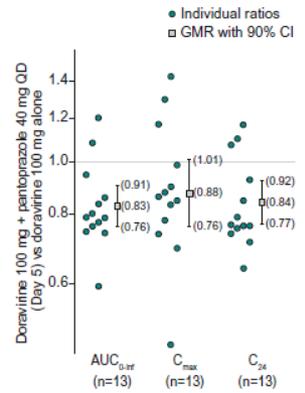


Figure 5. Individual Ratios, GMR and 90% CI for Doravirine PK.



(Khalilieh SG et al., IAS 2017)

Co-administration of Doravirine with Metformin Does Not Have a Clinically Meaningful Effect on Metformin Pharmacokinetics

R. I. Sanchez¹, S. Khalilieh¹, K. L. Yee¹, D. Harris¹, L. Fan¹, M. Martell², R. Pop², H. Jordan², M. Iwamoto¹

¹Merck & Co., Inc., ²Pharma Medica Research Inc.

Results Following coadministration of metformin with doravirine, the geometric mean ratios (GMR) (90% confidence intervals) [metformin+doravirine/metformin] for metformin AUC_{0-∞} and C_{max} were 0.94 (0.88, 1.00) and 0.94 (0.86, 1.03), respectively

➔ DOR : pas d'action sur les transporteurs rénaux de médicaments

Cancer prostate et VIH

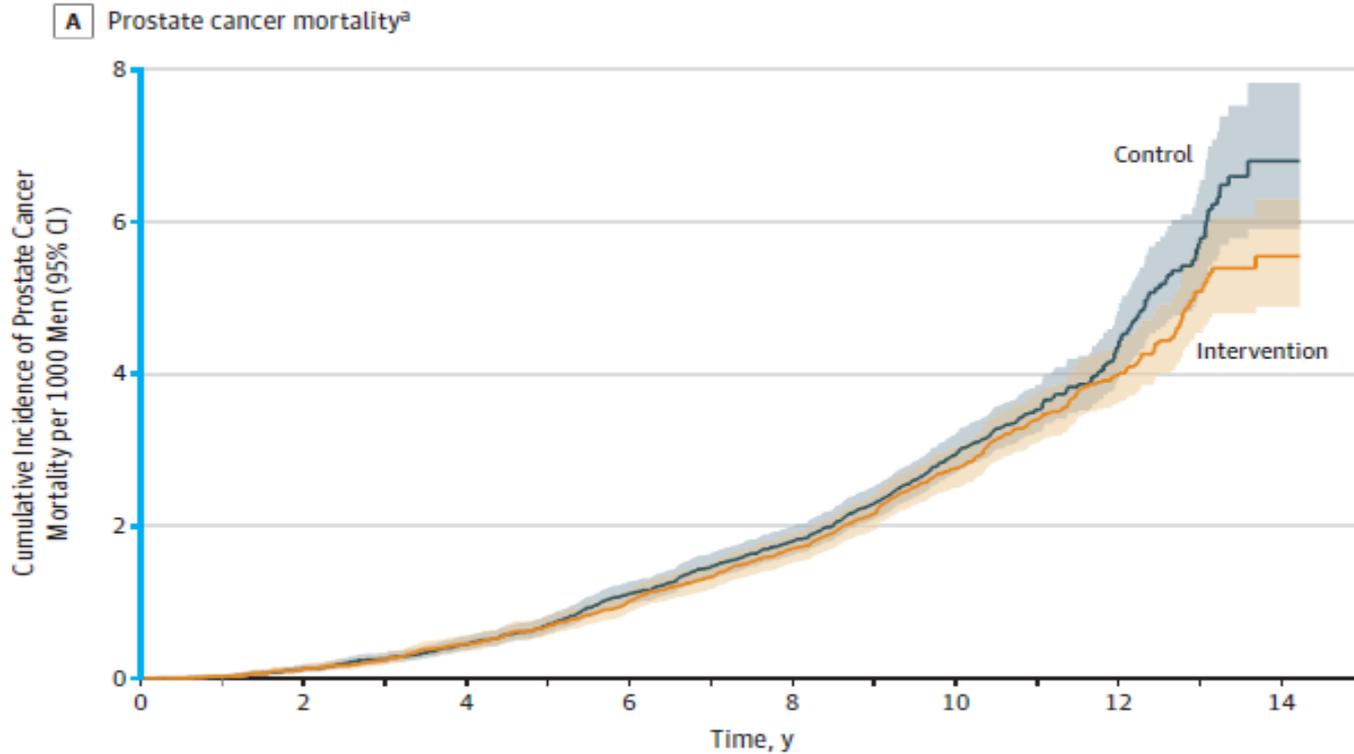
- Diminution du risque par rapport a la population générale (20 à 50 %)
 - testostérone ?
 - Effet protecteur des arv en particulier IP ?

Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality The CAP Randomized Clinical Trial

Table 1. Baseline Individual and Primary Care Practice Level Characteristics^a

Characteristics	Intervention Group	Control Group
Individual		
No. of men	189 386	219 439
Age, median (IQR), y	58.5 (54.3-63.5)	58.6 (54.3-63.5)
Index of Multiple Deprivation, median (IQR) ^b		
England	17.5 (10.1-33.2)	16.9 (9.8-32.4)
Wales	17.6 (9.2-29.5)	13.7 (7.1-29.0)
Live in urban area, No. (%)	163 751 (86)	189 707 (86)
Primary Care Practice		
No. of practices	271	302
No. of individuals per practice, median (IQR)	6300 (4150-9107)	6300 (3793-9000)
Located in urban area, No. (%)	244 (90)	267 (88)
Multiple partners within practice, No. (%)	242 (89)	267 (88)
Quality and Outcomes Framework ^c		
No. of practices in England	224	266
Percentage of total points achieved, median (IQR) ^d	98.9 (97.4-99.6)	99.0 (97.4-99.7)
Index of Multiple Deprivation ^b		
No. of practices in England	231	271
Median (IQR)	21.8 (12.7-44.1)	23.6 (13.3-46.7)
No. of practices in Wales	40	31
Median (IQR)	18.8 (11.9-22.9)	20.1 (7.6-34.5)
Prevalence across practices, mean (SD), % ^e		
All types of cancer	0.6 (0.3)	0.5 (0.2)
Diabetes	3.6 (1.0)	3.7 (1.0)
Obesity	8.0 (2.8)	7.8 (2.8)
Coronary heart disease	4.1 (1.4)	3.9 (1.3)

Figure 2. Cumulative Incidence of Prostate Cancer Detection and Mortality in the Single Prostate-Specific Antigen Testing Intervention Group vs Standard Practice (Control)



No. at risk									
Intervention	189386	184370	178777	172702	165313	95089	38003	1649	
Control	219439	213705	207112	199382	190408	107186	23811	1816	
No. of events									
Intervention		23	60	98	118	136	81	33	0
Control		27	68	135	134	170	75	38	0

Monsieur G. 52 ans

Le reste du bilan biologique retrouve une hypercholestérolémie

ARV	TDF+DRV/r	LPV/r	Eviplera	Genvoya
CT	5,21	5,42	5,35	7,39
HDL C	0,96	1,24	1,05	1,18
LDL C	3,44	3,25	3,82	5,19
TG	1,78	2,03	1,07	1,93

Monsieur G. 52 ans

- Vous lui conseillez les règles hygiéno diététiques + activité physique
- Vous vous interroger cependant soit sur un switch de tt arv soit sur introduction d'un traitement hypocholestérolémiant et ses interactions avec les ARV

Antirétroviraux et Statines

	STATINES				
	Atorvastatine (Tahor)	Fluvastatine (Fractal)	Pravastatine (Elisor)	Rosuvastatine (Crestor)	Simvastatine (Zocor)
DRV/RTV	↑, faible dose	↔	↑, faible dose	(↑, faible dose)	↑ CI
DRV/Cobi	↑, faible dose	(↑, faible dose)	↑, faible dose	↑, faible dose	↑ CI
DTG	↔	↔	↔	↔	↔
EVG/Cobi	↑, faible dose	(↑, ↔ dose)	(↑, ↔ dose)	(↑, ↔ dose)	↑ CI
RAL	↔	↔	↔	↔	↔
BIC	↔	↔	↔	↔	↔
EFV	(↓, dose à ↑ ?)	(↑, ↔ dose)	(↓, ↔ dose)	↔	(↓, dose à ↑ ?)
ETR	(↓, dose à ↑ ?)	(↑, dose à ↓ ?)	↔	↔	(↓, dose à ↑ ?)
NVP	(↓, dose à ↑ ?)	↔	↔	↔	(↓, dose à ↑ ?)
RPV	↔	↔	↔	↔	↔

(<https://www.hiv-druginteractions.org>)

- Statines + ARVs → Rosuvastatine à privilégier ?
→ Simvastatine CI avec ARV inhibiteur

RECO LIPIDES VIH

- ***Risque cardiovasculaire et paramètres lipidiques***
 - Les maladies cardio-vasculaires sont responsables de 10% des décès chez les PVVIH en France (Certains ARV contribuent probablement au risque cardio-vasculaire, mais des données récentes suggèrent que leur rôle est marginal dans ce risque, en 2016, d'autant que les principales associations prescrites ne contiennent plus les ARV les plus incriminés)

Risque cardiovasculaire et paramètres lipidiques

- 1) entre 1996 et 2011 a montré que le risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde (IDM) chez les PVVIH par rapport à la population générale a significativement diminué sur cette période, pour devenir équivalent à celui de la population générale sur la dernière période de l'étude (RR 1,0 ; IC95% 0,7-1,4 pour les années 2010-2011)
- 2) L'analyse des IDM rapportés dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH-ANRS CO4) montre que le sur-risque chez les PVVIH par rapport à la population générale a diminué sur la période 2000-2009. Chez les PVVIH en succès immuno-virologique depuis au moins 2 ans, le risque est équivalent à celui de la population générale)
- 3) une étude de la cohorte Danoise (Danish HIV cohort) ayant porté sur 3251 PVVIH ne retrouve pas de sur-risque d'IDM chez les PVVIH non-fumeurs par rapport à la population générale et estime que la part du risque d'IDM attribuable au tabagisme, passé ou présent, est de 72% chez les PVVIH vs. 24% dans la population générale (111).
- 4) Des données récentes issues de la cohorte D:A:D ont apporté des arguments en faveur d'une augmentation du risque cardiovasculaire avec le darunavir/r (Ryom L, CROI 2017, Abs. 128LB).

