

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



FACULTE DE PHARMACIE



Année Universitaire 2019-2020

N°

THESE

**Revue de la littérature portant sur les
interactions médicamenteuses entre les
Anticancéreux et les Antirétroviraux**

Présentée et soutenue publiquement le 10/02/2021 devant la
Faculté de Pharmacie du Mali

Par M. Idrissa DEMBELE

**Pour Obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLÔME D'ETAT)**

JURY

Président : Pr Flabou BOUGOUDOGO

Membre : Dr Dominique Patomo ARAMA

Membre : Dr Mahamadou BALLO

Codirectrice : Dr Dicko Mariam SOUMARE

Directeur : Pr Soukalo DAO

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2019-2020

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE / Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH / Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Flabou	bougoudogo	Bacteriologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Mahamadou	CISSE	Biologie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie-virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahamane S	MAÏGA	Parasitologie
15	Saidou	MAIGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

DER: SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Noumirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie-parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Abdoulaye	DJIMDE	Biologie / Parasitologie
7	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
8	Akory Ag	IKNANE	Santé publique/ Nutrition
9	Ousmane	TOURE	Santé Publique/ Santé environnement
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/Bio statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie chef de DER
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé publique/ Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tietie	BISSAN	Biologie Clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biologie Clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biologie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-Mycologie
8	Djeneba Koumba	DABITAO	Biologie Moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Kletigui Casmir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOITA	Biologie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie Moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé Publique
16	Almoustapha Issiaka	MAIGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANTS/ ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/ Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnes	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEITA	Santé publique/Santé environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER: SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/ MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
	- Néant - -		

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGÉ DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HADARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAIGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ ATTACHÉ DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutique
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière

13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière
----	---------------------	--------	------------------------

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/ DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Benoit yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/ MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Sékou	BAH	Pharmacologie, Chef de DER

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie Chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ ATTACHÉ DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dallaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique

3	Blaise	DACKOUCO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOUCO	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique

DER: SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
2	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2 MAITRES DE CONFERENCE/ MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliqué

3. MAITRES ASSISTANTS /CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie Médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie Organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie
8	Aboubacary	MAIGA	Chimie organique
9	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Satigui	SIDIBE	Pharmacie Vétérinaire
12	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
13	Fana	TANGARA	Mathématiques
14	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
15	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
16	Boubacar	ZIBEIROU	Physique

DEDICACES
&
REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail :

A mon père Djalié DEMBELE

Tu resteras pour moi la principale source d'inspiration dans la vie. Tu nous as fait comprendre dès notre enfance que le travail et l'esprit de sacrifice ne tue pas, mais élèvent l'homme vers les grands sommets de la dignité humaine, la liberté et la confiance des hommes qui nous entourent. Tu as cultivé en nous la foi en Dieu, le sens du respect et l'honnêteté. Nous sommes fiers de toi papa et trouve ici, cher père le témoignage de mon éternelle reconnaissance et de mes sincères excuses. Que LE TOUT PUISSANT t'accorde paix, santé et longévité. Amen.

A ma mère Fatoumata DIAWARA

Mère, vous êtes pour moi la raison, pour laquelle je me suis toujours accroché dans la vie et persévéré dans tout ce que j'entreprends. Il faut être loin d'une mère pour sentir le chagrin et la mélancolie d'une absence maternelle. Ton souhait de me voir un jour finir ces études longues et harassantes est en passe de se réaliser. Ce travail n'est pas la mesure de tous les sacrifices consentis pour moi.

C'est le moment d'implorer ton pardon pour toutes les peines que nous t'avons fait subir ;

Reçois l'assurance de mon amour et de mon entière disponibilité.

Puisse DIEU le Tout Puissant dans la santé et la longévité, te laisse goûter le fruit de ce travail à nos côtés. « **Amen.** »

A mon oncle Feu Lamine COULIBALY

Oncle, malgré les années qui ont passés, vos souvenir sont toujours aussi présents et votre absence aussi douloureuse. Nous nous sentons parfois seule sans vous ; J'espère que de là-haut vous nous regardez et que vous êtes fière de moi. A travers ce travail, je vous rends hommage et vous dire à quel point vous nous manquez. Reposes en paix.

A mon oncle Drissa TRAORE

Oncle, c'est grâce à vous que j'ai pu m'inscrire et continuer mes études après avoir rencontré un énorme problème dès mon arrivé à Bamako (Mali). Je voudrais en cette occasion, exprimer ce que je ressens au plus profond de mon cœur et te témoigner ma reconnaissance et ma gratitude.

PUISSE LE TOUT PUISSANT vous accorde une bonne santé et longévité « **Amen** »

A ma tante Mme Coulibaly Aissiata FAYE, dite « MAMA » »

Les mots me manquent pour exprimer tous les bienfaits et privilèges que vous avez accomplis pour nous, d'abord l'accueil, logement, nourriture et ensuite argent de poche dans les moments difficiles à l'internat ; j'ai passé de très beaux moments en famille. Veuillez recevoir par mon nom et celui de mes parents nos sincères remerciements, qu'Allah le tout puissant vous accorde à vous et à vos enfants une longue vie et beaucoup de santé.

A mes frères et sœurs : Founéké, Ousmane, Tchéni, Ibrahim, Papou, Bakary, Kadidiatou et Rokia On ne choisit pas sa famille mais c'est un plaisir d'être votre frère. Malgré les discordes nous pouvons toujours compter les uns sur les autres. Merci pour vos soutiens. Sachons toujours vivre selon les principes que papa et mamans nous ont inculqués. Que Dieu veille sur chacun de vous et garde notre famille soudée « Amina » ».

REMERCIEMENTS

Au tout puissant **ALLAH**, Le tout Miséricordieux, Le très Miséricordieux, Le Premier, Le Dernier, L'apparent et L'Invisible, L'Omnipotent et l'Omniscient toutes mes reconnaissances. Au Prophète et Messager d'ALLAH, MOUHAMMAD (Paix et Bénédiction d'ALLAH soit sur lui), sa famille, ainsi qu'à ses compagnons. Toutes mes affections. Merci de m'avoir donné la chance et la force nécessaire de réaliser ce travail.

Je le fais avec humilité et ferveur :

- Pour ceux qui m'ont donné le meilleur d'eux-mêmes et qui m'ont éveillée aux valeurs sociales ;
- Pour ceux qui, patiemment ont guidé mes pas balbutiants dans la quête du savoir et dans l'appropriation des connaissances qui enrichissent ce travail ;
- Pour ceux qui m'ont acceptée avec mes insuffisances ou qui se sont accommodés à mes exigences ;
- Enfin, pour ceux qui par leurs conseils avisés, leur soutien tant moral que matériel, ont permis que ce travail s'élabore et voie le jour ;

Mes remerciements vont particulièrement à :

A mes tantes, oncles, cousins et cousines, neveux, et nièces : Mme coulibaly Assiata FAYE, Maitre Lassana DIAWARA, Bekaye DIAWARA, Tidjane DIAWARA, Aboubacar Sidiki COULIBALY, Djakaridja CAMARA, Seynab COULIBALY, Didja COULIBALY, Alimata COULIBALY, Kandé,

Merci pour votre soutien et accompagnement. Ce travail est le vôtre.

A Seydou TOGOLA, un grand frère

Dès mon arrivé à Bamako, vous avez consacré votre temps à m'aider pour mon inscription à la faculté de pharmacie et avec toute ces démarches administratives, et c'est aussi grâce à vous que j'ai découvert pour la première fois la ville de Bamako et ses environnants. Merci pour votre accompagnement, qu'ALLAH vous accorde une longue vie avec la santé.

A mes professeurs du Fondamentale et du Secondaire, pour leur enseignement de base de qualité, surtout **Mr. KOUALA Dramane** (physique-chimie), **Mr. Ousmane SAWADOGO** Au corps professoral, au personnel du décanat de la Faculté de Pharmacie de Bamako, merci pour l'encadrement.

A mes aînés du service, aux internes, au personnel infirmier, au major **Mr koké SAMAKE, aux DES**, un grand merci pour votre union et collaboration.

A mes amis et frères : Ousmane SALL, Mamadou KONTA, Hamzata ABDOULAYE MAIGA, Moussa BAH, Sory SISSOKO, Mahamadou Moussa COULIBALY, COULIBALY Yaya Tiéfolo, Alain Jonathan MAIGA, Victor, Kalo DAO, CAMARA mamadou, Ferdinand BANOU, SOUNLE DIARRA, Dr. Adrienne SAMAKE, Thomas Etienne SIDIBE, Mme Camara assetou COULIBALY, Mme Haidara Oumou DEMBELE, Nah DIARRA, vous êtes pour moi plus que des amis. Je ne peux vous remercier assez de l'attention que vous m'avez toujours portée et les nombreux services que vous m'avez rendus, vous m'avez activement, aidé à la réalisation de ce travail. Recevez ici mes sentiments fraternels.

Hommages aux membres du jury

A notre Maître et Président du jury

Professeur Flabou BOUGOUDOGO

- **Professeur honoraire de Bactériologie et de Virologie à la faculté de Pharmacie (FAPH) ;**
- **Directeur de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) de 2002 à 2012 ;**
- **Responsable de l'enseignement de la bactériologie et de la virologie à la faculté de pharmacie ;**
- **Officier de l'ordre du mérite de la Santé ;**

Honorable Maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations ;

Nous avons apprécié votre rigueur et votre dévouement dans le travail bien fait ;

Vos qualités exceptionnelles de formateur, jointes à votre modestie font de vous un homme de référence ;

Veillez agréer, cher maître, nos sentiments d'estime et de profond respect ;

Puisse DIEU, le tout puissant vous bénir et vous accorder une longue vie.

A notre Maître et Juge

Docteur Dominique Patomo ARAMA

➤ **Docteur en Pharmacie**

➤ **PhD en chimie médicinale**

➤ **Maitre-Assistant en chimie thérapeutique à la FAPH**

➤ **En service à la Direction de la pharmacie et du Médicaments à la division réglementation et du suivi de l'exercice de la profession pharmaceutique**

Cher maître,

Vous êtes un enseignant exemplaire par vos comportements, nous sommes plus que réjouie de vous avoir comme membre de notre jury. Nous avons été marqués par votre accueil, votre simplicité et votre culture scientifique. Vos remarques suggestions ont beaucoup contribué à l'amélioration de la qualité de ce travail.

Recevez cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Docteur Mahamadou BALLO

- **Docteur en pharmacie ;**
- **Titulaire d'un Master de recherche et professionnelle en pharmacologie et en pharmacie clinique ;**
- **Capitaine de l'Armée Malienne ;**
- **Chef de service du laboratoire de la polyclinique des Armées ;**
- **Assistant en pharmacologie à la faculté de pharmacie de l'USTTB ;**
- **Membre de la société Malienne de Médecine Militaire ;**
- **Membre de la société Burkinabé d'Ethnopharmacologie et d'Ethnobotanique (SBEE).**

Cher maître,

C'est un immense honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Cher maître, permettez-nous de vous remercier pour vos remarques pertinentes dont nous avons tenu compte pour l'amélioration de notre travail. Nous sommes persuadées qu'au-delà de ce jury, vous resterez pour nous un maître, un juge et un expert auprès de qui nous pourrions nous ressourcer dans l'exercice de la profession.

Recevez cher maître, l'expression de notre profond respect

A notre Maitre et Co-directrice de thèse

Docteur DICKO Mariam SOUMARE

- **Médecin spécialiste en maladies infectieuses et en Microbiologie ;**
- **Praticienne hospitalière au CHU du Point G ;**
- **Enseignante chercheuse à la FMOS ;**
- **Membre de la Société Africaine des Pathologies Infectieuses (SAPI) ;**
- **Membre de la société Malienne des Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT).**

Honorable maitre,

Vous nous avez inspiré et vous nous avez guidés par vos conseils tout au long de la réalisation de ce travail. Nous avons été beaucoup touchés par vos qualités humaines, votre simplicité, votre gentillesse et votre rigueur scientifique. Tout en vous exprimant notre profonde gratitude, nous espérons que ce travail malgré nos insuffisances répondra à vos attentes.

Que Dieu vous accorde longue vie, vous comble de ses grâces et bénisse votre famille

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Soukalo DAO

- **Professeur titulaire des Maladies Infectieuses et Tropicales ;**
- **Chef de Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU Point G ;**
- **Président de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT) ;**
- **Chercheur senior à l'UCRC ;**
- **Membre de la Société des Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF).**

Cher maître, votre rigueur scientifique, votre sens pratique, votre chaleur humaine fait de vous un exemple à suivre. La simplicité, la modestie, la courtoisie, l'intelligence et l'amour du travail bien fait qui vous caractérisent font de vous le repère pour les étudiants. Malgré vos lourdes responsabilités, vous avez accepté avec abnégation et patience de nous aider dans la réalisation de ce travail tout en acceptant volontiers de le diriger.

Soyez rassuré de notre inestimable gratitude et profond respect.