- Les principales données relatives à l'impact sur le risque cardio-vasculaire des modifications du traitement ARV chez les patients en succès virologique portent sur les paramètres lipidiques :
 - L'essai SWIFT a démontré la non-infériorité du remplacement d'abacavir/lamivudine par ténofovirDF/emtricitabine en termes d'efficacité virologique, avec une amélioration des paramètres lipidiques
 - L'essai SPIRIT a montré que le remplacement de l'IP/r par la rilpivirine permet le maintien du succès virologique et améliore les paramètres lipidiques
 - L'essai ETRASWITCH a montré, chez 43 patients en succès virologique sous un traitement par 2 INTI + 1 IP/r, que le remplacement de l'IP/r par l'étravirine permet de maintenir l'efficacité virologique et d'améliorer les paramètres lipidiques (113).
 - L'essai SPIRAL a montré que le remplacement de l'IP/r par le raltégravir, en situation de succès virologique, s'accompagne d'une amélioration significative des paramètres lipidiques tout en maintenant le succès virologique (114;115).
 - Dans une étude menée chez 39 femmes lipohypertrophiques, le remplacement de l'IP/r par du raltégravir se soldait par une diminution du cholestérol total et du LDL .
 - Dans l'essai STRATEGY-PI, l'introduction d'EVG/c/FTC/TDF a été associée à une baisse significative des triglycérides à S48 (-0,18 mmol/l) comparativement au maintien du traitement avec IP/r, mais il n'a pas été observé de modification significative du HDL-cholestérol (14)

- ***Le groupe d'experts recommande que la prise en charge du risque cardio-vasculaire s'effectue en 3 étapes***
 - 1) arrêt du tabac – optimisation diététique – incitation à l'exercice***
 - 2) en cas de dyslipidémie, modification du traitement antirétroviral, en considérant les options suivantes :***
 - ***remplacement de l'IP/r ou de l'éfavirenz par un INNTI moins délétère sur les lipides (névirapine, étravirine, rilpivirine), en l'absence d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant un INNTI [BI]***
 - ***remplacement de l'IP/r ou de l'éfavirenz par le raltégravir[BI],***
 - 3) introduction d'un traitement hypolipémiant si les 2 premières étapes n'ont pas permis d'atteindre l'objectif, en appliquant les recommandations définies pour la population générale, qui intègrent l'existence d'autres facteurs de risque [AI].***

Mr Q Fr 51 ans

- Coinfecté VIH VHB depuis 2002
- Diabète , Dyslipidémie, HTA
- suivi auparavant ds un autre centre
 - Dernier traitement ARV : Truvada + Reyataz/r
 - Trouve qu il a beaucoup de médicaments ET EST PARFOIS SUBICTERIQUE
 - PAS DE NOTION D ECHEC
 - VOICI SON ORDONNANCE

ORDONNANCE

- insuline lispro [HUMALOG 200UI/ML KWIKPEN 3ML] 40 UI le matin, 40 le midi, 40 le soir, tous les jours, pendant 30j , voie sous-cutanée
- **LEVEMIR FLEXPEN STYLO3ML [insuline détémir]** 80 UI le soir, tous les jours, pendant 30j , voie sous-cutanée
- **APROVEL 300MG CPR PELL [irbésartan]**1 cp le matin, tous les jours, pendant 30j
- **CRESTOR 10MG CPR [rosuvastatine calcique]** 1 cp à 18h00, tous les jours, pendant 30j
- **GLUCOPHAGE 1000MG CPR [metformine chlorhydrate]** 1 cp à 08h00, 1 à 12h00, 1 à 18h00, tous les jours, pendant 30j
- **KARDEGIC 75MG PDR SACH [lysine acétylsalicylate]**1 sach à 08h00, tous les jours, pendant 30j
- **ZELITREX 500MG CPR [valaciclovir chlorhydrate]**1 cp à 08h00, tous les jours, pendant 30j

Mr Q F

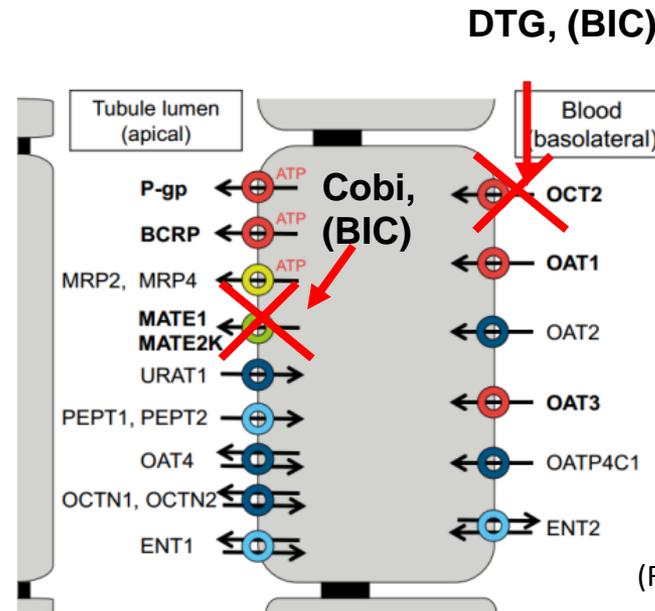
- Lors de la consultation modification du tt arv par Truvada + isentress en raison des contraintes
 - Vhb
 - Interactions
 - Haut risque cardio vasculaire

QUELLES INTERACTIONS

- Anti diabétique Oraux et ARV ?

Inhibiteurs d'intégrase et Metformine

- La Metformine (Met) est un antidiabétique oral éliminé sous forme inchangée dans les urines par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire
- La Metformine pénètre dans la cellule tubulaire grâce au transporteur d'influx OCT2 Et est éliminée de la cellule tubulaire grâce au transporteur d'efflux Mate 1



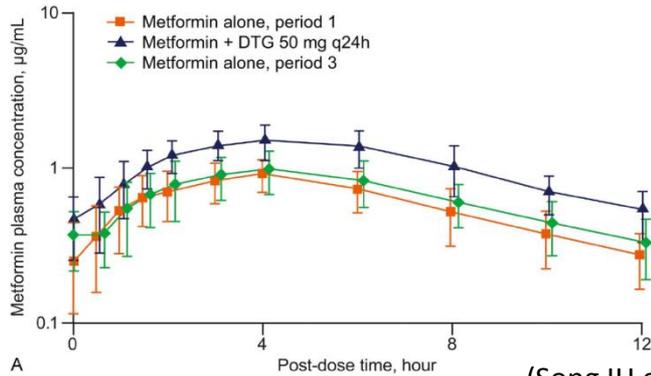
(Rengelshausen J, AGAH Annual Meeting 2014)

Association Met et Inhibiteurs de l'OCT2 ou de Mate-1

- ➔ ↓ du captage tubulaire de la Met
- ➔ ↓ de son élimination urinaire
- ➔ ↑ de ses concentrations plasmatiques
- ➔ ↑ de sa toxicité

Dolutégravir et Metformine

- Sujets sains
- 2 périodes : Période 1 = 500 mg bid Met pendant 5 jours
Période 2 = 500 mg bid Met + DTG (qd ou bid) pendant 7 jours



(Song IH et al., JAIDS 2016)

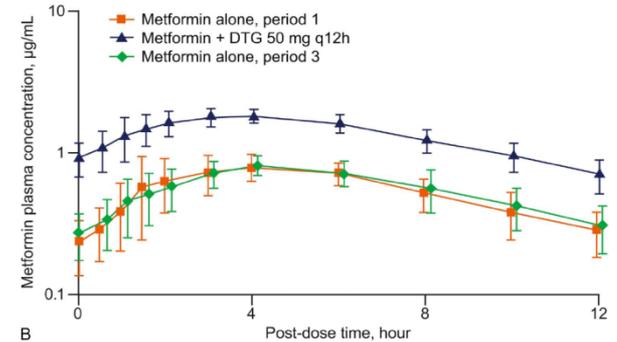


TABLE 1. Summary of Metformin PK Parameters

PK Parameter	Cohort 1 (Dolutegravir 50 mg q24h)			GLS Mean Ratio (90% CI)
	Geometric Mean (CV%)			
	Period 1 Metformin Alone (n = 15)	Period 2 Metformin Plus Dolutegravir (n = 14)	Period 3 Metformin Alone (n = 14)	
AUC(0-τ), µg·h/mL	6.82 (26.5)	12.2 (23.1)	7.55 (28.1)	1.79 (1.65 to 1.93)
Cmax, µg/mL	0.932 (26.2)	1.55 (22.6)	0.979 (31.1)	1.66 (1.53 to 1.81)
tmax, h*	4.00 (1.00, 6.00)	4.00 (1.00, 6.03)	4.00 (1.00, 6.00)	—
CL/F, L/h	73.3 (26.5)	40.9 (23.1)	66.2 (28.1)	0.559 (0.518 to 0.604)
t(1/2), h	3.97 (18.2)	4.33 (24.0)	4.60 (35.8)	1.09 (0.954 to 1.24)

PK Parameter	Cohort 2 (Dolutegravir 50 mg q12h)			GLS Mean Ratio (90% CI)
	Geometric Mean (CV%)			
	Period 1 Metformin Alone (n = 15)	Period 2 Metformin Plus Dolutegravir (n = 14)	Period 3 Metformin Alone (n = 13)	
AUC(0-τ), µg·h/mL	6.49 (16.0)	15.9 (15.9)	6.69 (16.4)	2.45 (2.25 to 2.66)
Cmax, µg/mL	0.875 (24.3)	1.85 (13.1)	0.872 (14.8)	2.11 (1.91 to 2.33)
tmax, h*	4.00 (1.50, 8.00)	4.00 (1.00, 6.00)	4.00 (2.00, 8.00)	—
CL/F, L/h	77.2 (16.6)†	31.4 (15.9)	74.8 (16.4)	0.409 (0.375 to 0.447)
t(1/2), h	4.27 (26.5)†	4.89 (19.6)	4.48 (24.3)†	1.114 (1.00 to 1.29)

➔ DTG + Metformine

➤ Effet inhibiteur concentration dépendant : ASC Met ↑ 79% à 50 mg qd et ↑ 145% à 50 mg bid

Dolutégravir et Metformine : données vie réelle

[Int J STD AIDS](#). 2017 Jan 1;956462417695995. doi: 10.1177/0956462417695995. [Epub ahead of print]

Evaluation of the concurrent use of dolutegravir and metformin in human immunodeficiency virus-infected patients.

[Masich A](#)¹, [Badowski ME](#)^{2,3}, [Liedtke MD](#)⁴, [Fulco PP](#)⁵.

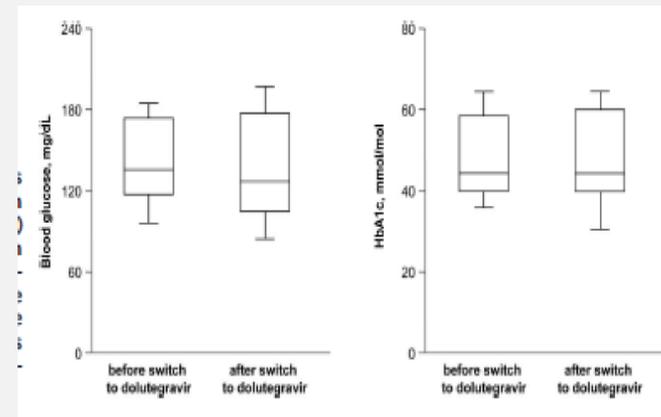
- 7/19 : Metformine > 1000 mg / jour
- ⇒ 13/19 ↑ créat, 3/19 troubles digestifs et 5/19 hypoglycémie
- ⇒ 2/19 réduction de la dose de Met, 2/19 arrêt de la Met
- ⇒ 0/19 cas d'acidose lactique

DTG & METFORMIN USE IN A REAL LIFE COHORT

GERVASONI C ET AL, JAIDS 2017; 75: E24-26

- Retrospective analysis of glycemic control in a clinical cohort of 15 HIV patients
- Type II DM > 1 yr; metformin \geq 12 mon; started on DTG for \geq 6 months
- 92% Caucasians, 92% male, mean age = 59 yr, all received DTG 50mg once daily

- All pts maintained on same metformin doses
- No change in glycemic control after adding DTG to metformin therapy
- No AE to metformin reported
- There is no known PK/PD relationship with metformin and glycemic control
- Other drugs known to have DDI with metformin– considered to be “not clinically relevant”



Dolutégravir et Metformine

Recommandation

- Patient déjà sous DTG

- ⇒ Commencer par une faible dose de Met et augmentation graduelle

- Patient déjà sous Met

- ⇒ Une baisse de la posologie de Met peut être nécessaire

(Zong J et al., HIV Drug Therapy Glasgow 2014)

➔ DTG + Metformine

- Association prudente chez les patients présentant une IR modérée en raison d'un risque accru d'acidose lactique

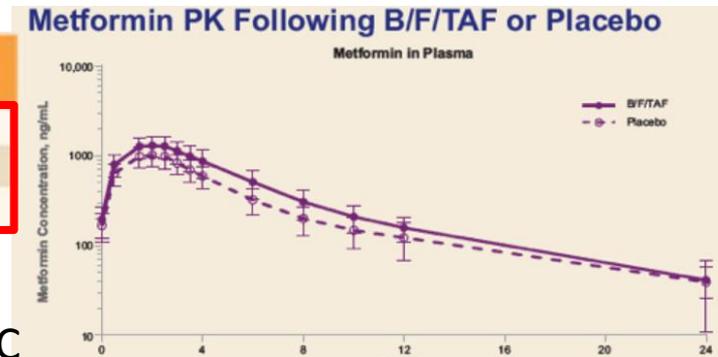
- Posologie de la metformine à ↓ éventuellement

Bictégravir et Metformine

● In Vitro le Bictégravir (BIC) est un inhibiteur de l'OCT2 et de MATE1 et peut donc altérer l'élimination urinaire de la Met

- 32 sujets sains randomisés (1:1)
 - ◆ B/F/TAF (50/200/25 mg qd) ou un placebo qd durant 9 jours
 - ◆ de la Met à la posologie de 500 mg bid durant 3 jours
 - données PK de la Met à J9 et J21
 - données PD (test de tolérance au glucose) à J5-J9 et à J17-J21

PK Parameter Mean (%CV)	B/F/TAF N=32	Placebo n=30	% GLSM Ratio (90% CI)
AUC _T , h·ng/mL	7180 (27.3)	5180 (24.8)	139 (131, 148)
C _{max} , ng/mL	1353 (27.1)	1059 (25.4)	128 (121, 136)
C _T , ng/mL	158 (30.1)	122.5 (44.5)	136 (121, 153)



(Zhang H et al., Antivir PK 2017)

- C_{min} et ASC de la Met ↑ de 36 et 39% en présence de BIC
- ➔ Pour comparaison ASC Met ↑ 79% en présence de 50 mg de DTG

➔ BIC + Metformine

- ▶ Association pouvant être faite sans restriction vis-à-vis de la posologie de la Metformine
- ... au moins chez les patients non IR

Antirétroviraux et Antidiabétiques oraux

	BIGUANIDES	INHIBITEURS DE LA DI-PEPTIDYLPEPTIDASE-4		GLINIDES	SULFONYLUREES	
	Metformine (Glucophage)	1. Saxagliptine (Onglyza) 2. Sitagliptine (Januvia)	Vildagliptine (Galvus)	Répaglinide (Novonorm)	Glipizide (Glibenese) Gliclazide (Diamicron) Glimepiride (Alarel)	Glibenclamide (Daonil)
DRV/RTV	↔	1 ↑, (2↑)	↔	↑	↓	↑
DRV/Cobi	↑	1 ↑, (2↑)	↔	↑	↔	↑
DTG	↑, dose à ↓	1 ↔, 2 ↔	↔	↔	↔	↔
EVG/Cobi	↑	1 ↑, (2↑)	↔	↑	↓	↑
RAL	↔	1 ↔, 2 ↔	↔	↔	↔	↔
BIC	↑	1 ↔, 2 ↔	↔	↔	↔	↔
EFV	↔	1 ↓, 2 ↓	↔	?	↑	↓
ETR	↔	1 ↓, 2 ↓	↔	↓	↑	↓
NVP	↔	1 ↓, 2 ↓	↔	↓	↔	↓
RPV	↔	1 ↔, 2 ↔	↔	↔	↔	↔

(<https://www.hiv-druginteractions.org>)

- **Metformine** → ↔ dose avec le BIC même en cas d'IR ?
 - ↓ dose possible avec le DTG à 50 mg qd
 - administrer la metformine avec le DTG à 50 mg bid ?
 - ↓ dose possible avec l'EVG/Cobi
- **Sulfonylurées (à part Glibenclamide)** : ↓ conc. en présence de DRV/r et EVG/Cobi

ARV et diabète ou résistance à l'insuline

- Parmi les mesures à prendre en cas de survenue d'un diabète
 - une modification du traitement antirétroviral doit être discutée.
 - Néanmoins, il n'existe pas d'étude ayant démontré le bénéfice d'un changement de traitement antirétroviral dans ce contexte.