SIGLES & ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC :	Abacavir
AC :	Anticancereux
Ac :	Anticorps
ADN :	Acide désoxyribonucléique
Afssap :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Ag :	Antigène
AINS :	Anti Inflammatoires Non Steroïdiens
APV :	Amprenavir
ARNm :	Acide ribonucléique messenger
ARV :	Anti-rétroviraux
ATP :	Adenosine Triphosphate
ATZ :	Atazanavir
AZT :	Zidovidine
BCR :	Brekpoint Cluster Region
BCRP :	breast cancer resistance protein
BVM :	Bevirimat
CART :	Thérapie Antirétrovirale Combinée
CCR5:	C-c chemokine receptor type 5
CDC:	Center of Disease Control
CHOP:	Chimiothérapie
CXCR4:	C-x-c chemokine receptor type 4
CYP 450 :	Cytochrome P450
CMH :	Complexe majeur d'histocompatibilité
CNHIM :	Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
CT :	Cytotoxique
CRT :	Chimioradiothérapie
DDC :	Zalcitabine
ddi :	Interaction médicamenteuse
DDI :	Didanosine
DOX :	Docetaxol
d4T :	Stavudine
DRV :	Darunavir
DTG :	Dolutégravir
EFV:	Efavirenz
EGF:	Epidermal Growth Factor
EGFR:	Epidermal Growth Factor Receptor
EVG:	Elvitegravir
FEC :	5-Fluorouracine-Epirubicine-Cyclophosphamide
FPV :	Fosamprénavir
FTC :	Emtricitabine
5FU :	5-fluorouracile
Gp :	Glycoprotéine
HAART :	Traitement Antirétroviral Hautement Actif
HBP :	Hyperplasie Benigne de la Prostatae
IDV :	Indinavir

ICC :	Cancer Invasif du col de l'Utérus
IV :	Intraveineux
INNTI :	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase inverse
INTI :	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IP :	Inhibiteur des Protéases
ITI :	Inhibiteur de la Transcriptase Inverse
ITK :	Inhibiteurs de Tyrosines Kinases
LH :	Lymphome Hodkinien
LNH :	Lymphome Non Hodkinien
LRA :	Lymphome liés au Sida
LTCD4 :	Lymphocyte T CD4
LPV :	Lopinavir
LPV/r:	Lopinavir/ritonavir
MEK/MAPK:	Mitogen-Activated Protein Kinase
MeSH:	MedicalSubject Headings
MCD:	Maladie de Castleman Multicentrique
MRP:	Multidrug Resistance Protein
mTor:	mammalien Target of rapamycin
MVC :	Maraviroc
NCI :	National Cancer Institute
NFV :	Nelfinavir
NS :	Non Spécifier
NVP :	Névirapine
OAT:	Organic Anion Transporter
OMS:	Organisation Mondiale Sante
PBPK:	Physiologically- Based-Pharmacokinetics
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PH :	Potentiel Hydrogene
PK :	Pharmacocinetique
PRISMA:	Referred Reporting Items for Systematic Reviews Analyses
QT :	Temps de Quick
RTV :	Ritonavir
RGV :	Raltégravir
SIDA :	Syndrome Immunodéficience Acquise
SK :	Sarcome de Kaposi
SQV :	Saquinavir
TAR :	Therapie Anti Retroviral
T20 :	Enfuvirtide
TDF :	Ténofovir
TPV :	Tipranavir
UGT :	UDP-Glucuronyl-Transférases
VEGF:	Vascular Endothélial Growth Factor
VEGFR:	Vascular Endothélial Growth Factor Receptor
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
3TC :	Lamivudine

TABLES DES ILLUSTRATIONS

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste des Tableaux :

Tableau I: Anticancéreux et ARV, Substrats des CY450 [27].....	36
Tableau II: Anticancéreux et ARV, substrats des transporteurs cellulaires [27].	37
Tableau III: Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV .	46
Tableau IV: Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV ..	47
Tableau V : Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV ..	48
Tableau VI: Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV ..	49
Tableau VII: Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV.	50
Tableau VIII: Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV	51
Tableau IX : Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV .	52
Tableau X: Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV ...	53
Tableau XI: Catégorisations des interactions entre Anticancéreux et ARV	54
Tableau XII: Catégorisations des interactions entre Anticancéreux et ARV.....	55
Tableau XIII: Catégorisations des interactions entre Anticancéreux et ARV	56
Tableau XIV: Catégorisations des interactions entre Anticancéreux et ARV	57
Tableau XV: Catégorisations des interactions entre Anticancéreux et ARV	58
Tableau XVI: Catégorisations des interactions entre Anticancéreux et ARV	59
Tableau XVII: Description des facteurs favorisant ces interactions	60
Tableau XVIII: Descriptions des facteurs favorisant ces interactions	61

Liste des Figures :

Figure 2: Structure du VIH [11].	8
Figure 1: Sites d'actions des Anticancéreux [22].	20
Figure 4: Répartition relative des différentes familles des cytochromes P450 au niveau hépatique[6].....	68

Table des matières

I-INTRODUCTION :	2
II. OBJECTIFS :	5
Objectif général	5
Objectifs spécifiques.....	5
III. GENERALITES.....	7
1. Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).....	7
1.1. Historique	7
1.2. Classification	7
➤ Famille	7
➤ Genre	7
➤ Structure du VIH	7
2. Les Antirétroviraux	8
2.1. Définition.....	8
2.2. Différentes classes ARV	8
➤ Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse	8
➤ Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).....	10
➤ Les inhibiteurs de la protéase	12
➤ Les inhibiteurs de l'intégrase.....	14
➤ Les inhibiteurs de fusion et d'entrée.....	16
➤ Les inhibiteurs de maturation	18
3. Cancer	19
3.1. Définition.....	19
3.2. Historique	19
3.3. Les anticancéreux	20
➤ Définition	20
➤ Classifications des anticancéreux	20
• Les agents alkylants.....	20
• Les agents intercalants.....	22
➤ Les médicaments ayant une action « en amont » du matériel génétique	25
✓ Les antimétabolites	25
✓ Les alcaloïdes végétaux	26
c) Exemples de molécules.....	27

✓ Les inhibiteurs de la tyrosine kinase.....	27
✓ Les anticorps monoclonaux	29
➤ Virus oncolytiques	30
4. Généralités sur les interactions médicamenteuses	31
4.1. Définition.....	31
4.2. Les types d'interactions médicamenteuses.....	31
5. Les Interactions entre anticancéreuses et ARV	35
IV/ METHODOLOGIE	39
1. Cadre et lieu de l'étude	39
2. Période et type d'étude	39
3. Matériel d'étude.....	39
5. Collecte des données	39
6. Aspects éthiques	40
7. Traitement et analyse des données	40
8. DIAGRAMME DE GANTT	41
V. RESULTATS	43
VI/DISCUSSION :.....	72
VII/CONCLUSION ET RECOMMANDATION :	75
VIII/ REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:.....	77
Annexes.....	83
FICHE SIGNALETIQUE.....	84
Serment de Galien	88

INTRODUCTION

I-INTRODUCTION :

Selon l'organisation mondiale de la santé(OMS), le virus de l'immunodéficience humaine(VIH) est un rétrovirus qui s'attaque aux cellules du système immunitaire et les détruisent ou les rendent inefficaces. Au premier stade de l'infection le sujet ne présente pas de symptômes. Cependant, l'évolution de l'infection entraîne un affaiblissement du système immunitaire et une vulnérabilité accrue aux infections opportunistes aboutissant au dernier stade de l'infection : syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) [1].

Le sida était la cause de la majorité des décès dus à l'infection à VIH avant 1996, mais depuis l'introduction des thérapies antirétrovirales, les causes de mortalité ont considérablement changé. En 2010, **75%** des décès étaient dus à des maladies autres que le sida, la majorité étant des cancers [2].

La mortalité et la morbidité des personnes vivant avec le VIH sont principalement dues à des infections opportunistes, des maladies chroniques telles que le cancer. Cependant, l'infection à VIH a toujours été associée à des tumeurs malignes telles que le sarcome de kaposi (SK), le lymphome non hodgkinien (LNH) et le cancer invasif du col de l'utérus (ICC) contribuant ainsi à la définition du stade sida selon la classification Centers for Disease Control des États-Unis [3].

Le cancer est un terme général appliqué à un grand nombre de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération anarchique de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases [4].

Depuis l'ère de la thérapie antirétrovirale combinée, l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH a été améliorée et est associée à un changement des causes de la mortalité. Le cancer qu'il s'agisse de cancer définissant ou non sida, est devenu la principale cause de décès chez les personnes vivant avec le VIH associée à une augmentation de l'incidence de certains cancers par rapport à la population générale. Le traitement est plus difficile, en raison des interactions potentielles entre anticancéreux et antirétroviraux, aux comorbidités et à l'agressivité tumorale [5].

L'interaction médicamenteuse est le reflet d'un changement d'activité ou d'un effet sur l'organisme d'un médicament, ceci lors de la présence d'une autre substance. Elle constitue une source majeure d'échec thérapeutique, d'inobservance ou d'accidents potentiellement graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, particulièrement dans les situations de polymédications dangereuses pour les personnes âgées [6].

Dans le monde, rien qu'aux États-Unis d'Amérique, l'iatrogénie médicamenteuse fait au moins 1 mort par jour et cause des lésions chez 1,3 millions de personnes chaque année [7] ; en France, elle représente 140000 hospitalisations, et 13000 décès avérés par an soit trois (03) fois plus que le nombre de personnes tuées sur les routes. Les effets indésirables liés aux médicaments sont estimés à 283000 par an, soit un coût de 320 millions d'euros par ans [6]. Par contre en Afrique en particulier au Mali les données sur l'iatrogénie médicamenteuse restent moins bien documentées avec 10 cas d'effets indésirables médicamenteux enregistrés de 01 janvier au 31 juin 2018 [8].

Plus particulièrement, il a été démontré que l'utilisation d'un traitement antirétroviral à base d'inhibiteurs de protéase augmente la toxicité de plusieurs agents anticancéreux, principalement ceux qui sont des substrats connus du cytochrome P450 et/ou de la glycoprotéine P. En effet des préoccupations similaires pourraient être soulevées au sujet des régimes antirétroviraux comportant du cobicistat (potentiateur pharmacocinétique) puisque les traitements antirétroviraux à base d'inhibiteurs de la protéase et cobicistat sont considérés comme étant des inhibiteurs puissants des enzymes du cytochrome P450. Inversement, la plupart des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont des inducteurs modérés ou puissant des enzymes du cytochrome P450, et pourrait réduire l'exposition à certains agents anticancéreux [9].

Cependant, les données cliniques sur ces interactions sont beaucoup moins nombreuses. Pour comprendre ce phénomène et attirer l'attention des prescripteurs et dispensateurs afin de l'éviter, il nous a semblé intéressant de s'interroger sur la question : Quels impact auraient-ils de l'association des anticancéreux et des antirétroviraux chez les personnes vivant avec le cancer et le VIH ? Dont l'objet de cette thèse est d'étudier les interactions médicamenteuses entre anticancéreux et antirétroviraux chez les personnes vivant avec le cancer et VIH à travers une revue de la littérature.

OBJECTIFS

II. OBJECTIFS :

Objectif général

Etudier les interactions médicamenteuses entre les anticancéreux et les antirétroviraux à travers une revue de la littérature de 1985 à 2019 dans le monde

Objectifs spécifiques

- 1-Identifier les interactions médicamenteuses entre anticancéreux et antirétroviraux
- 2-Catégoriser les interactions entre anticancéreux et antirétroviraux
- 3-Décrire les facteurs favorisant ces interactions

GENERALITES

III. GENERALITES

1. Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

1.1. Historique

En 1983, Luc Montagnier et son équipe de l'institut Pasteur de Paris isolèrent, à partir de ganglions lymphatiques, ce qui se révéla être un nouveau rétrovirus humain. Un peu plus tard, l'équipe de Robert Gallo au National Cancer Institute (NCI) et celle de Jay Levy à l'université de Californie à San Francisco isolèrent un rétrovirus sur des patients atteints du VIH SIDA et des personnes en contact avec des malades. Un second virus du Sida humain (HIV-2) sera découvert trois ans plus tard par l'équipe de l'institut Pasteur [10].

1.2. Classification

➤ Famille

Le virus de l'immunodéficience appartient à la famille des Retroviridae ou Rétrovirus, car il possède la transcriptase inverse, qui a la propriété de rétro transcrire le matériel génétique viral (ARV) en ADN appelé proviral [10].

➤ Genre

Son genre est celui des Lentivirus c'est-à-dire les virus qui provoquent une maladie à évolution lente.

➤ Structure du VIH

Le VIH possède une enveloppe virale constituée d'une double bicouche lipidique et de deux glycoprotéines (gp 120 et gp 41). La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp 120 occupe une position plus périphérique, elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôtes. L'enveloppe virale dérive de la cellule hôte. Il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière, y compris des molécules du CMH [10].

Un core viral ou nucléocapside, qui inclut une couche de protéine p17 et une couche plus profonde de protéines p24.

Un génome constitué deux copies d'ARN simple brin associées à deux molécules de transcriptase reverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10) et intégrase p32).

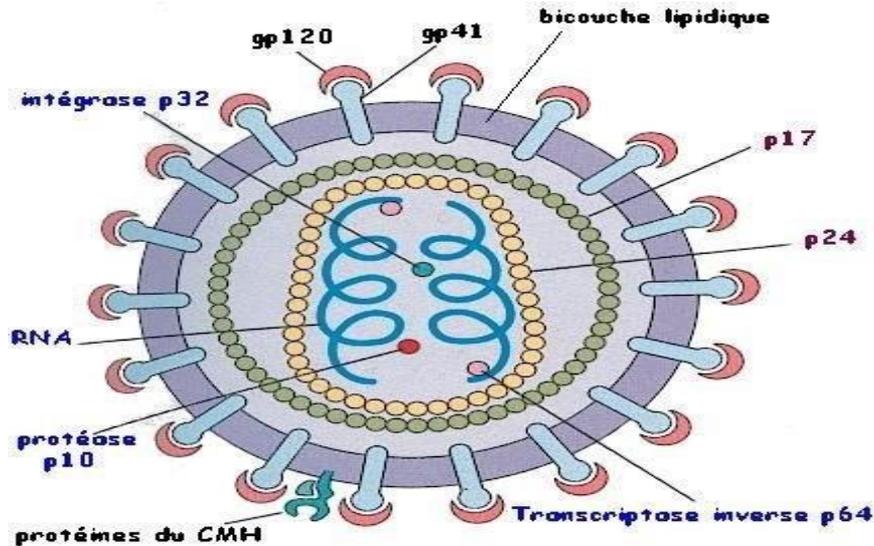


Figure 1: Structure du VIH [11].

2. Les Antirétroviraux

2.1. Définition

Les ARV constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [11].