ARV et diabète ou résistance à l'insuline

- Les IP/r sont souvent associés à une augmentation globale de la glycémie et de l'index de résistance à l'insuline même s'il n'a pas été retrouvé *in vitro* d'impact sur la résistance à l'insuline pour l'atazanavir et le darunavir chez l'adulte non infecté par le VIH .
- Le darunavir/r semble être l'IP ayant le moins d'impact métabolique, en particulier sur la résistance à l'insuline .
- Plusieurs études anciennes ont montré le profil plutôt favorable de la névirapine sur le métabolisme lipidique et la résistance à l'insuline . L'efavirenz aurait un profil plus défavorable , et il n'existe pas de données sur l'évolution de la tolérance glucidique avec l'étravirine ou la rilpivirine. Les études réalisées chez les patients naïfs n'ont pas détecté de signal.
- Dans une étude portant sur 39 patients lourdement prétraités, la mise en place de traitements épargnant la classe des INTI et certains IP (associant raltégravir, étravirine, maraviroc ou darunavir/ritonavir), était associée à une augmentation de la glycémie et une diminution de la production d'insuline sur 3 ans de suivi. Ces résultats, bien que limités, suggèrent que la mise en place d'un traitement d'épargne des INTI n'améliore pas la tolérance glucidique .
- L'utilisation d'ARV récents (inhibiteurs d'intégrase, maraviroc) dont le profil métabolique semble plus favorable que celui de l'efavirenz ou des IP/r peut être proposée et doit être évaluée, même si aucune étude randomisée n'a montré une amélioration de la résistance à l'insuline ou de l'hyperglycémie.

ARV et diabète ou résistance à l'insuline

- ***En cas de survenue d'un diabète, le groupe d'experts recommande de :***
- ***remplacer les ARV jugés potentiellement responsables du diabète (IP/r ou efavirenz) par des ARV réputés avoir un moindre impact métabolique [BIII].***
- ***réévaluer l'hygiène de vie et proposer des mesures correctrices, en particulier hygiéno-diététiques [AII],***
- ***prescrire des antidiabétiques oraux en cas d'inefficacité du changement de traitement antirétroviral; la thérapeutique de 1ère ligne en l'absence d'insuffisance rénale est la metformine (prudence avec les co-prescriptions pouvant accentuer la toxicité du biguanide) [BII].***



Tableau 6.II : Pratique d'une activité physique ou d'un sport dans l'enquête Eurobaromètre (d'après Commission européenne, 2010)

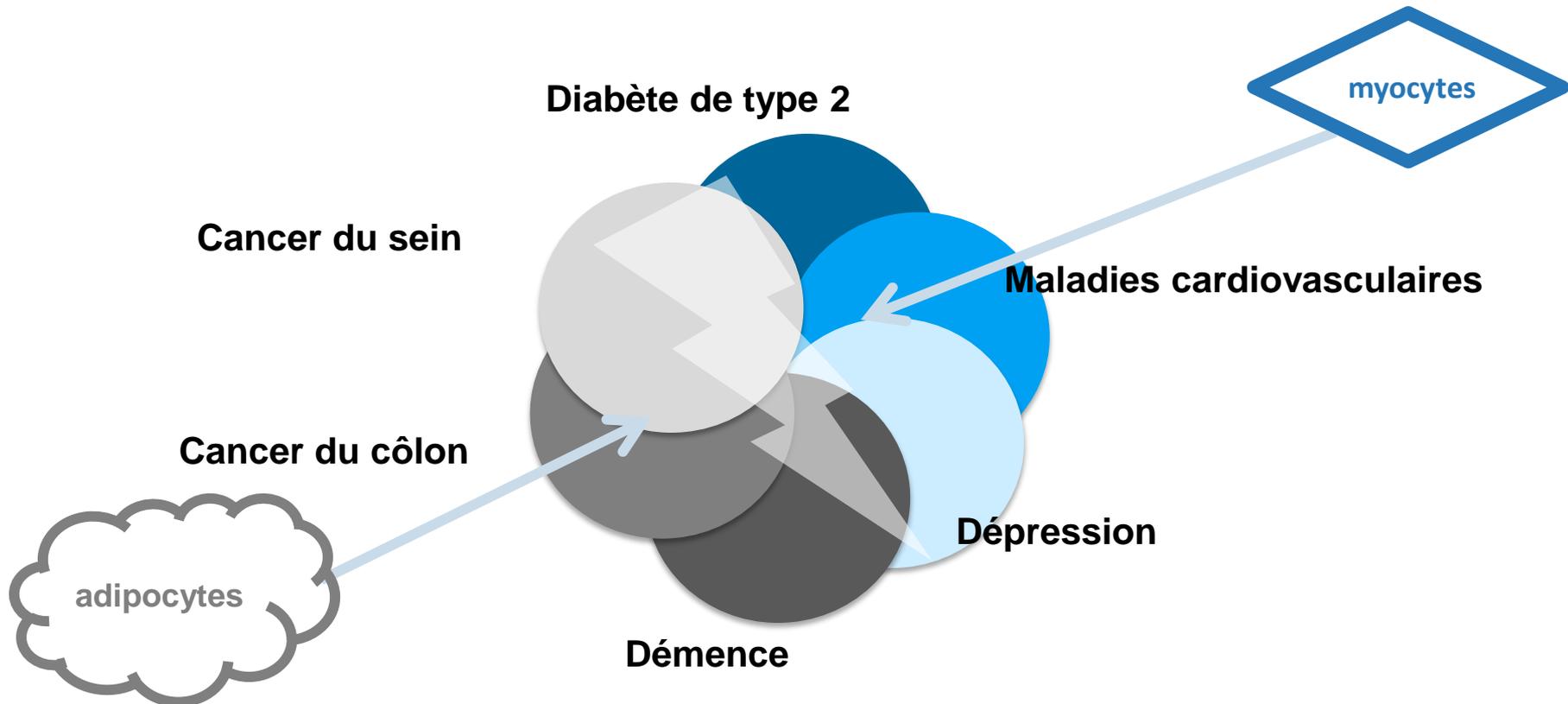
	Activité physique % (min-max)		Sport % (min-max)	
	UE 27 ^a	France	UE 27 ^a	France
Régulièrement	27 (7-44)	33	9 (3-23)	13
Assez régulièrement	38 (24-50)	42	31 (10-51)	35
Rarement	20 (11-30)	15	21 (10-35)	18
Jamais	14 (4-36)	10	39 (6-67)	34

^aUE 27 : Union européenne des 27

L'activité physique et sportive, une thérapie

→ Le point de vue scientifique

- Le concept du **Diseasome of Physical Inactivity**
 - Les maladies de l'inactivité physique sont caractérisées par le dysfonctionnement musculaire et l'agressivité du tissu adipeux.



Programme mon stade

- Entre le 01/01/2015 et 31/12/2016, 27 patients des services de Maladies Infectieuses de l'Hôpital Saint-Antoine (n=23) et de de l'Hôpital Hôtel-Dieu (n=4) ont été adressés via le programme ETP à un programme d'activité physique varié à haute intensité à une structure (Mon Stade) agréée par l'ARS Île-de-France.

◆ BILAN COMPLET DE CONDITION PHYSIQUE MÉDICALISÉ (2H30) :

- Entretien avec un cardiologue,
- Analyse de composition corporelle,
- Evaluation des capacités cardiorespiratoires,
- Evaluation des capacités musculaires.

◆ PLAN D'EXERCICE PHYSIQUE PERSONNALISÉ DE 3 MOIS (39 SÉANCES)

• STAGE D'ENTRAÎNEMENT ÉDUCATIF DE 13 SEMAINES

- Séances de 1h30 à Mon Stade,
- Accompagnement par un préparateur physique, en groupe de 6.

◆ 9 MOIS DE SUIVI

- Plan d'entraînement « post-stage »,
- Suivi en ligne des séances non réalisées à mon stade.

◆ ÉVALUATION RÉGULIÈRES DES PROGRÈS

- Bilan de condition physique à 13 semaines,
- Bilan de condition physique à 1 an.

◆ CONFÉRENCES ET CONTENUS ÉDUCATIFS (santé, nutrition) sous forme de fiche

Résultats

- 10 patients ont suivi l'intégralité du programme (6 sont en cours, 8 ont abandonné).
- Pour ces 10 patients, le délai médian entre les 2 évaluations est de 21 semaines [17 à 31].
- L'évolution pré/post-entraînement de leurs caractéristiques générales note **une amélioration significative** des **pressions artérielles systolique** (129 ± 15 vs 122 ± 15 mm Hg, $p = 0,04$) et **diastolique** (84 ± 10 vs 74 ± 9 mm Hg, $p = 0,04$) et du **périmètre abdominal** ($97,4 \pm 13,8$ vs $92,2 \pm 13,4$ cm, $p = 0,0009$)
- L'étude des paramètres de condition physique montre une **diminution significative** du **% masse grasse / masse totale** ($28,05 \pm 4,35$ vs $26,14 \pm 4,50$ %, $p = 0,03$).

Mr M

- 60 ans
- Découverte VIH depuis 1985
- CD4 666/ml
- Charge virale < 20 copies
- Mais rapport cd4/cd8 a 0,3
- Comorbidités
 - Diabete
 - Hta
 - dyslipidémie

Quels ARV possibles

- En sachant qu'il est résistant possible à TDF et ABC, R au 3 TC
- MULTIPLES COMORBIDITES ET TT ASSOCIES

- **NOVORAPID FLEXPEN STYLO3ML [insuline asparte]**
- **AMLOR 5MG GELU [amlodipine bésilate]** 1 gél le soir, tous les jours
- **BISOPROLOL BGR 3,75MG CPR [bisoprolol hémifumarate]** 1 cp le soir, tous les jours
- **COAPROVEL 300/25MG CP PEL [irbésartan, hydrochlorothiazide]** 1 cp le matin, tous les jours
- **CRESTOR 5MG CPR [rosuvastatine calcique]** 1 cp le soir, tous les jours
- **ESOMEPRAZOLE BGA 40MG GELU [ésoméprazole magnésium dihydrate]** 1 gél le soir, tous les jours
- **HYPERIUM 1MG CPR [rilménidine dihydrogénophosphate]** 2 cp le soir, tous les jours
- **JANUMET 50MG/1000MG CPR [sitagliptine phosphate monohydrate, metformine chlorhydrate]** 1 cp à 08h00, 1 à 18h00, tous les jours, pendant 30j

Antirétroviraux et Médicaments Cardiovasculaires (1)

	IEC	ARA		BETA-BLOQUANTS	
	Bénazépril (Briazide) Captopril (Captéa) Enalapril (Co-Rénitec) Lisonopril (Zestorétic) Périndopril (Pibretérox) Quinapril (Aquilix) Ramipril (Cotriatec)	Candésartan (Atacand) Eprosartan (Teveten) Olmesartan (Alteis) Telmisartan (Micardis) Valsartan (Nisis)	1. Irbesartan (Aprovel) 2. Losartan (Cosaar)	Acébutolol (Sectral) Aténolol (Bétatop) Nadolol (Corgard) Sotalol (Sotalex)	1. Bisoprolol (Cardensiel) 2. Labétalol (Trandate) 3. Métoprolol (Lopressor) 4. Propranolol (Avlocardyl)
DRV/RTV	↔	↔	(1↓, 2↑ activité)	↔	(1↑, 3↑, 4↑), 2↓
DRV/Cobi	↔	↔	↔	↔	(1↑, 3↑, 4↑), 2↓
DTG	↔	↔	↔	↔	↔
EVG/Cobi	↔	↔	↔	↔	(1↑, 3↑, 4↑), 2↓
RAL	↔	↔	↔	↔	↔
BIC	↔	↔	↔	↔	↔
EFV	↔	↔	(1↑, 2↓ activité)	↔	(1↓), 2↓, 3↔, 4↔
ETR	↔	↔	(1↑, 2↓ activité)	↔	(1↓), 2↓, 3↔, 4↔
NVP	↔	↔	↔	↔	(1↓), 2↔, 3↔, 4↔
RPV	↔	↔	↔	↔	↔

(<https://www.hiv-druginteractions.org>)

- **Sartan + ARVs** → Irbesartan, Losartan : adapter éventuellement les doses selon la réponse thérapeutique ou toxique avec IP/r, INNTI inducteur ; pas avec Cobi
→ Autres sartans : pas d'interaction à priori attendue
- **Bêta-bloquants + ARVs** → à priori ne pas administrer le Labétalol : grand choix possible

Antirétroviraux et médicaments cardiovasculaires (2)

	INHIBITEURS CALCIQUES	DIURETIQUES		DIGOXINE
	Amlodipine (Amlor)	Hydrochlorothiazide (Moduretic)	Indapamide (Fludex)	
	Diltiazem (Tildiem)	Furosémide (Lasix)		
	Félodipine (Logimax)	Spironolactone (Aldactone)		
	Nifédipine (Adalate)			
	Vérapamil (Isoptine)			
DRV/RTV	↑	↔	↑	↑
DRV/Cobi	↑	↔	↑	↑
DTG	↔	↔	↔	↔
EVG/Cobi	↑	↔	↑	↑
RAL	↔	↔	↔	↔
BIC	↔	↔	↔	↔
EFV	↓	↔	↓	↔
ETR	↓	↔	↓	↔
NVP	↓	↔	↓	↔
RPV	↔	↔	↔	↔

(<https://www.hiv-druginteractions.org>)

- **IC + ARVs** → interactions attendues : conc. ↑ avec inhibiteurs enzymatiques et ↓ avec inducteurs
→ privilégier ARVs non interactifs : DTG, RAL, RPV, BIC, ou DOR ou bien modifier la dose d'IC
- **Digoxine + ARVs** → conc. ↑ par inhibition de la P-gp

Hta et vih

Time trend in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in a contemporary cohort of HIV-infected patients: the HIV and Hypertension Study

Giuseppe Vittorio De Socio^a, Elena Ricci^b, Paolo Maggi^c, Giustino Parruti^d, Benedetto Maurizio Celesia^e, Giancarlo Orofino^f, Giordano Madeddu^g, Canio Martinelli^h, Barbara Menzaghiⁱ, Lucia Taramasso^j, Paolo Bonfanti^k, Giacomo Pucci^l, Giuseppe Schillaci^l, for the CISA study group

TABLE 1. Patients' characteristics at baseline and last visit (n = 961)

Variable	Baseline n (%) or mean (SD) or median (IQR)	Follow-up n (%) or mean (SD) or median (IQR)
Age, mean (SD)	46.4 (9.5)	49.8 (9.4)
Time on study (years), mean (SD)	NA	3.4 (0.8)
Men (%)	681 (70.9)	
Caucasian ethnicity, n (%)	884 (92.0)	NA
Family history of CV disease, n (%)	277 (28.8)	277 (28.8)
BMI (kg × m ⁻²)	24.4 (3.9)	24.6 (4.1)
HIV risk factor, n (%)		
Intravenous drug users	214 (22.3)	
Sexual transmission	703 (73.2)	
Other	38 (4.0)	
Missing	6 (0.6)	
Smokers, n (%)		
No	364 (37.9)	333 (34.6)
Current	449 (46.7)	449 (46.7)
Former	148 (15.4)	179 (18.6)
CDC stage, n (%)		
A	433 (45.1)	434 (45.2)
B	237 (24.7)	234 (24.4)
C	273 (28.4)	273 (28.4)
Missing	18 (1.9)	20 (2.1)
Antiretroviral-naïve, n (%)	59 (6.1)	15 (1.6)
HIV-RNA detectable, n (%)	187 (19.5)	122 (12.7)
CD4 ⁺ cell count, mean (SD)	620 (313)	688 (335)
Metabolic syndrome, n (%)	303 (31.5)	266 (27.7)
Diabetes, n (%)	42 (4.4)	53 (5.5)
Hypertension, n (%)	293 (30.5)	399 (41.5)
SBP (mmHg), mean (SD)	124 (14)	123 (14)
DBP (mmHg), mean (SD)	79 (10)	78 (9)
Glucose (mg/dl), mean (SD)	91.2 (20.4)	92.8 (20.9)
Total cholesterol (mg/dl), mean (SD)	198 (45)	197 (43.6)
HDL-cholesterol (mg/dl), mean (SD)	47 (15)	49 (16.3)
Triglycerides (mg/dl), median (IQR)	131 (91–191)	126 (90–186)
10-year Framingham Risk, median (IQR)	7.0 (3.9–12.3)	8.0 (4.3–14.7)
eGFR (ml/min per 1.73 m ²), mean (SD)	95 (80–112)	93 (78–112)
Chronic hepatitis, n (%)	275 (28.6)	252 (26.2)

BP, blood pressure; CDC, Center for Disease Control; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL, high-density lipoprotein.

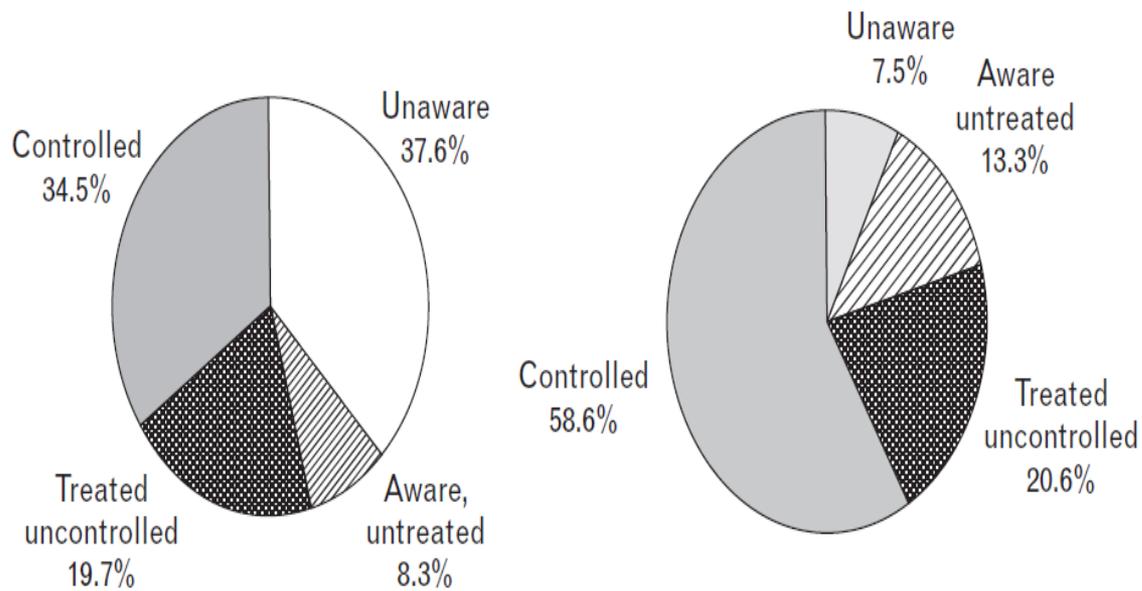


FIGURE 1 Hypertension awareness, treatment and control rates in HIV-positive hypertensive study participants at baseline (left panel) and at the last follow-up visit (right panel).