2.2. Différentes classes ARV

➤ Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse

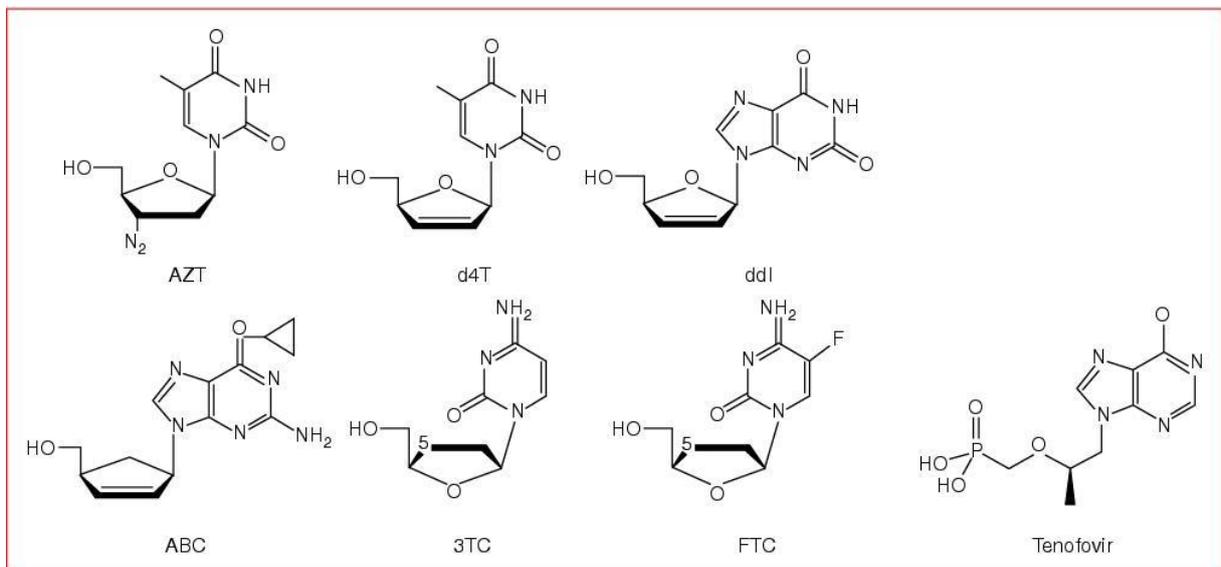
a) Définition

Les analogues nucléosidiques constituent la première classe d'antirétroviraux mise sur le marché alors que la classe des nucléotides a été développée fin des années 1990. Actuellement la classe des analogues nucléosidiques compte six représentants et les nucléotidiques un seul. [12]

b) Structure chimique

Ces molécules sont des analogues des nucléosides (adénosine, guanosine, cytosine, thymidine) qui se caractérisent toutes par la présence d'un sucre modifié en position 3 et, parfois en position 2'. Le plus ancien composé de ce type est la Zidovudine (3'-azido-3'-désoxythymidine, AZT). C'est un bioisostère de la thymidine où la fonction alcool en 3' a été substituée par une fonction azido. Tous les autres analogues de nucléosides sont conçus sur la même base et ont été développés pour tenter de contourner la résistance virale vis-à-vis de la zidovudine ainsi que ses problèmes de toxicité. Toutes ces molécules n'agissent pas en tant que tel mais après étapes de la phosphorylation (formation de nucléotides) dans la cellule

infectée. Le ténofovir est rattaché à cette classe quoiqu'il ne s'agisse pas d'un nucléoside mais un phosphonate [(2-Phosphonomethoxypropyl) adénine]. A ce titre, il peut être considéré comme un pseudo nucléotide et agir de façon analogue aux nucléotides formés à partir des autres molécules. Le lien C-P lui donnera cependant des propriétés différentes en ce qui concerne sa stabilité et son interaction avec la transcriptase inverse. Le ténofovir étant trop polaire pour être résorbé au niveau du tractus digestif, il est présent sous forme de prodrogue (fumarate de disoproxil [=bis [(isopropoxycarbonyl)oxy] methoxy] tenofovir, qui libère le ténofovir au cours de son passage Trans intestinal). [13]



Structures des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidique de la transcriptase inverse [14]

c) Mécanisme d'action

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse exercent une compétition avec les nucléosides naturels sur la transcriptase inverse et bloquent l'élongation de l'ADN viral (terminaison de la chaîne). Ils sont actifs sur le VIH-1 et VIH-2 [11].

d) Exemples de molécules INTI

Zidovudine (ZDV, AZT) ; Lamivudine (3TC) ; Emtricitabine (FTC) ; Didanosine (DDI) ; Stavudine (d4T) ; Abacavir (ABC) ; Zalcitabine (ddc) ; Racivir ; Amdoxovir ; Apricitabine ; Elvucitabine ; Tenofovir (TDF) ; Epzicom (Abacavir+ Lamivudine) [11].

e) Interactions médicamenteuses

La toxicité pancréatique de la didanosine, stavudine et zalcitabine est augmentée par injection intraveineuse de pentamidine

Les médicaments néphrotoxiques peuvent réduire l'élimination de la zalcitabine et augmenter sa toxicité

Les médicaments qui inhibent la glucuroconjugaison ou l'élimination rénale de l'azidothymidine augmentent sa toxicité (probénécide, sulfadoxine/priméthamine)

La concentration plasmatique de l'azidothymidine est réduite par les rifamycines et la clarithromycine et est augmentée par la méthadone

Les médicaments néphrotoxiques ou myélotoxiques augmentent le risque de myélosuppression lors d'un traitement à l'azidothymine [13]

e) **Effets secondaires [15]**

Zidovudine

Cliniques : nausée, asthénie, anorexie, céphalées, douleurs abdominales, fièvre, paresthésies, rashes cutanés, vomissements, myalgies, myosite, lipodystrophie.

Biologiques : anémie et la leucopénie à type neutropénie

Lamivudine

Cliniques : hépatite, pancréatite, neuropathies

Biologiques : anémie et neutropénie

Abacavir

Cliniques : réactions allergiques à type d'éruptions cutanées, fièvre, vomissements, diarrhée, céphalées, anorexie

Biologies : lymphopénie, élévation de la créatininémie

Stavudine

Cliniques : neuropathies périphériques dose dépendante, nausées, diarrhée, douleurs abdominales, asthénie, hépatite, pancréatite

Biologiques : augmentation des aminotransférases, neutropénie et thrombopénie

Didanosine

Cliniques : diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, asthénie, perte de poids, hépatite, pancréatite, neuropathie périphérique

Biologiques : altération de la fonction hépatique, hyper uricémie, élévation des amylases et des lipases sériques, augmentation des transaminases

Ténofovir

Cliniques : troubles gastro-intestinaux minimes

Biologiques : hypophosphatémie

➤ **Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**

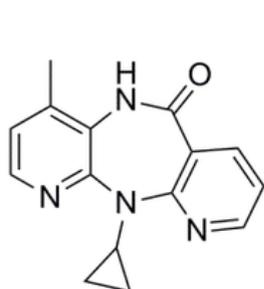
a) Définition

Les INNTI sont chimiquement et structurellement différents des INTI. Ce sont des inhibiteurs très puissants mais aussi très sélectifs de la transcriptase inverse du VIH-1 et sont inactifs sur

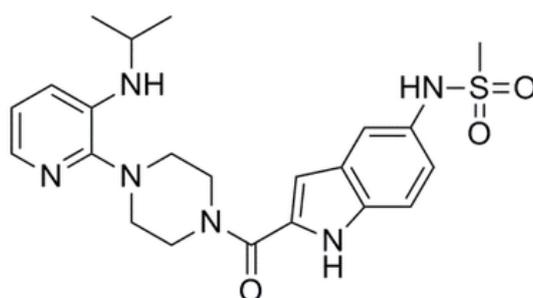
le VIH-2. Contrairement à l'INTI, les INNTI ne sont pas considérés comme des prodrogues puisqu'ils sont actifs sans phosphorylation. [12]

b) Structure chimique

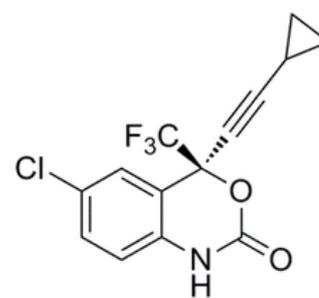
Les composés non nucléosidiques appartenant à la plus de trente classes structurales différentes ont démontré une activité inhibitrice sur la transcriptase inverse de HIV-1. Tout l'arsenal moderne du drug design a été mis en œuvre dans la conception de ces médicaments : criblage de banques de composés pour découvrir des structures -guident, obtention de la protéine recombinante, détermination de la structure des complexes enzymes-inhibiteurs par diffraction des rayons X, docking, mutation dirigée...La névirapine est la molécule de référence. La structure-guide a été obtenue par criblage d'une banque de composés synthétisés en leur temps dans le cadre de recherches sur les analogues tricycliques d'amines biogéniques. Le cyclo propylée permet d'éviter la N-déalkylation rapide observée pour le dérivé N-éthylé. [13]



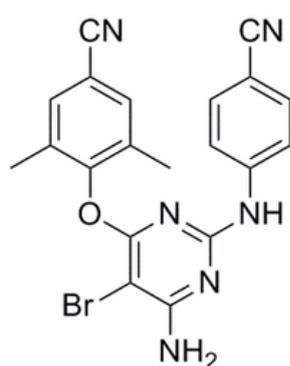
Nevirapine



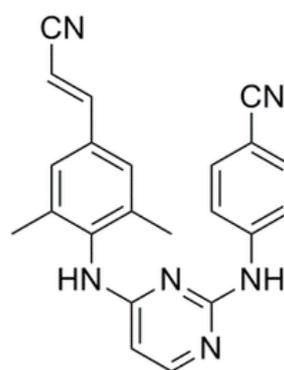
Delavirdine



Efavirenz



Etravirine



Rilpivirine

Structures chimiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [16]

c) Mécanisme d'action

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse agissent sur le site allostérique de la transcriptase inverse ; ils modifient la configuration du site actif et le rendent inapte à

remplir sa fonction de polymérase, ce qui arrête la formation de l'ADN proviral. Ces molécules sont actives uniquement sur la transcriptase inverse du VIH-1 [11].

d) Exemples de molécules

Efavirenz ; Névirapine ; Etravirine ; Delavirdine ; Rilpivirine [11].

e) Interactions médicamenteuses

Les principales interactions concernent les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4, et impliquent principalement une diminution des taux sériques des médicaments métabolisés par ce cytochrome (du fait de son induction).

Pour la névirapine, ceci affecte la rifabutine, la rifampicine, le kétoconazole, les anticoagulants oraux.

L'efavirenz diminue les taux sériques des inhibiteurs de la protéase du virus VIH (saquinavir, lopinavir, atazanavir), de la méthadone, de la rifabutine, de la clarithromycine, mais augmente le taux sérique du ritonavir [13].

f) Effets secondaires [15]

Efavirenz

Cliniques : Eruptions cutanées, trouble du sommeil, troubles digestifs, troubles neuropsychiatriques

Biologiques : Elévation des aminotransférases et du cholestérol total

Névirapine

Cliniques : rash, éruptions cutanées, syndrome de Lyell, troubles digestifs

Biologiques : dysfonctionnement hépatique dans les 6 premiers mois

➤ Les inhibiteurs de la protéase

a) Définition

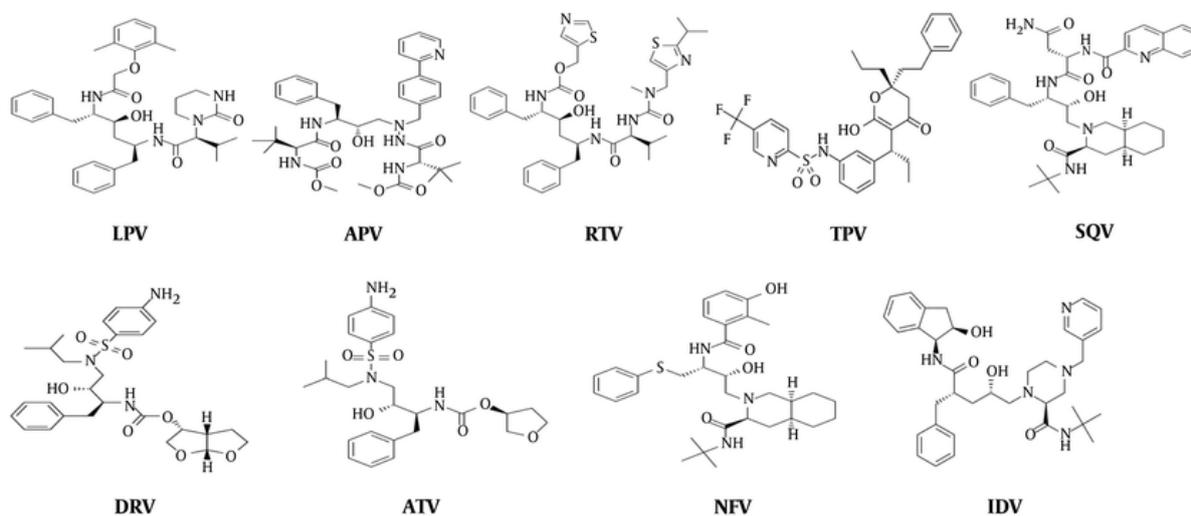
L'introduction des inhibiteurs de protéase (IP) dans l'arsenal thérapeutique du traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à partir de 1996 a permis de diminuer considérablement la mortalité et la morbidité des patients infectés par le VIH (1). [17]

b) Structure chimique

L'interaction substrat-protéase étant essentiellement de la nature hydrophobe (Phe ou Tyr), les inhibiteurs les plus efficaces portent des groupements hydrophobes volumineux. Par ailleurs, ils possèdent tous une fonction alcool secondaire au centre de leur structure. Dans le complexe protéase-inhibiteur, cette fonction R-CH(OH)-CHR'R'' se situe au cœur du site catalytique, mimant l'hydrate d'amide R-C(OH)-NH-R', intermédiaire tétraédrique postulé dans le

mécanisme d'hydrolyse des amides (qu'il y ait ou non catalysé par une protéase à aspartate).
[13]

Structures chimiques des inhibiteurs de protéase [18]



c) Mécanisme d'action

Il s'agit de molécules peptidomimétique se fixant au site de liaison du substrat à l'enzyme, ce qui empêche le clivage des précurseurs protéiques p 55-Gag et p160-Pol ; il en résulte la libération des particules virales défectueuses. De plus, les IP semblent avoir un effet inhibiteur de l'apoptose lymphocytaire, ce qui pourrait limiter, un effet propre, la diminution du nombre des lymphocytes CD4 circulants. [11].

d) Exemples inhibiteurs de la protéase

Amprenavir (APV), Tipranavir (TPV), Indinavir (IDV), Saquinavir (SQV), Fosamprenavir (FPV), Ritonavir (RTV), Darunavir (DRV), Atazanavir (ATZ) ; Nelfinavir (NFV), Kaletra (lopinavir+ ritonavir, LPV/r) [11].

e) Interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs de protéase sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses qui rendent leur usage difficile chez les patients recevant souvent des traitements complexes.

Les inhibiteurs de protéase inhibent le cytochrome P450 (3A4 mais d'autre aussi), augmentant le taux sérique des médicaments métabolisés par cet enzyme. En particulier, il est contre indiqué de les administrer avec la terféndine, l'astémizole, le cisapride, la quinidine.