M. G B

- 48 ans
- VIH depuis 2000
- VHB
- Pas d'infection opportuniste
- HTP sur HNR
- 20 000 Plaquettes
- Indication a anticoagulation au long cours sur thrombose porte
- Tt arv par Genvoya (auparavant sous truvada + Isentress mais altération de la fct rénale clearance creat a 65 /ml)

ORDONNANCE

- **AVLOCARDYL LP 160MG GELU [propranolol chlorhydrate]**
- 1 gél à 18h00, tous les jours, pendant 30j

- **DUPHALAC 10G/15ML BUV SACH [lactulose]**
- 1 sach à 08h00, 1 à 18h00, tous les jours, pendant 30j

- **elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir alafénamide fumarate [GENVOYA 150/150/200/10MG CPR]**
- 1 cp le soir, tous les jours

- **PREVISCAN 20MG CPR [fluindione]**
- 1/2 cp le soir, tous les jours, pendant 30j

Antirétroviraux et Fluindione

- Fluindione (Préviscan®)

→ Pas indexé dans les principales bases de données sur les interactions +++

→ Elimination : sous forme inchangée et après métabolisme par le CYP2C9

→ **+ Ritonavir**

Variation de l'effet de l'anticoagulant oral, le plus souvent dans le sens d'une diminution.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le ritonavir.

(RCP Préviscan®)

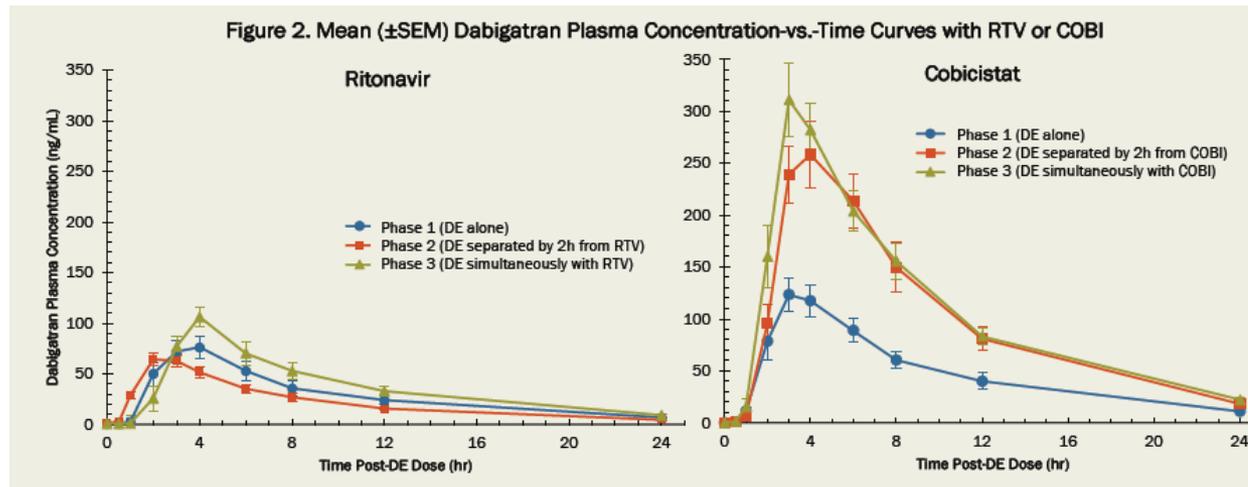
⇒ **Le RTV est un inducteur du CYP2C9** : augmentation prévisible de la dose de Préviscan

⇒ **Le Cobi n'a pas d'action sur le CYP2C9** : pas d'interaction attendue avec le Préviscan

➤ Nouveau patient VIH à traiter : si possible ne pas donner d'IP/RTV

➤ Switch d'un patient sous IP/RTV pour IP/Co ou autre ARV non inducteur : penser à réduire la dose de Préviscan

Cobicistat vs Ritonavir et Dabigatran



- Dabigatran : substrat de la P-gp au niveau intestinal et de MATE-1 au niveau rénal (qui favorise la sortie du médicament du tubule rénal vers l'urine)
- ➔ Effet inhibiteur du Cobi à 150 mg qd plus marqué que le RTV à 100 mg qd sur MATE-1
- ➔ Conc. plasmatiques du Dab \uparrow (moins d'élimination) et majoration de sa toxicité
 - ⇒ Dab et RTV 100 mg qd : administration simultanée possible
 - ⇒ Dab et Cobi 150 mg qd : **séparation temporelle > 4h** préconisée

(Brooks KM et al., CROI 2017)

Antirétroviraux et Antiagrégants plaquettaires/Anticoagulants

	ANTIAGREGANTS			ANTICOAGULANTS			
	Clopidrogel (Plavix)	Prasugrel (Efient)	Ticagrélor (Brilique)	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Warfarine (Coumadine)
DRV/RTV	↓ activité	(↓ activité)	↑ CI	↔ 100 mg, NR	↑ NR	↑ NR	↓
DRV/Cobi	↓ activité	(↓ activité)	↑ CI	↑ NR	↑ NR	↑ NR	↑ ?
DTG	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
EVG/Cobi	↓ activité	(↓ activité)	↑ NR ??	↑ NR ??	↑ NR ??	↑ NR ??	↓
RAL	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
BIC	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
EFV	↑ activité	↔	↓	↔	↓	↓	↑
ETR	↓ activité	↔	↓	↔	↓	↓	↑
NVP	↑ activité	↔	↓	↔	↓	↓	↓
RPV	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

(<https://www.hiv-druginteractions.org>)

- **Ticagrélor + ARVs** → CI avec DRV/r
→ Pas de donnée avec EVG/Co dans le RCP mais à éviter ?
- **Dabigatran + ARVs** → Possible en présence de 100 mg de RTV ; pas de donnée avec 100 mg bid mais NR (RCP) avec DRV boosté par le RTV ou le Cobi
→ Pas de donnée avec EVG/Co dans le RCP mais à éviter ?
- **Autres nouveaux Anti coag. + ARVs** → NR avec DRV boosté
→ Pas de donnée avec EVG/Co dans le RCP mais à éviter ?
→ baisse possible d'efficacité avec inducteurs enzymatiques

Antirétroviraux et antituberculose

- JORDAN, 44 ans, 70kg, 187cm
- Antécédents : Sciatalgie S1, RGO traité par pantoprazole
- HDM :
 - AEG et perte de poids au retour de voyage : Syphilis
 - Découverte VIH : CV 6,7 Log/mL et CD4 = 58/mm³
 - Diagnostic tuberculose bacillifère avec atteinte ganglionnaire et hépatique. Recherche de résistance en PCR négative.
 - Initiation d'une quadrithérapie antituberculose
 - Isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide
 - Virémie à CMV : atteinte colite (et hépatique?)
 - Traitement par ganciclovir IV
 - Cotrimoxazole prophylaxie

Quel traitement antirétroviral ?

Antirétroviraux et antituberculose

- Risque IAM avec la rifampicine : exclusion de la plupart de options de 3^{ème} agent
- 2 INTI + Efavirenz 600mg/j (Etude BKVIR)
 - Risque IAM et profil sécurité peu favorable au Nord
 - Traitement de référence au Sud
- 2 INTI + Raltégravir (Reflate TB)
 - Faible risque IAM et profil de sécurité plus favorable
- 2 INTI + Dolutégravir 50 mg x 2/j (INSPIRING)
 - IAM de forte amplitude entre RIF/DTG

Choix raltégravir : quelle posologie ?

Posologie du raltégravir

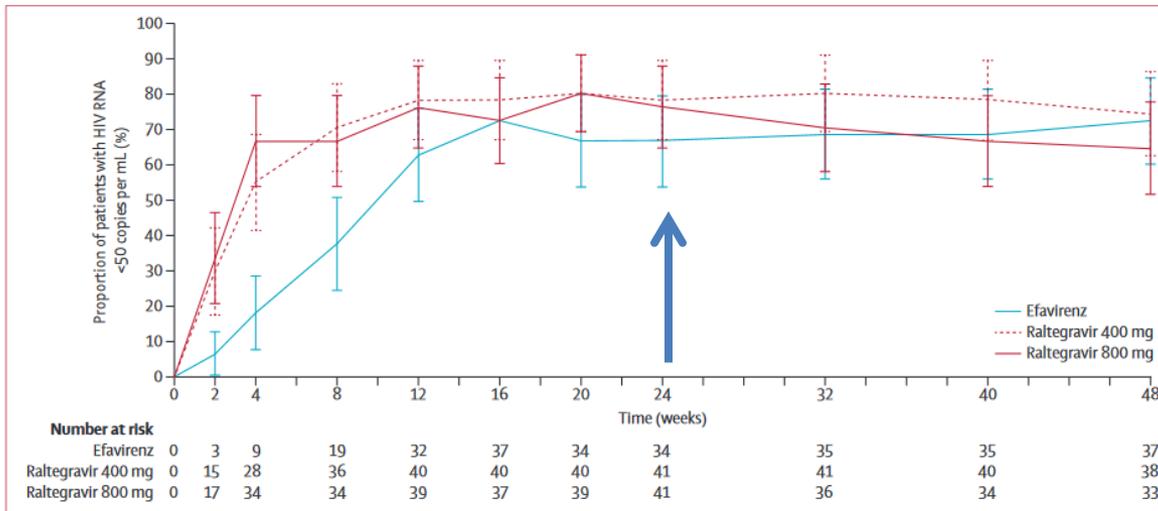


Figure 2: Virological response
Error bars are 95% CIs.

Grinsztejn et al., Lancet Infect Dis 2014

RIF/RAL 800 vs RAL 400 GMR (90% CI)	REFLATE ² RIF/RAL 800 vs RAL 400 GMR (HIV +)	Wenning ¹ RIF/RAL 800 vs RAL 400 GMR (HIV -)
1.84 (1.29 - 2.61)	1.10 (0.78 - 1.55)	1.27 (0.94 - 1.71)
1.76 (1.18 - 2.63)	0.81 (0.55 - 1.19)	1.62 (1.12 - 2.33)
0.89 (0.66 - 1.19)	1.68 (0.88 - 3.23)	0.47 (0.36 - 0.61)

Reynolds et al., CROI 2014
RIF 900 mg x 3 / semaine

REFLATE sous-étude PK
RIF 600 mg / jour

Wenning et al., AAC 2009
RIF 600 mg / jour

En faveur de RAL 800 mg BID

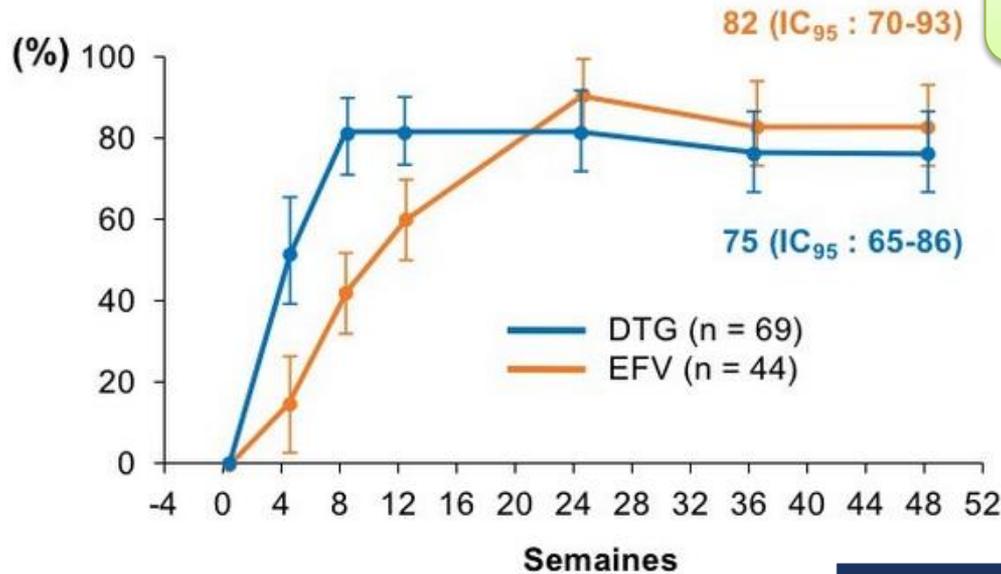
En faveur de RAL 400 mg BID

En faveur de RAL 800 mg BID

Rapport Morlat 2017 : posologie habituelle en cas d'association à la rifampicine, raltegravir 400 mg x 2

Dolutégravir ?

Analyse snapshot modifiée (ITT-E)
Population de participants avec CV < 50 copies/ml (IC₉₅)



Dooley et al., Inspiring S48
IAS 2018

Wang et al., AntiviralPK 2018

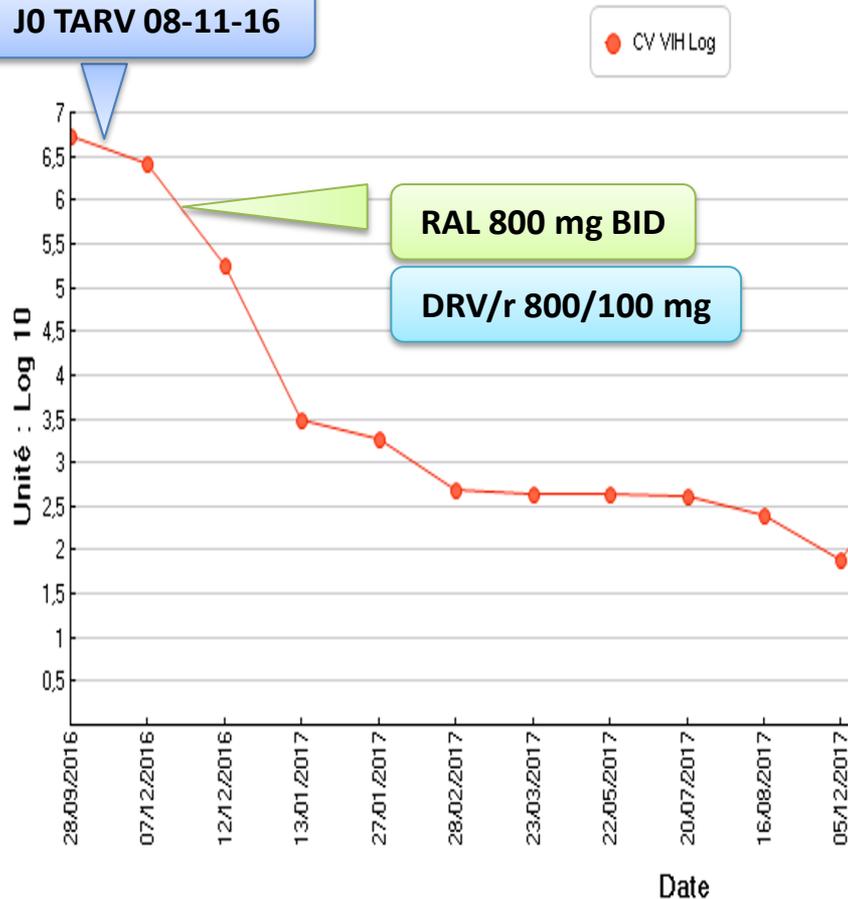
PK parameter	GMR (90% CI)	
	100 mg DTG+ RIF vs 100 mg DTG (PK4/PK2)	100 mg DTG + RIF vs 50 mg DTG (PK4/PK1)
C _{max}	0.64 (0.55-0.74)	1.09 (0.97-1.21)
C _{24h}	0.12 (0.10-0.15)	0.24 (0.20-0.28)
AUC _{24h}	0.42 (0.35-0.50)	0.74 (0.64-0.86)

Antirétroviraux et antituberculose

- Après un rdv manqué, le patient est finalement traité par :
 - Ténofovir disoproxil 245 mg / Emtricitabine 200 mg
 - Raltégravir 400 mg x 2/j
- Dosage de raltégravir à J15 : 0,93 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($N > 0,05 \mu\text{g}/\text{mL}$) -> doute sur résiduel...

Antirétroviraux et antituberculose

JO TARV 08-11-16



CV = 6,4 Log/mL à M1

Echec confirmé à S5 = 5,3 Log/mL

Dosage raltégravir à S5 = 0,15 µg/mL (3h après la prise) -> Sous-exposition

Dosage raltégravir à S7 = 0,35 µg/mL

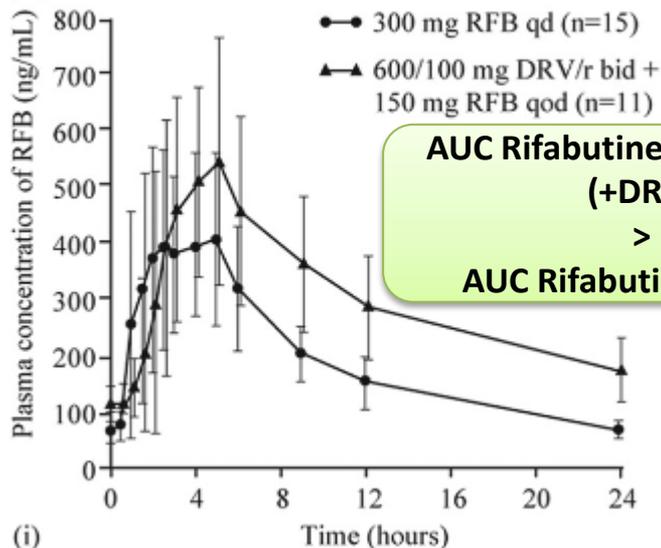
Darunavir = 0,61 µg/mL (N > 2 µg/mL)

Génotypage = 148H (R RAL, EVG, DTG OD)

Modifications de traitement ?