Inversement, les médicaments modifiant le métabolisme hépatique peuvent altérer le taux sérique des inhibiteurs de protéase. Ainsi,

La clarithromycine augmente le taux sérique du ritonavir et de l'indinavir ;

Le fluconazole augmente le taux sérique du ritonavir mais réduit celui de l'indinavir ;

Le ketoconazole augmente de façon très importante le taux sérique du saquinavir, d'indinavir, de nelfinavir ;

La névirapine diminue la concentration-pic du saquinavir [13]

f) Effets secondaires [15]

Ritonavir

Cliniques : nausée, vomissement, diarrhées, douleur abdominale, paresthésie péri-buccale, neuropathies périphériques

Biologiques : augmentation des aminotransférases, triglycérides, cholestérol, anémie

Indinavir

Cliniques : nausée, vomissement, diarrhées, douleur abdominale, céphalée, asthénie, sécheresse de la peau, lithiases des voies urinaires

Biologiques : augmentation des aminotransférases, cholestérol, triglycérides, bilirubinémie non conjuguée

Nelfinavir

Cliniques : diarrhées, nausée, vomissement

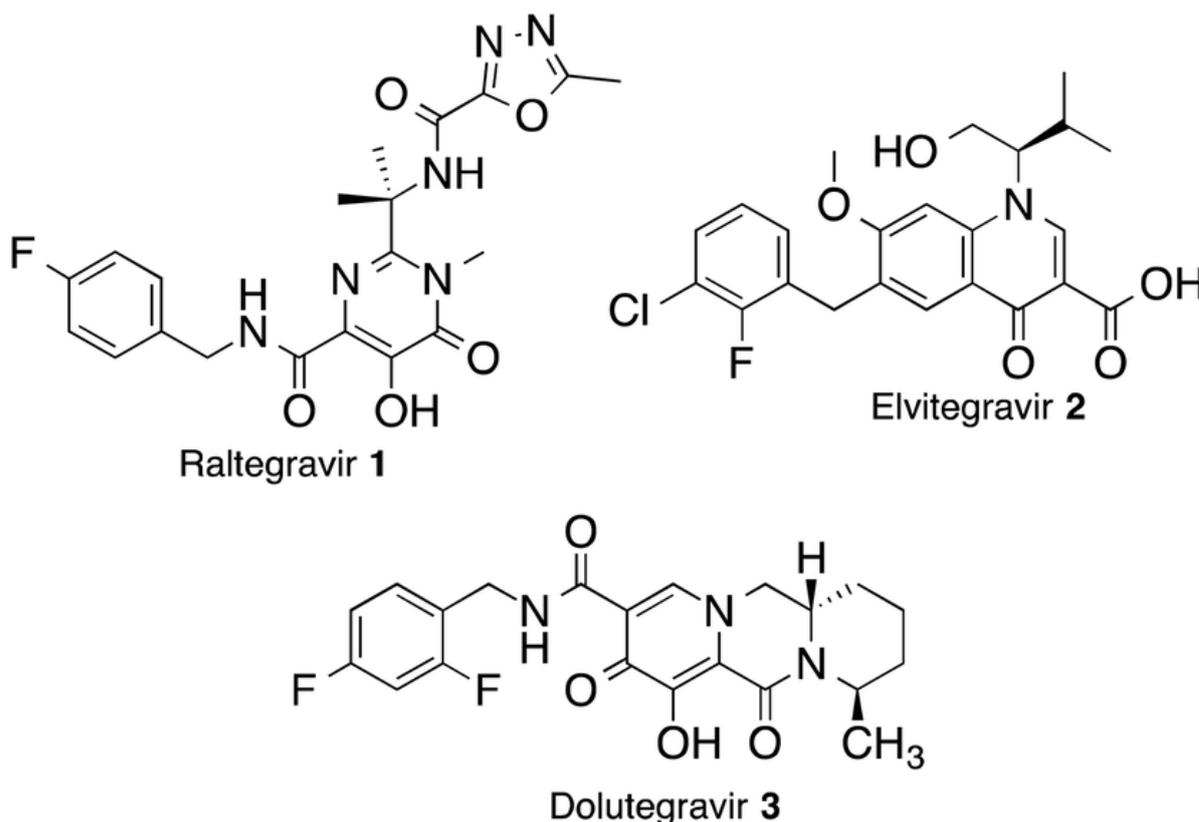
Biologiques : élévation des transaminases, hyperglycémie

➤ **Les inhibiteurs de l'intégrase**

a) Définition

Les inhibiteurs de l'intégrase sont une classe de médicaments antirétroviraux utilisés pour le traitement du sida qui ciblent l'intégrase du VIH, une enzyme responsable de l'intégration de l'ADNc viral dans le génome de l'hôte [19]

b) Structure chimique [20]



c) Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs de l'intégrase se lient au complexe intégrase-ADN viral après que ce dernier ait subi l'étape du « 5'-processing ». Une fois lié, l'inhibiteur qui possède une affinité plus élevée pour le site catalytique de l'enzyme, déplace l'ADN viral de ce dernier. Le transfert de brin ne peut plus se produire [21].

d) Exemples inhibiteurs de l'intégrase

Raltégravir(RGV), Elvitégravir (EVG/r), Dolutégravir(DTG).

e) Interactions médicamenteuses

- Le **raltégravir** ne possède aucune propriété d'induction ou d'inhibition enzymatique. Cependant, diminution des concentrations plasmatiques de raltégravir par induction de l'UGT1A1 par la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital
- La dose de **dolutégravir** doit être augmentée en association avec l'etravirine, l'efavirenz, névirapine, tripanavir, carbamazépine, millepertuis, rifampicine
- Augmentation de la biodisponibilité du metformine par le **dolutégravir**
- Formation de complexe par association avec les antiacides (contenant du magnésium, de l'aluminium), des compléments vitaminiques, des suppléments en fer ou en calcium avec **raltégravir, dolutégravir, elvitégravir**

- Augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine, de la désacétyl-rifabutine (entraînant une neutropénie et uvéite), des bêtabloquants (timolol, métoprolol), salmétérol en association avec **elvitégravir** [21].

f) Effets secondaires [21]

Raltégravir

Cliniques : perte d'appétit, rêves anormaux, insomnie, cauchemars, comportement anormal, dépression, vertiges, céphalées, hyperactivité psychomotrice, douleur abdominale, diarrhée, flatulence, nausées, vomissement, dyspepsie, rash, asthénie, fatigue, fièvre

Biologiques : augmentation du taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase, de triglycérides sanguins, de lipase, d'amylase pancréatique sanguine

Elvitégravir

Cliniques : réaction allergique, diminution de l'appétit, insomnie, rêves anormaux, céphalées, sensations vertigineuses, douleurs abdominales, constipation, rash cutané, éruption pustuleuse, prurit, urticaire, asthénie, douleur, fatigue

Biologiques : neutropénie, hyperphosphatémie, hyperglycémie, hypertriglycérides, élévation de la créatinine kinase, élévation de la créatininémie

Dolutégravir

Cliniques : insomnie, rêves anormaux, dépression, céphalées, vertiges, nausées, diarrhées, vomissement, douleurs abdominales, éruption cutané, prurit, fatigue

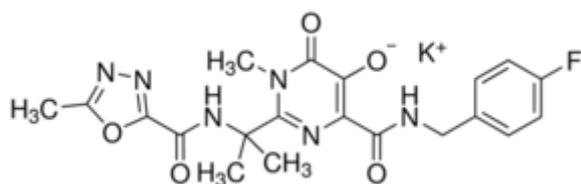
Biologiques : élévation de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la créatinine phosphokinase

➤ **Les inhibiteurs de fusion et d'entrée**

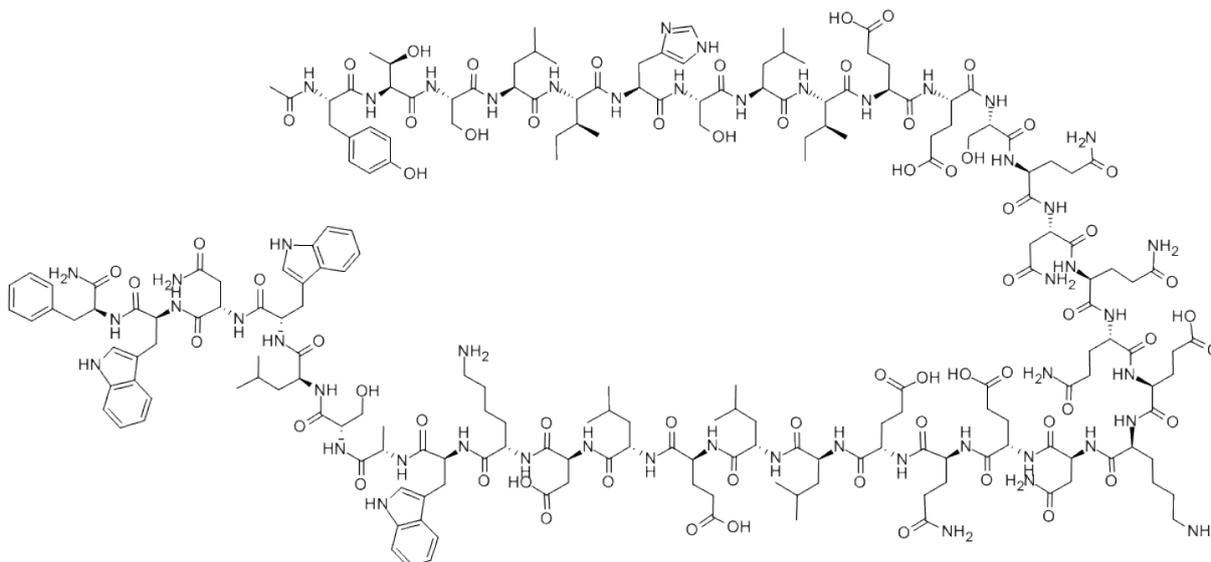
a) Définition

L'infection des cellules cibles par le VIH est processus complexe en plusieurs étapes impliquant l'attachement aux cellules hôtes et la liaison CD4, la liaison aux corécepteurs et la fusion membranaire. Les médicaments qui bloquent l'entrée du VIH sont collectivement appelés inhibiteurs d'entrée, mais constituent un groupe complexe de médicaments avec de multiples mécanismes d'action en fonction du stade du processus d'entrée auquel ils agissent. Deux inhibiteurs d'entrée, l'enfuvirtide et le maraviroc, ont été approuvés pour le traitement de l'infection par le VIH-1, un certain nombre d'agents sont en cours de développement [22]

b) Structure chimique [23]



Maraviroc (1)



Enfuvirtide (2)

c) Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de fusion : Enfuvirtide se lie de façon spécifique au domaine HR1 de la protéine gp41, elle empêche le changement de conformation de gp41 qui mènerait à la fusion des membranes du virus de la cellule hôte [13].

Les inhibiteurs d'entrée (CCR5) : sont des petites molécules capables de se fixer dans une poche hydrophobe de la région transmembranaire en hélices du CCR5. Cependant, la fixation induit un changement conformationnel du corécepteur empêchant sa reconnaissance par la boucle V3 de la gp120 [24].

d) Exemples inhibiteurs de fusion et d'entrée

Les inhibiteurs de la fusion : Enfuvirtide (ENF ; T-20).

Les inhibiteurs d'entrée (CCR5) : Maraviroc, Vicriviroc, TNX-355.

e) Interactions médicamenteuses

Maraviroc est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP3A4). Cependant, les inducteurs (rifampicine, efavirenz) et les inhibiteurs (kétoconazole, Lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir) du CYP3A4/ Pgp peuvent affecter sa concentration plasmatique [12]

Le maraviroc n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la zidovudine, lamivudine, midazolam, éthinylestradiol et du lévonorgestrel [12]

f) Effets secondaires

Enfuvirtide : réaction au site d'injection, une prédisposition aux pneumonies bactériennes et diverses autres infections, Eosinophilie, intolérance gastro-intestinale [13]

Maraviroc : intolérance gastro-intestinale, maux de tête, hypotension orthostatique, Hépatotoxicité

Parallèlement l'inhibition du récepteur CCR5 semble engendrer certains effets négatifs ou positifs :

Le récepteur CCR5 aide à limiter certaines réponses immunes et orienter les cellules immunes effectrices vers le site inflammatoire et joue un grand rôle dans l'immunité innée.

Le récepteur CCR5 est indispensable pour lutter contre certains agents pathogènes tels que le virus West Nile, Toxoplasma gondii, Cryptococcus neoformans, Trypanosoma cruzi ou encore Mycobacterium tuberculosis et par conséquent l'inhibition prolongée de ce type de récepteur pourrait augmenter l'incidence de ces infections

A l'inverse, l'inhibition du récepteur semble engendrer certains effets positifs tels que la diminution du processus athérogène [12]

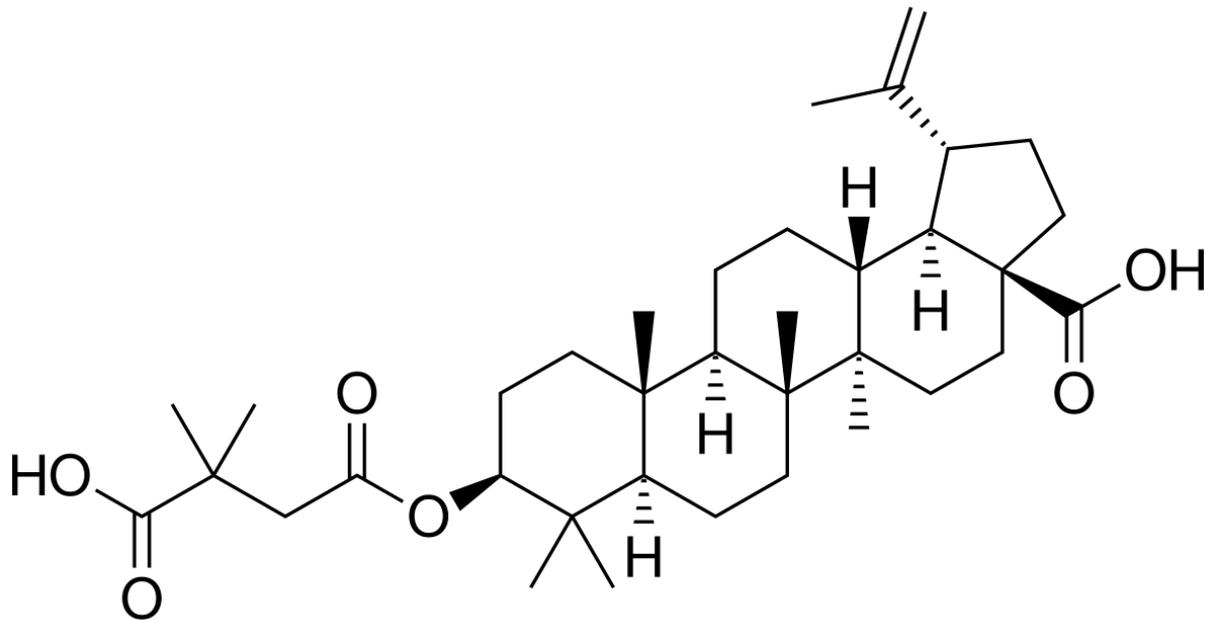
➤ **Les inhibiteurs de maturation**

a) Définition

Les inhibiteurs de maturations sont une classe expérimentale d'antirétroviraux qui inhibent la maturation des particules du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le réarrangement structural nécessaire pour former des particules virales infectieuses. Ce réarrangement est déclenché par le clivage ordonné des poly protéines précurseurs Gag en leurs homologues fonctionnels par l'enzyme protéase virale [25].

b) Structure chimique [26]

Bévirimat



c) Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de maturations du VIH-1 perturbent la dernière étape du clivage médié par la protéase du VIH-1 de la polyprotéine Gag entre la capsid p24 (CA) et le peptide espaceur 1 (SP1), conduisant à la production du virus infectieux. [27]

d) Exemples inhibiteurs de maturation

Bévirimat (BVM).

e) Interactions médicamenteuses

Bévirimat est un substrat des UGT. La principale voie de biotransformation est la glucuronidation par l'UGT1A3. Bévirimat présente également une inhibition faible à modérée des UGT 1A1, 1A3, 1A4, 1A8, 1A10 et 2B7.

Bévirimat et inducteur de protéase, lorsqu'il est Co administré avec le ritonavir, l'exposition au Bévirimat diminue [28].

3. Cancer

3.1. Définition

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu sain de l'organisme. C'est une maladie de la cellule que tous les êtres vivants (même les animaux) peuvent développer [29].

3.2. Historique

Les plus anciennes cellules cancéreuses qui aient été retrouvées sont celles provenant d'os de dinosaures, datant de la préhistoire. Des cellules cancéreuses ont également été retrouvées sur des momies adolescentes datant de l'antiquité. D'ailleurs, les premiers à avoir décrit le processus de cancer sont les Egyptiens : sur certains papyrus de médecin égyptien figure la description du cancer du sein et du col de l'utérus avec les mêmes signes qu'aujourd'hui [29].

Au 5^{ème} siècle avant JC, HERODOTE (un historien grec) décrivait déjà toutes les étapes du cancer comme aujourd'hui. Mais c'est HIPPOCRATE (un médecin grec) qui donna le nom à la maladie : *karkinos* signifiait *crabe*. Il le décrivait comme étant une tumeur envahissante et entraînant la mort.

Cependant, c'est en 1943 que le 1^{er} produit de la chimiothérapie est découvert, par hasard, lors de la guerre mondiale : l'exposition d'un bateau transportant du gaz moutarde provoqua une aplasie des marins. La chimiothérapie n'a ensuite cessé de se développer (surtout avec les découvertes faites sur l'ADN) [29].

3.3. Les anticancéreux

➤ Définition

Les anticancéreux sont les médicaments destinés à bloquer la prolifération des cellules cancéreuses ou les néoplasmes. Toutefois, la plupart des anticancéreux ne sont pas des médicaments à effet spécifique sur les cellules cancéreuses étant donné qu'ils touchent également les cellules saines. [30].

Figure 1

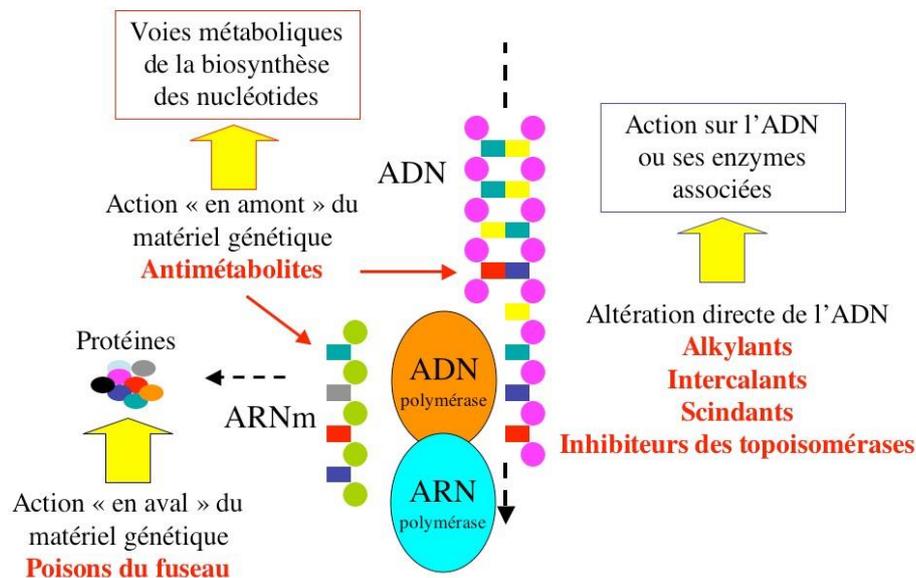


Figure 2: Sites d'actions des Anticancéreux [31].

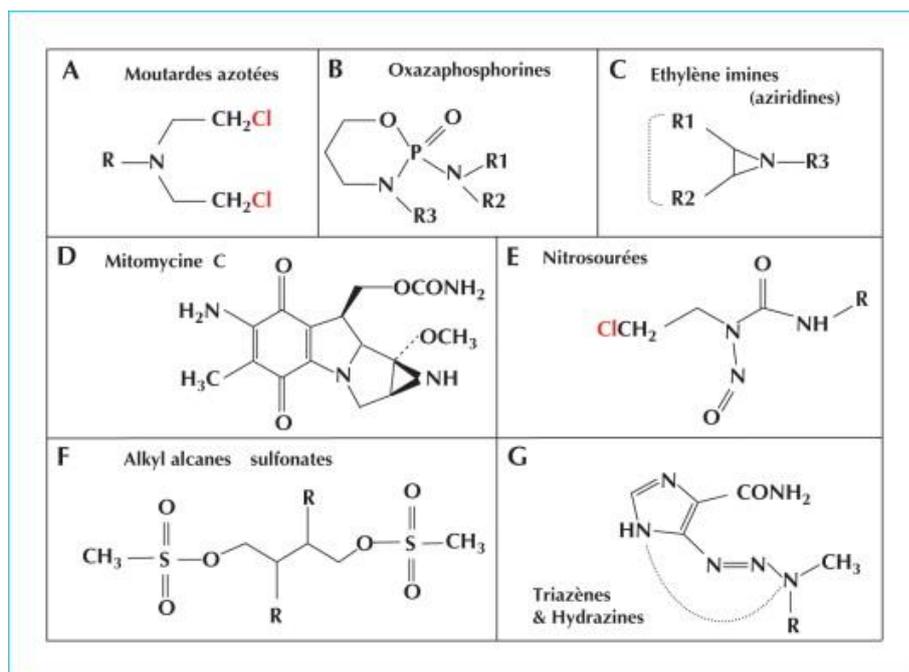
➤ Classifications des anticancéreux

- ✓ Les médicaments ayant une action directe sur l'ADN ou de ses enzymes associées
 - Les agents alkylants

a) Définition

Les agents alkylants sont les agents anticancéreux les plus anciens. Leur première utilisation date de la deuxième Guerre Mondiale où les soldats se servaient des moutardes à l'azote comme arme chimique particulièrement irritante pour l'arbre respiratoire. Plusieurs types de molécules ont été synthétisés par la suite à des visées anticancéreuses [32].

b) Structure chimique [33]



c) Mécanisme d'action

Ils sont utilisés pour arrêter la croissance des tumeurs par le cross-linking des bases guanines de l'ADN, ce qui empêche ces brins d'ADN de se démêler et de se séparer ; prévenant la réplication de l'ADN, et dès lors ces cellules cessent de se diviser [34].

d) Exemples d'agents alkylants

Les moutardes azotées (Cyclophosphamide) ; ifosfamide ; chlorambucil ; cisplatine ; carboplatine [32].

e) Interactions médicamenteuses

Augmentation de la concentration plasmatique du **cyclophosphamide** par association avec les inhibiteurs de protéases entraînant des troubles digestifs, myélotoxicité, arythmie, cystites hémorragiques [35]

Cisplatine voie métabolique indépendante des cytochromes mais, néphrotoxicité accrue avec les ARV néphrotoxiques (ténofovir, indinavir) [35].

f) Effets secondaires [30]

Cyclophosphamide : Neurotoxicité, leucopénie, alopecie, réactions allergiques, cystites hémorragiques

Ifosfamide : Néphrotoxicité, alopecie, cystites hémorragiques, leucopénie, encéphalopathies

Chlorambucil : toxicité hématologie dose dépendante, leucopénie, thrombopénie

Cisplatine : Néphrotoxicité dose dépendante, neurotoxicité, ototoxicité

Carboplatine : hématotoxicité, thrombopénie, neutropénie

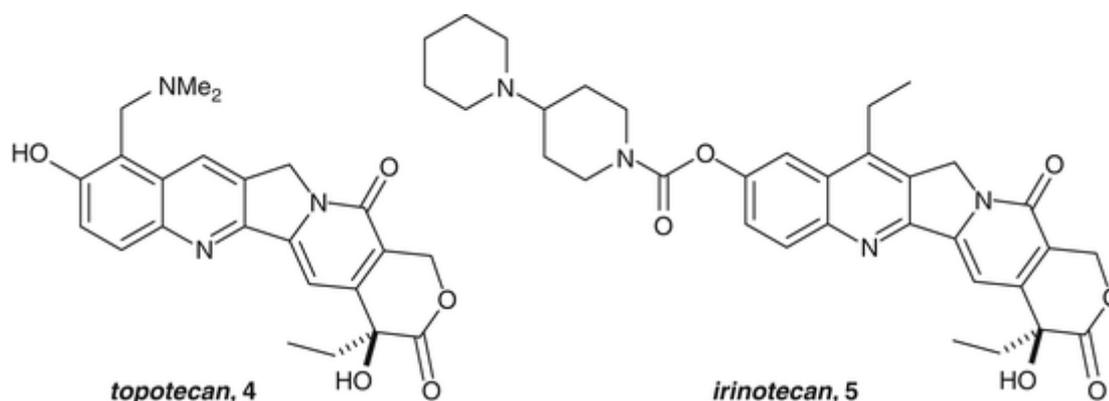
- **Les agents intercalants**

- ✚ **Les dérivés de la camptothecine**

a) Définition

Sont des alcaloïdes pentacycliques isolés de *camptotheca acuminata* ; cependant trop toxique pour la thérapeutique. Mais elle a permis la synthèse de dérivés utilisés aujourd'hui contre le cancer [36].

b) Structure chimique [37]



c) Mécanisme d'action

Ces molécules ont une action sur la topoisomérase de type I en formant un complexe stable avec l'enzyme et le brin d'ADN avec lequel cette dernière s'est fixée ; cependant trop toxique pour la thérapeutique. [36]

d) Exemples de molécules

irinotécan et le topotécan [36]

e) Interaction médicamenteuses

Augmentations de l'exposition en présence d'inhibiteurs de protéases, aggravation du risque de myélosuppression avec les inhibiteurs (Atazanavir, Indinavir) [35]

f) Effets secondaires [32]

- **Topotécan** : neutropénie sévère sur environ 7j, thrombopénie moins fréquente, troubles digestifs, alopecie
- **Irinotécan** : diarrhées, neutropenie, anémie, alopecie

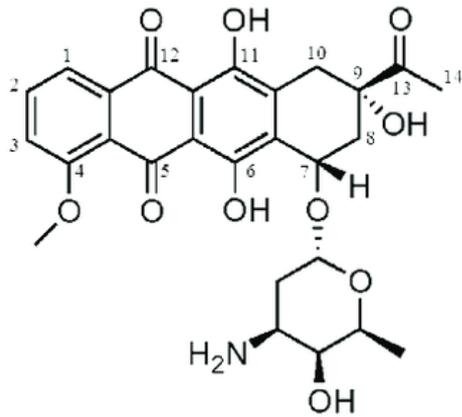
✚ Les anthracyclines

a) Defintion

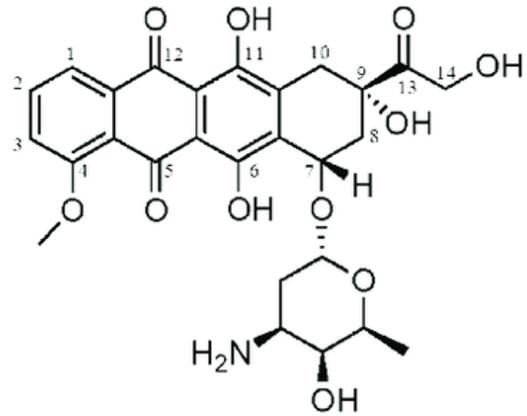
Sont des médicaments anticancéreux d'origines naturelles ; isolées à partir de microorganismes actinobacteries du genre streptomyces. Ils forment des radicaux libres oxygénés responsables de leur toxicité (toxicité cardiaque), mais sans doute leur activité anticancéreuse [38].

b) Structure chimique

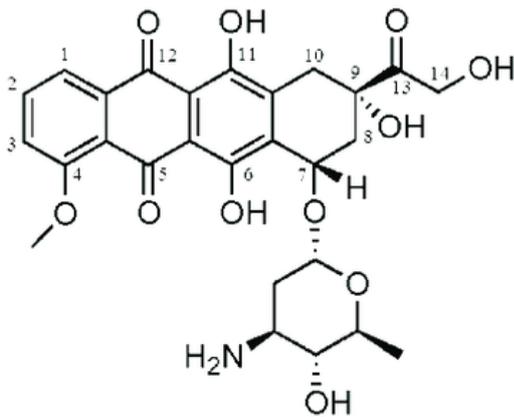
Les Anthracyclines possèdent une structure polycyclique dérivant d'une chaîne de réactions métaboliques complexes. A l'origine de celle-ci de simple composés en C2 : les acétates interviennent au nombre de 10 pour obtenir la première ébauche moléculaire polycyclique. Une succession de réactions chimiques simples et l'acquisition d'un sucre aminé permettent ensuite l'obtention de la daunorubicine, puis de la doxorubicine [39].