Antirétroviraux et antituberculose

- Arrêt Raltégravir et poursuite Emtricitabine/Ténofovir
- Adaptation de posologie du Darunavir à 600 mg x 2/j
- Traitement antituberculose : switch Rifampicine pour Rifabutine 150 mg un jour sur deux



IAM Rifampicine + Darunavir

Simulations montrent que :

Pour atteindre AUC produite par DRV
800/100

Il faudrait administrer :

DRV 1200/200 OD + Rifampicine 600 mg
Ou
DRV 1000/100 BID

Antirétroviraux et antituberculose

- Pas de problèmes avec les INTI
- Contre-indication à tous les INNTI sauf efavirenz
- Inhibiteurs d'intégrase et rifampicine
 - Raltegravir en 2 prises et doser tôt. 400 x 2 ou 800 x2 ?
 - Dolutegravir 50 mg x 2 +/- équivalent à 50mgx1 sans rifampicine
 - Elvitegravir/c et bictegravir : non.
- Inhibiteur de protéase (Darunavir/r)
 - Avec la rifabutine :
 - augmente les concentrations de DRV sans besoin d'ajustement
 - Augmente les concentrations de rifabutine : 150 mg/48 h ? Ou 300 mg et doser rapidement ?
 - Avec la Rifampicine : il faudrait augmenter les doses de DRV/r++

Antirétroviraux et Antituberculose

- Au bout de quelque semaines, Jordan va développer une IRC
 - Clairance créat CKD-EPI de 92 mL/min à 61 mL/min
- Et une cytopénie
 - Hb de 11,1 g/dL à 5,9 g/dL; Plaquettes de $224 \times 10^9/\text{mL}$ à $7 \times 10^9/\text{mL}$

Médicaments en cause ?

- Ténofovir : Dosage à S7 : 74 ng/mL (N = 44 +/- 22 ng/mL)
 - Confirmé par Emtricitabine 174 ng/mL (N = 90 +/- 70 ng/mL)
- Ganciclovir (pas de dosage), Bactrim
 - Toxicité concentration dépendante et accumulation liée à l'IRC

Antirétroviraux et Antiépileptiques

	ATV	ATV/c	ATV/r	DRV/c	SYM	DRV/r
Anticonvulsants						
Carbamazépine	●	●	■	●	●	■
Clonazepam	■	■	■	■	■	■
Ethosuximide	■	■	■	■	■	■
Gabapentin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lacosamide	▲	▲	▲	◆	◆	◆
Lamotrigine	◆	▲	■	◆	◆	■
Levetiracetam	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxcarbazépine	■	■	■	■	●	■
Phénobarbital (Phénobarbitone)	●	●	■	●	●	●
Phénytoïn	●	●	■	●	●	●
Pregabalin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Topiramate	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Valproate (Divalproex)	◆	◆	■	◆	◆	■
Vigabatrin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zonisamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆

- ◆ Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne = inducteurs enzymatiques
- ◆ Acide valproïque : conc. possiblement ↓ par le RTV (induction de l'UGT1A1)
- ◆ Lévétiracetam : ↔

	DOR	DOR + 3TC/TDF	EFV	ETV	NVP	RPV	RPV + DTG	RPV + F/TAF
Anticonvulsants								
Carbamazépine	●	●	■	●	■	●	●	●
Clonazepam	◆	◆	■	■	■	◆	◆	◆
Ethosuximide	◆	◆	■	■	■	◆	◆	◆
Gabapentin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lacosamide	◆	◆	■	■	■	◆	◆	◆
Lamotrigine	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆
Levetiracetam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxcarbazépine	●	●	◆	▲	▲	●	●	●
Phénobarbital (Phénobarbitone)	●	●	■	●	■	●	●	●
Phénytoïn	●	●	■	●	■	●	●	●
Pregabalin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Topiramate	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Valproate (Divalproex)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Vigabatrin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zonisamide	◆	◆	■	■	■	◆	◆	◆

- ◆ Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne = inducteurs enzymatiques
- ◆ Acide valproïque : ↔
- ◆ Lévétiracetam : ↔

Antirétroviraux et Antiépileptiques

	BIC/ F/TAF	DTG	DTG/ RPV	E/C/F/ TAF	E/C/F/ TDF	MVC	RAL
Anticonvulsants							
Carbamazépine	●	■	●	●	●	■	■
Clonazépan	◆	◆	◆	■	■	◆	◆
Ethosuximide	◆	◆	◆	■	■	◆	◆
Gabapentin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lacosamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lamotrigine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levetiracetam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxcarbazépine	●	●	●	■	■	■	■
Phénobarbital (Phénobarbitone)	●	●	●	●	●	■	■
Phénytoïn	●	●	●	●	●	■	■
Pregabalin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Topiramate	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆
Valproate (Divalproex)	■	■	■	■	■	◆	■
Vigabatrin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zonisamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

(<https://www.hiv-druginteractions.org>)

- ◆ Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne = inducteurs enzymatiques → 50 mg bid avec DTG (patients naïfs d'INI)
- ◆ Acide valproïque : effet de classe avec les INI ?
- ◆ Lévétiracetam : ↔

Dolutégravir et Acide valproïque

- Interaction inattendue

Lower dolutegravir plasma concentrations in HIV-positive patients receiving valproic acid

J Antimicrob Chemother 2018; 73: 826–827
doi:10.1093/jac/dkx461
Advance Access publication 12 December 2017

Annagloria Palazzo*, Mattia Trunfio, Veronica Pirriatore, Maurizio Milesi, Amedeo De Nicolò, Chiara Alcantarini, Antonio D'Avolio, Stefano Bonora, Giovanni Di Perri and Andrea Calcagno

Unit of Infectious Diseases, Department of Medical Sciences, University of Torino, Torino, Italy

TDM of DTG intakers was reviewed:

- 141 patients on DTG but not Valproate: **median 557 ng/mL**, (IQ 290-1135 ng/mL)
 - 7 patients taking DTG and Valproate: **median 68 ng/mL**, (IQ 37-148 ng/mL)
- } p<0.001

VPA dose (mg) and route of administration	DTG C _{min} (µg/mL)	DTG C _{max} (µg/mL)	DTG AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	VPA dose (mg) and route of administration	DTG C _{min} (µg/mL)	DTG C _{max} (µg/mL)	DTG AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)
VPA 1500 iv	0.79	1.29	13.28	-	-	-	-
VPA 1500 po	0.56	1.30	9.86	-	-	-	-
VPA 750 po	0.21	0.87	7.13	VPA 1500 po	0.14	0.79	10.72
DTG 50 mg q12h reference values	2.12	4.15	75.1	DTG 50 mg q24h reference values	1.11	3.76	53.6

Coadministration has not been studied. Valproate is mainly glucuronidated by UGTs 1A6, 1A9 and 2B7 and metabolized by CYP2C9 and CYP2C19.

Dolutegravir is not expected to inhibit or induce CYP450 or UGT enzymes at clinically relevant concentrations. Valproate is reported to have no inducing effects on metabolism and therefore no effect would be a priori anticipated on dolutegravir exposure. However, a small case series study has reported a ~80-90% decrease in dolutegravir AUC when coadministered with valproate.

The mechanism of the interaction is unclear but could possibly involve protein binding displacement and chelation with magnesium contained in the excipients of slow release valproate formulations. Careful clinical monitoring and TDM of dolutegravir is recommended if coadministered with valproate.

- ⇒ Effet de classe ?
- ⇒ Surveillance de principe chez les patients traités par n'importe quel INI ?

Conclusion

- Les patients polymédiqués VIH existent ...
- Plus d'interactions que ce que l'on imagine...
- Vérifier avant prescription
- Prescrire si possible les molécules avec le moins d'interaction quand plusieurs médicaments associés

Antiretroviraux et risque interactif

Interaction Potential of ARVs

Higher potential	Moderate Potential	Lower Potential
<p>Boosted PIs <u>Perpetrators</u> – enzyme and transporter Inhibition <u>Victim</u> - absorption (ATV); induction</p>	<p>Rilpivirine <u>Victim</u> of enzyme inhibition and induction. Also absorption.</p>	<p>Raltegravir <u>Victim</u> of few induction and absorption interactions</p>
<p>EVG/cobi <u>Perpetrator</u> – enzyme and transporter inhibition <u>Victim</u> - absorption; induction</p>	<p>(Maraviroc) <u>Victim</u> of enzyme inhibition and induction.</p>	<p>Most NRTIs <u>Victim</u> of transporter mediated interactions. ← TDF & TAF</p>
<p>Efavirenz, (Nevirapine, Etravirine) <u>Perpetrators</u> – enzyme and transporter induction</p>	<p>Doravirine <u>Victim</u> of enzyme inhibition and induction.</p>	<p>Dolutegravir et Bictégravir <u>Victim</u> of enzyme induction and absorption interactions <u>Perpetrator</u> of renal interaction</p>