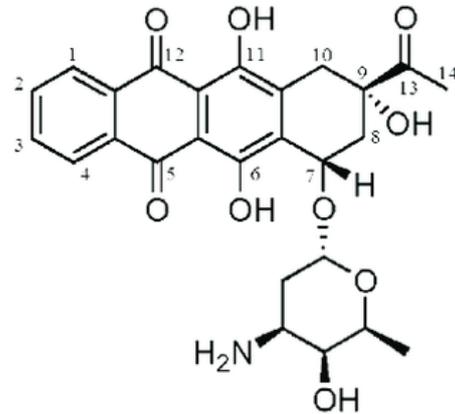
Daunorubicin



Doxorubicin



Epirubicin



Idarubicin

Structures chimiques des Anthracyclines [40]

c) Mécanisme d'action

Les Anthracyclines s'intercalent entre les paires de bases azotées de l'ADN et inhibent l'activité de la topoisomérase II [38]

d) Exemples de molécules

Epirubicine ; daunorubicine ; doxorubicine ; piraubicine ; idarubicine [38].

e) Interactions médicamenteuses

Le CYP450 n'étant pas la principale voie de métabolisation des anthracyclines, les interactions avec les ARV semblent être moins probables mais, des interactions avec la glycoprotéine Gp sont possibles [35].

f) Effets secondaires

Toxicité cardiaque aigue, dépression médullaire, alopecie, nausées et vomissements, mucites, nécrose tissulaire [32]

g) Autres agents intercalants

Mitoxantrone; amsacrine; elliptinium; actinomycine D ou dactinomycine; etoposide; bleomycine [38].

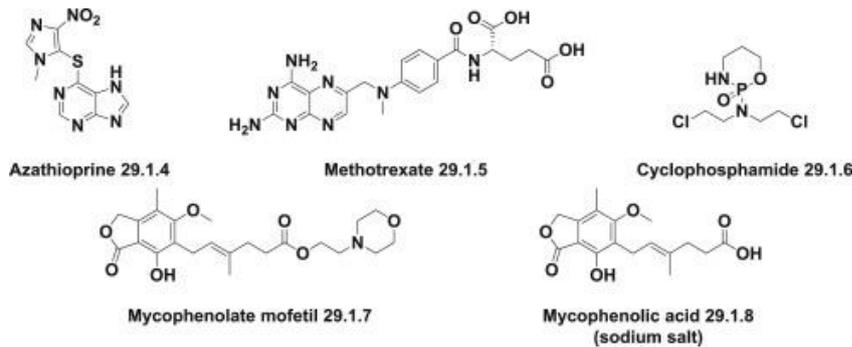
➤ **Les médicaments ayant une action « en amont » du matériel génétique**

✓ **Les antimétabolites**

a) Définition

Les antimétabolites sont des analogues structuraux des bases nucléiques ou faux substrats qui vont s'incorporer dans l'ADN à la place des bases puriques (adénine, guanine) ou pyrimidine (thymine, cytosine, uracile), ou inhiber des voies métaboliques qui participent à la biosynthèse de ces bases (inhibition de la synthèse d'acide folique par les antifoliques. [41]

b) Structure chimique [42]



c) Mécanisme d'action

Une inhibition de la dihydrofolate réductase (DHFR) et thymidylate synthase (TS) par analogie structurale avec l'acide folique. Ces médicaments inhibent la synthèse de thymidine [41].

d) Exemples de molécules antimétabolites

Les antipyrimidines (5FU, gemcitabine) ; les antipyrines (fludarabine) ; les antifolates (Méthotrexate) [43].

e) Interactions médicamenteuses

Indépendants des cytochromes, pas d'interactions métaboliques prévisibles mais, potentialisation possible des toxicités (toxicité rénale potentialisée par le Ténofovir) [35]

f) Effets secondaires

Toxicité cardiaque, l'angor, vasospasme coronaire, une atteinte endothéliale avec la 5-FU [32]

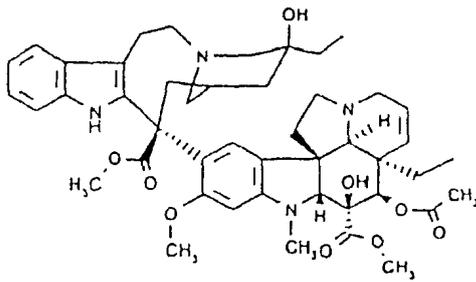
➤ Les médicaments ayant une action en « aval » du matériel génétique

✓ Les alcaloïdes végétaux

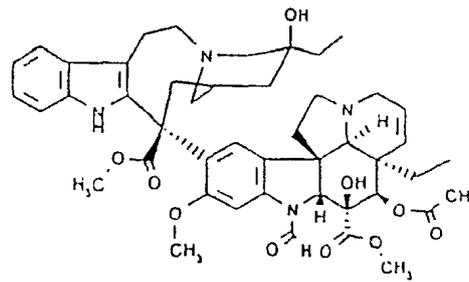
a) Définition

Ce sont des dérivés de végétaux et bloquent la division cellulaire en empêchant la synthèse des microtubules et la formation du fuseau mitotique. Ce fuseau est vital pour la division cellulaire, qui ne peut alors s'effectuer. [44]

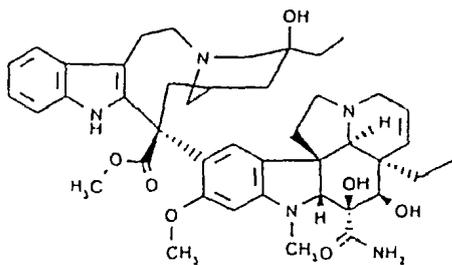
b) Structure chimique [45,46]



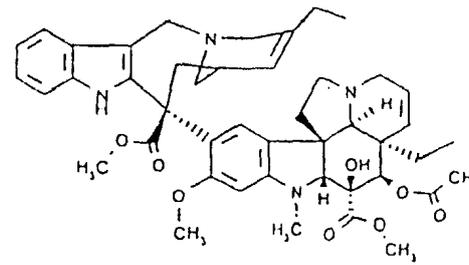
Vinblastine



Vincristine



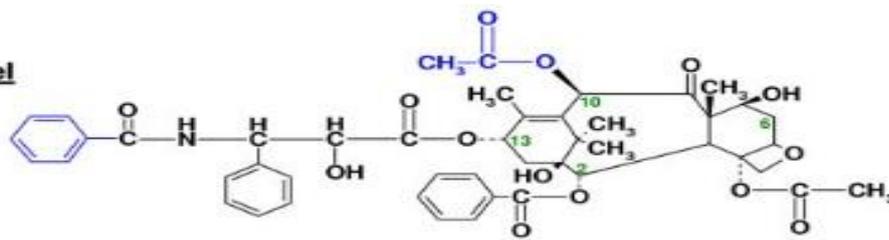
Vindesine



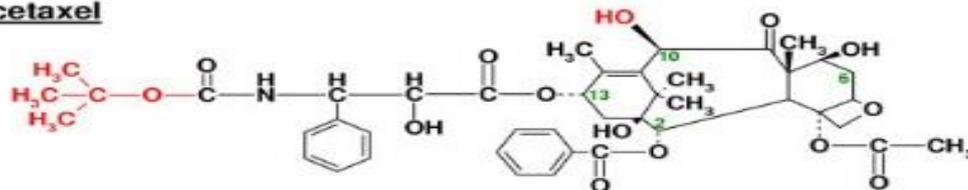
Vinorelbine

Structure des alcaloïdes de Vinca utilisés en chimiothérapie

a) Paclitaxel



b) Docetaxel



c) Exemples de molécules

Les taxanes (paclitaxel ; docétaxel) ; les vinca-alcaloïdes (la colchicine ; vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindésine) [41].

d) Mécanisme d'action

Les taxanes ou alcaloïdes de l'If (Taxus baccata) ont pour rôle de stabiliser la tubuline et empêcher les processus de dépolymérisation essentiels à la constitution et à la rétraction du fuseau mitotique. Ils figent le réseau tubulaire, devenant incapable de se réorganiser, lors de l'interphase et de la mitose. Ce blocage entraîne la mort cellulaire [41].

Les vinca-alcaloïdes se lient à la tubuline, protéine cytosolique et empêchent la polymérisation. Cette liaison va s'exprimer sur les cellules en division en bloquant la mitose en métaphase, une des phases de la mitose mais aussi sur les neurones ou ces anticancéreux vont perturber la production des neurotubules et ainsi la neurotransmission [41].

e) Interactions médicamenteuses

Les vinca-alcaloïdes sont des substrats du CYP450 3A4 et sont donc à même de voir leur pharmacocinétique modifiée par les INNTI et les IP avec neuropathies de grade 3, neutropénies, de toxicités digestives et hématologiques.

Les taxanes sont tous métabolisés par CYP450, toxicités sévères avec mycoses sévères neutropénies fébriles, détresse respiratoire du paclitaxel avec didanosine, saquinavir et lopinavir/ritonavir [35]

f) Effets secondaires [32]

- Les vinca-alcaloïdes : neuropathie axonale, neutropénie réversible, troubles digestifs, alopecie, néoplasies secondaires, rashes cutanés, bronchospasmes

- Les taxanes

Docétaxel : neutropénie, réactions d'hypersensibilité sévères, rétention hydrique, neuropathies périphériques, toxicité cardiaque, alopecie, syndrome mains-pieds, nombreuses réactions cutanées

Paclitaxel : hypersensibilité, neutropénie, intolérance intraveineuse, réactions d'hypersensibilité sévères, neurotoxicité, toxicité cardiaque, alopecie, nausées et vomissements

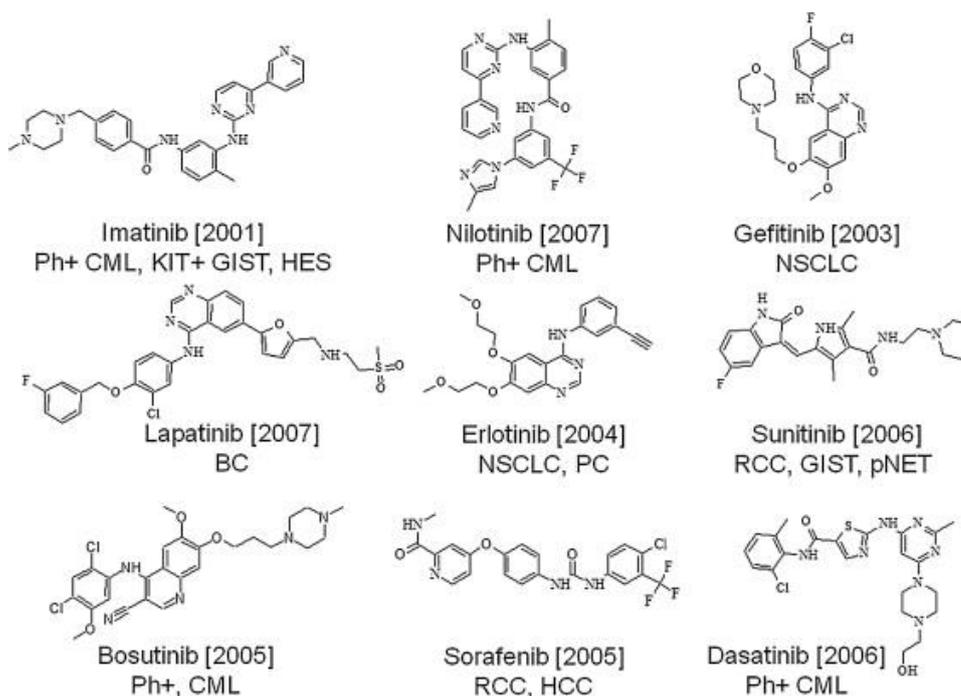
- **Les médicaments qui ciblent un récepteur ou un mécanisme précis de la tumeur : thérapie ciblée**

- ✓ **Les inhibiteurs de la tyrosine kinase**

a) Définition

Les inhibiteurs de tyrosine kinase appartiennent à une nouvelle famille thérapeutique appelée "thérapie ciblée". Les thérapies ciblées ont de ce fait une plus grande spécificité d'action envers les cellules tumorales et permettent d'obtenir des index thérapeutiques plus larges et, par conséquent une moindre toxicité. Ils sont généralement délivrés par voie orale [47].

b) Structure chimique [48]



c) Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de tyrosines kinases agissent sur l'activité kinase en entrant en compétition avec l'ATP ou en se liant au domaine catalytique, bloquant ainsi la reconnaissance du substrat et empêchant la phosphorylation et donc l'inhibition des cascades de signalisation [49]

d) Exemples de molécules [32]

Les inhibiteurs du VEGF (vascular endothelial growth factor) : Sunitinib ; axitinib ; pazopanib

Les inhibiteurs de l'EGF (Epidermal growth factor) : gefitinib ; erlotinib ; afatinib ; osimertinib ; rociletinib

Les inhibiteurs de la protéine de fusion BCR-ABI ou chromosome de Philadelphie : imatinib ; dasatinib ; nilotinib ; bosutinib ; ponatinib ; sorafenib ; regorafenid

Les inhibiteurs de la serine-thréonine kinase RAF : Dabrafenid ; vemurafenib ; sorafenib ; regorafenid

Les inhibiteurs de la serine- thréonine kinase MEK : Cobimetinib ; tramétinib

Les inhibiteurs de la serine-thréonine kinase mTor (mammalien target of rapamycin) : Temsirolimus(Torisel) ; Everolimus(Afinitor),

Autres inhibiteurs de tyrosine kinase : Crizotinib ; ibrutinib ; idelalisib ; ruxolitinib

e) Interactions médicamenteuses

Tous les inhibiteurs de tyrosine kinase administrés par voie orale sont métabolisés par le CYP3A4 mais, d'autres enzymes CYP et UGT jouent un rôle secondaire.

L'association avec les inducteurs enzymatiques diminue la concentration plasmatique des inhibiteurs de tyrosine kinase. Par exemple, la Co administration de Rifampicine, qui est un inducteur puissant des CYP 3A4, 2C9, 2C19, 2B6, diminue la concentration plasmatique de 67% pour l'Erlotinib, de 85% pour le Gécitinib, de 68% pour l'Imatinib, de 80% pour le Nilotinib, 51% pour le Sunitinib. Inversement, la Co administration avec les inhibiteurs enzymatiques tels que le Kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4 augmente la concentration plasmatique de 86% de l'Erlotinib, 40% de l'Imatinib, de 220% du Pazopanib, de 50% du Sunitinib [50].

f) Effets secondaires [32]

Cliniques : Les éruptions cutanées, le syndrome mains-pieds, toxicité des muqueuses, diarrhées, nausées, vomissements, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, insuffisance thyroïdienne, syndrome de leuco encéphalopathie postérieure, fatigue, perte de l'appétit, céphalées, allongement de l'intervalle QT, des myalgies, des arthralgies, crampes musculaires, rashes cutanés

Biologiques : les thrombopénies et les neutropénies de grade 3 ou 4, anémie, hypophosphatémie, hyperamylasémies, hyperlipidémie, élévation des transaminases, allongement de l'intervalle QT.

✓ Les anticorps monoclonaux

a) Définition

Les anticorps monoclonaux anticancéreux sont des anticorps produits naturellement par une même lignée de lymphocyte B activé ou plasmocyte, reconnaissant le même épitope d'un antigène. Afin de pouvoir être utilisés comme thérapie, ils sont produits grâce à une cellule issue de la fusion entre un lymphocyte B et une cellule cancéreuse et rentrent dans la catégorie des thérapies ciblées [51].

b) Mécanisme d'action

Elles ciblent un récepteur ou un mécanisme précis de la tumeur ; cependant elles interagissent avec les molécules spécifiques nécessaires à la croissance tumorale et à la carcinogénèse [51].

c) Exemples anticorps monoclonaux

Les anti-VEGFR (Bevacizumab); les Anti- EGFR (Cetuximab, Panitumumab,); Anti HER2 (Trastuzumab, pertuzumab); les Anti-CD20 (Rituximab, ibritumomab, ofatumumab); et les autres anticorps monoclonaux (Alemtuzumab, Blinatumomab, Daratumumab, Ipilimumab, Panitumumab) [51].

d) Interactions médicamenteuses

Pas de métabolisme par les cytochromes, interactions peu probables

e) Effets secondaires [32]

bevacizumab : hypertension artérielle, protéinurie, épistaxis, asthénie, thromboses veineuses ou artérielles

Cétuximab : Toxicité cutanée, toxicité unguéale, épaissement ciliaire, modification de la chevelure, dyspnée

Panitumumab : Réactions cutanées, exfoliation de la peau, xérose, périonyxis, diarrhées

Rituximab : fièvre, urticaire, angioedème, dyspnée, hypotension, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypocalcémie, exacerbation d'une pathologie cardiaque

➤ **Virus oncolytiques**

a) Définition

La virothérapie oncolytique est un traitement utilisant un virus qui peut se répliquer pour tuer les cellules cancéreuses. Il existe de nombreuses espèces de virus, mais toutes ne peuvent être conçues pour être un virus oncolytique (OV). Les caractéristiques typiques de ces OV doivent inclure le fait d'être non pathogène, la capacité de cibler et de tuer les cellules cancéreuses, et la capacité d'être transformé pour exprimer des facteurs de destruction des tumeurs par des méthodes de génie génétique [52]

b) Mécanisme d'action

Les OV ont la capacité unique de se répliquer de manière sélective dans les cellules cancéreuses et de provoquer l'inflammation et même la mort des cellules cancéreuses, entraînant en outre des réponses immunitaires de l'hôte en raison de l'exposition aux antigènes associés au cancer. Le mécanisme anticancéreux de l'OV comprend l'oncolyse directe ou la cytotoxicité envers les cellules cancéreuses ou l'induction indirecte des effets de spectateur (y compris la destruction des vaisseaux sanguins tumoraux) et immunothérapeutique envers les tumeurs. [52]

c) Exemples de molécule à virus

Virus orphelin cytopathique intestinal humain (RIGVIR) ; Adénovirus (Oncorine) ; Virus Herpès simplex (T-VEC) [52].

d) Interactions médicamenteuses [52]

Effet synergie : Il existe des précédents de chimiothérapie standard associée à une virothérapie et la combinaison a montré des effets antitumoraux améliorés, dans le même temps, une telle thérapie combinée a également montré une sécurité plus élevée, prolongeant encore la survie du patient

Par exemple : L'adénovirus s'est combiné avec succès avec le cisplatine, le 5-FU, la doxorubicine, le témozolomide, l'irinotécan et le paclitaxel.

Le virus de la vaccine et du paclitaxel.

e) Effets secondaires [52]

Virus orphelin cytopathique intestinal humain : Fatigue, somnolence et dyspepsie (réversible, a duré quelques jours et ne nécessite pas de traitement)

Adénovirus : Fièvre (45,7%), douleur localisée (28,3%), symptômes pseudo-grippaux (9,8%), leucopénie, diminution des plaquettes, dysfonctionnements hépatiques, alopecie et nausées (tous bien tolérés)

Virus Herpès simplex (T-VEC) : Frissons, fièvre, douleur au point d'injection, nausées, Symptômes pseudo-grippaux et fatigue. Et les effets.

4. Généralités sur les interactions médicamenteuses

4.1. Définition

L'interaction médicamenteuse est le reflet d'un changement d'activité ou d'un effet sur l'organisme d'un médicament, ceci lors de la présence d'une autre substance (autre médicament, aliments, boissons, divers produits chimiques). Les interactions médicamenteuses sont d'ordre pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique [6]. Cependant, ils existent différents types d'interactions médicamenteuses.

4.2. Les types d'interactions médicamenteuses

a) Interaction physico-chimique

C'est une interaction qui désigne les réactions chimiques qui peuvent se présenter entre les médicaments in vitro, avant ou lors de leur administration au malade, ainsi que les interactions contenant-contenu. Une incompatibilité physique conduit à une modification visible alors qu'une incompatibilité chimique ne produit pas de modification visible [53].

b) Interactions pharmacodynamiques

Interactions due à l'action d'un médicament ou d'une substance sur un autre médicament au niveau du site récepteur ou de l'organe final visé. Cette interaction n'est donc pas due à un changement dans la résorption, distribution, métabolisme ou élimination du médicament [6].

Les effets des médicaments peuvent être renforcés : C'est une synergie ou une potentialisation, ou diminués : c'est un antagonisme [53].

b.1. Synergie

On parle de synergie lorsque deux médicaments ont des effets qui vont dans le même sens. La synergie ne concerne que l'effet commun aux substances présentes et non tous les effets de chacune d'elles. Elle peut être additive, partielle ou renforçatrice [53]. EX : anticoagulants oraux et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [54].

b.2. Potentialisation

La potentialisation caractérise un phénomène particulier : un seul médicament de l'association voit ses effets augmentés. L'autre, s'il est utilisé seul, ne provoque pas les effets observés, mais il est capable d'en multiplier leur intensité lorsqu'il est associé au premier [53].

b.3. Antagonisme

A l'opposé des phénomènes de synergie et de potentialisation, nous observons un antagonisme lorsque l'effet de l'association est inférieur à celui du plus actif des produits utilisés seul, L'antagonisme peut être partiel ou total. S'il porte uniquement sur une partie de l'action, il peut alors permettre une correction d'effet indésirable et être logique mais si l'antagonisme est total, il doit être considéré comme une erreur thérapeutique [6].

Exemple : insuline et glucagon ; levodopa et neuroleptiques [54].

c) Interaction pharmacocinétique

Les interactions pharmacocinétiques sont des interactions dues à l'effet d'un médicament ou substance sur la concentration plasmatique d'un autre médicament dans l'organisme. Ces interactions qui se traduisent par des altercations de la résorption d'un médicament, de sa distribution, de son métabolisme ou de son élimination [6].

c.1. Interactions au cours de l'étape de résorption

Sont observées lors de l'emploi de la voie orale, elles peuvent se traduire par une variation de la vitesse d'absorption et/ou la quantité absorbée d'où altération de la biodisponibilité.

Cependant, le mécanisme de modification de l'absorption d'un médicament par un autre est surtout de nature physico-chimique [6].

c.1.1. Modification de la variation du PH gastro-intestinal

Les alcalisants, de même que les inhibiteurs de la sécrétion acide favorisent l'ionisation des médicaments acides faibles et diminuent de ce fait leur résorption digestive [6].

Exemple : les antiulcéreux comme les inhibiteurs de pompe à proton (IPP) et les inhibiteurs (Anti H2)

c.1.2. Adsorption ou effet de pansement

Le film protecteur s'oppose à la résorption de certains médicaments [6].

Exemple: l'hydroxyde d'aluminium

c.1.3. Complexation

Cette interaction survient lorsque la substance active forme avec autre substance dite complexante ou chélatrice un complexe non résorbable de gros poids moléculaire [6].

Exemple: interaction des sels de calcium avec les tétracyclines

c.1.4. Vidange gastrique

Modification de l'absorption des médicaments [6].

c.1.5. Interaction au cours du transit intestinal

Les modifications du transit peuvent influencer sur la résorption [6].

C.2. Interaction au cours de l'étape de distribution

L'interaction au cours de l'étape de distribution se situe au niveau du taux de liaison et affinité pour les protéines plasmatiques. L'interaction la plus habituelle à ce niveau s'explique par une défixation du médicament des protéines plasmatiques. Le produit qui a la plus forte affinité se fixe prioritairement ce qui entraîne une augmentation de la forme libre active du médicament qui a la plus faible affinité [6].

C.3. Interaction au cours du métabolisme

c.3.1. Au niveau de la réaction de phase I : oxydation

Le métabolisme des médicaments joue un rôle déterminant dans l'élimination des médicaments en les rendant hydrosolubles et/ou en les conjuguant pour permettre leur excrétion urinaire et biliaire [6].

c.3.2. Au niveau de la réaction de phase II : conjugaison

Les cytochromes P sont au centre de nombreuses interactions médicamenteuses ; de par leur polymorphisme rendant quelquefois imprévisibles certaines interactions médicamenteuses, leur inhibition ou induction par diverses molécules [6].

c.3.2.1. Inductions enzymatiques

Sont des augmentations de l'activité enzymatique, notamment de celle des cytochromes P450, sous l'influence de divers facteurs de l'environnement ou de certains médicaments.

Ces médicaments appelés inducteurs enzymatiques ont la capacité de stimuler l'activité microsomale hépatique. Ils accélèrent ainsi le métabolisme et entraînent une diminution de la demi-vie plasmatique d'autres médicaments [53].

Exemples : une induction de l'activité du cytochrome par certains antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine), antibiotiques (rifampicine, rifabutine), antirétroviraux (efavirenz, névirapine) : il en résulte une diminution de la concentration des médicaments métabolisés par cette voie comme les anticancéreux (paclitaxel, docétaxel, erlotinib, sunitinib), les immunosuppresseurs (ciclosporine), cisapride, ergotamine, sildénafil... [54, 55].

c.3.2.2. Inhibiteurs enzymatiques

Un médicament ou une substance est un inhibiteur d'une enzyme lorsqu'il bloque le métabolisme que doit effectuer l'enzyme pour éliminer un autre médicament ou substance.

Il y a donc nécessité de concomitance des prises de ces deux substances pour que l'inhibition se fasse. Cette association médicamenteuse a pour effet de diminuer le métabolisme du médicament inhibé, d'en augmenter sa concentration plasmatique, de prolonger ses effets thérapeutiques et de déclencher éventuellement des effets indésirables si la dose de ce médicament dont le mécanisme est inhibé n'est pas diminuée [5].

Exemples : une inhibition de l'activité du CYP par : les macrolides (érythromycine, clarithromycine), les fluoroquinolones (ciprofloxacine), anti-protéase (ritonavir, indinavir), antifongiques (fluconazole, ketoconazole), antidépresseurs sérotoninergiques (fluctine), anti-histaminiques H1 (cimétidine) : il en résulte une augmentation de la concentration des médicaments métabolisés par cette voie comme métoprolol, amiodarone, ifosfamide, tacrolimus, simvastatine, atorvastatine, fentanyl, méthadone, théophylline... [54, 55].

c.3.2.2.1. Inhibiteurs compétitifs(réversibles)

Il s'agit d'une situation de concurrence de deux substances pour un même site de liaison (impact dépend des concentrations/affinités) [54].

c.3.2.2.2. Inhibiteurs non compétitifs(réversibles)

Blocage par l'inhibiteur par l'intermédiaire d'un site de fixation différent de celui du substrat (modification allostérique) [39].

c.3.2.2.3. Inhibiteurs irréversibles

Fixation à l'enzyme par une liaison covalente. Nécessite une nouvelle synthèse [54].

C.4. Interaction au cours de l'élimination

c.4.1. Au niveau de la filtration glomérulaire

Les insuffisants rénaux voient l'élimination des médicaments diminuée par diminution de leur filtration glomérulaire. Une adaptation posologique est souvent nécessaire pour les médicaments éliminés sous forme inchangée par le rein [6].

c.4.2. Au niveau de la réabsorption tubulaire

Elle est variable selon le PH des urines. Un médicament qui alcalinise les urines diminue l'ionisation des médicaments basiques ce qui provoque une augmentation de leur réabsorption.

L'inverse est vrai pour les acides faibles [6].

C.4.2. Au niveau de la sécrétion tubulaire

Il peut y avoir une compétition entre les acides faibles pour les mécanismes de transport actif [6].

L'interaction au niveau de l'élimination peut réduire, la filtration glomérulaire (AINS et lithium), la sécrétion tubulaire (probenecide et méthotrexate), la réabsorption tubulaire (bicarbonate et phénobarbital) [54].

5. Les Interactions entre anticancéreuses et ARV

Rappels et définitions

Les anticancéreux et les ARV ont des propriétés pharmacologiques communes [55] :

- Ils ont un index thérapeutique **étroit** ;
- Des **voies métaboliques** (CYP450) et mécanismes de **transports membranaires** (Pgp, MRP, OAT) souvent communs
- Les médicaments peuvent être **substrat, inducteurs, et/ou inhibiteurs** des enzymes du métabolisme.

Une Co administration de ces traitements peut donc conduire à des interactions médicamenteuses significatives et de diverses origines.

- **Les cytochromes** sont des systèmes multienzymatiques localisés au niveau du réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes et de l'épithélium des cellules intestinales essentiellement. Ils ont pour rôles essentiels d'effectuer les biotransformations de substances endogènes et exogènes : ils détoxifient l'organisme des molécules étrangère en les oxydants. Ils interviennent par exemple dans la conversion du cholestérol en androgènes, en estrogènes, et gluco et minéralocorticoïdes, dans la conversion des vitamines en leur forme active ou dans le métabolisme du cholestérol en acides biliaires. Ils interviennent également dans la biotransformation des xénobiotiques comme les médicaments et les polluants. Les

cytochromes les plus souvent impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques sont les **CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C, CYP2D6, CYP2E1, et CYP3A4** [6]

- **La glycoprotéine P (Pgp)**, un transporteur de la membrane plasmique.

La protéine agit en tant que pompe ATPase, soit une pompe capable d'expulser, grâce à l'énergie fournie par l'ATPase, des substrats spécifiques [6].

- **MRP**, un gène qui code pour expression de la Pgp [6].
- **OATP**, sont des polypeptides transporteurs d'anion organiques ; ils forment un des transporteurs rencontrés dans le foie et l'intestin au niveau de la membrane cellulaire [6].
- **Substrat**, molécule qui, après s'être liée au site actif de l'enzyme (ici CYP450) est transformée en un ou plusieurs métabolites [6].

La chimiothérapie : est un traitement qui vise à éliminer les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps soit en les détruisant directement soit en les empêchant de se multiplier. Elle agit sur toutes les cellules cancéreuses, même sur celles que l'on n'a pas pu repérer lors des examens. Elle utilise des produits qui peuvent être extraits de végétaux, de bactéries ou de mer ou qui sont produits en laboratoire par synthèse chimique [56].

L'hormonothérapie : est un traitement qui vise à réduire ou à empêcher l'activité ou la production d'une hormone susceptible de stimuler la croissance d'une tumeur cancéreuse [56].

Tableau I: Anticancéreux et ARV, Substrats des CYP450 [55]

Cytochromes P450	Inhibiteurs (ARV)	Inducteurs (ARV)	Substrats (Anticancéreux)
CYP3A4	Ritonavir Indinavir Atazanavir Lopinavir Darunavir	Efavirenz Nevirapine Etravirine Tipranavir	Paclitaxel, docétaxel, imatinib, sorafénib, Sunitinib, vinblastine, vincristine, vinorebine, cyclophosphamide, ifosfamide, étoposide, téniposide, irinotecan
CYP2C9	Efavirenz Ritonavir		Cyclophosphamide
CYP2C19	Efavirenz Etravirine		Cyclophosphamide, ifosfamide, thalidomide
CYP2B6	Efavirenz Ritonavir	Nevirapine	Cyclophosphamide, ifosfamide,
CYP2D6	Ritonavir		Tamoxifene
CYP2E1	Ritonavir		Etoposide, teniposide, dacarbazine
UGT1A1	Atazanavir Raltégravir		Irinotécan

Tableau II: Anticancéreux et ARV, substrats des transporteurs cellulaires [55].

Transporteurs	Substrats	
	Classes thérapeutiques	Exemples
P-gp (MDR1/ABCB1)	Anticancéreux	Doxorubicine, daunorucine, vincristine, vinblastine, étoposide, paclitaxel, taxol, docétaxel, méthotrexate
	Inhibiteurs de protéase du VIH	Ampénavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, ritonavir
MRP1 (ABCC1)	Anticancéreux	Etoposides, vincristine, doxorubicine, daunirubicine, méthotrexate
	Inhibiteurs de protéase du VIH	Ritonavir, saquinavir
MRP4 (ABCC4)	Anticancéreux	Méthotrexate, 6-mercaptopurine, thioguanine, topécan
	Analogues nucléosidiques	Zodpvidone, PME A
MRPS (ABCCS)	Anticancéreux	Méthotrexate, 6-mercaptopurine, thioguanine
	Analogues nucléosidiques	PMEA
BCRP (ABCG2)	Anticancéreux	Doxorubicine, daunorubicine, étoposide, mitoxantrone, méthotrexate, prazosine, topotécan
	Analogues nucléosidiques	Zidovudine, lamivudine

METHODOLOGIE

IV/ METHODOLOGIE

1. Cadre et lieu de l'étude

Notre étude a pris en compte les publications accessibles de 1985 à 2019 dans le monde traitant les interactions entre anticancéreux et antirétroviraux dans le service des maladies infectieuses du CHU du point G.

2. Période et type d'étude

Notre étude s'est étendue de janvier de 2019 à juillet 2020. Il s'agit d'une revue de la littérature prenant en compte les publications accessibles dans le monde sur les interactions médicamenteuses entre les anticancéreux et les antirétroviraux.

3. Matériel d'étude

Notre étude a porté sur les publications accessibles faites sur les interactions entre les anticancéreux et les antirétroviraux de 1985 à 2019 dans le monde.

3.1. Critères d'inclusion

Afin d'être incluses pour l'analyse au sein de notre revue de la littérature, les références ont porté sur les critères d'éligibilités suivants :

- Date de publication : les articles publiés des années 1985 à 2019 ;
- Traitant des interactions entre anticancéreux et antirétroviraux ;
- Langue de publication : Français et Anglais.

3.2. Critères de non inclusion

- Article rédigé dans une langue autre que l'Anglais ou le Français ;
- Les articles publiés en dehors de l'intervalle [1985-2019] ;
- Les articles publiés en dehors des moteurs de recherches médicaux.

4. Echantillonnage

Il a été de type exhaustif. Il concernait les publications retrouvées lors de nos investigations soit par la recherche ascendante ou descendante à l'aide de l'outil internet à partir des équations de recherches adaptées à notre objet d'étude issues des mots clés sélectionnés en français.

5. Collecte des données

Nous avons réalisé une revue de la littérature, en nous basant sur les recommandations PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Pour y parvenir nous avons sélectionnés les publications sur la pertinence de leur titre puis sur celle de leur résumé et de leur contenu.

La première étape consistait à lister les mots clés pertinents pour la recherche bibliographique en rapport avec notre objectif d'étude.

Les mots clés sélectionnés (en français) ont été :

- Interactions médicamenteuses
- Anticancéreux
- Antirétroviraux
- VIH
- Cancer

A partir de ces mots clés les équations de recherches adaptées à notre objet d'étude ont été :

- Interactions médicamenteuses
- Anticancéreux et interactions médicamenteuses
- Antirétroviraux et interactions médicamenteuses
- Interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et Antirétroviraux
- Anticancéreux et Antirétroviraux
- Cancer et VIH

Ces équations de recherche ont été appliquées au sein de base de données de la littérature scientifique PUBMED et ensuite sur GOOGLE SCHOLAR, PASCAL-FRANCIS et SCIENCE DIRECT.

6. Aspects éthiques

Pour toutes informations recueillies sur internet, nous avons toujours joint les références du document sources.

Les droits de propriété intellectuelle des différents auteurs ont été respectés. En effet, nous n'allons en aucun cas modifier les informations assorties dans les documents consultés.

7. Traitement et analyse des données

Le critère de jugement principal pour chaque étude a été d'identifier ou de décrire les interactions entre les anticancéreux et les antirétroviraux, de les catégoriser et de décrire les facteurs favorisant ces interactions chez les patients vivants avec le VIH/Cancer, dont l'objectif de notre revue de la littérature étant d'étudier les interactions médicamenteuses entre anticancéreux et antirétroviraux dans le monde de 1985 à 2019.

La première étape de la sélection des articles consistait à faire une lecture de la totalité des titres des références sélectionnées par nos équations de recherches dans nos bases de données. Puis, selon nos critères d'éligibilités, la lecture ou non du résumé de la référence s'en suivait. Les articles qui répondaient aux critères exigés, à la fois en termes de titre et de résumé, sont récupérés pour être lus en version intégrale.

Afin d'analyser et de comparer chaque article sélectionné de manière systématique et identique, les informations suivantes ont été ordonnées comme suite :

- Auteur et année de publication ;
- Pays d'étude;
- Type d'étude;
- Population incluse;
- Méthode/Mesures utilisée;
- Question de recherche primaire;
- Résultats principaux (Identification des interactions médicamenteuses entre anticancéreux et ARV, catégorisation des interactions médicamenteuses et description des facteurs favorisants).

8. DIAGRAMME DE GANTT

Année	Activités						
	Recherche bibliographique	Rédaction du protocole et la généralité	Recherche des articles	Analyse des données	Rédaction des données	Correction du jury	Soutenance
2019	Jan.	x	x				
	Fév.	x	x				
	Mars		x				
	Avril		x				
	Mai						
	Juin						
	Juillet						
	Aout						
	Sept						
	Oct.						
	Nov.			x			
	Déc.			x			
2020	Jan.		x				
	Fév.		x				
	Mars			x	x		
	Avril			x	x		
	Mai				x	x	
	Juin				x	x	
	Juillet				x	x	x
	Août						x
	Sept.						x
	Oct.						
Nov							
Dec							x

L'analyse des données a été faite de manière qualitative, sous la forme d'une synthèse descriptive, adaptée à l'objectif de recherche de notre revue dans les bases de données PUBMED, GOOGLE SCHOLAR, PASCAL-FRANCIS, SCIENCE DIRECT et saisie sur les logiciels WORD et EXCEL.

RESULTATS

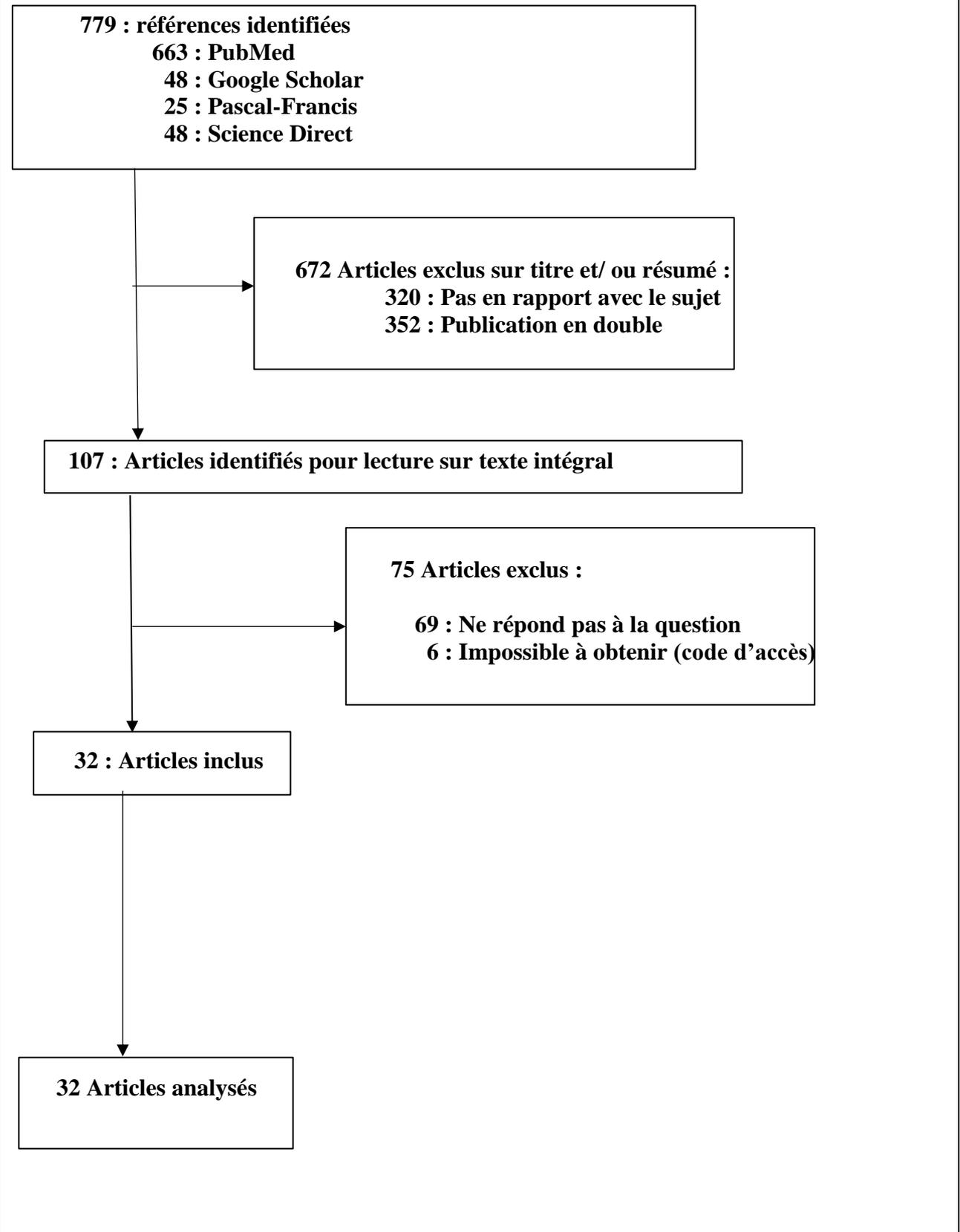
V. RESULTATS

Description des études sélectionnées

Les équations de recherches utilisées dans les différentes bases de données ont permis de référencer 775 publications ; 663 sur PUBMED ; 48 sur GOOGLE SCHOLAR ; 25 sur PASCAL-FRANCIS et 48 sur SCIENCE DIRECT.

Après analyse sur titre et résumé, 103 articles ont été identifiés pour lecture sur texte intégral. Après exclusion de 75 articles dont 6 n'ont pas pu être obtenus, 32 articles ont finalement été inclus et analysés au sein de notre revue de la littérature sur les interactions médicamenteuses entre les anticancéreux et les antirétroviraux de 1985 à 2019.

Figure 3 : diagramme de flux de la sélection des articles



Au total, 32 articles ont été retenus pour analyse au sein de notre revue de la littérature, l'analyse et les caractéristiques de chaque étude, incluse pour notre revue, sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

Les 32 articles internationaux ont été étudiés et synthétiser. Les populations étudiées étaient généralement des patients atteints de VIH/Sida et du cancer, les études menées se trouvaient principalement en Europe (09 en France, 04 en Italie, 03 en Espagne, 01 en Suisse, 01 en Allemagne, 01 en Croatie) ; en Amérique du nord (09 aux Etats-Unis et 03 au Canada) et une étude (01) en Afrique du sud.

Tableau III: Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif principal	Résultats Principaux
Mounier N et al, 2009 PMID : 19070506	France	Non spécifier (NS)	Tumeurs malignes chez les patients VIH	Passer en revue les interactions médicamenteuses potentielles et les considérations thérapeutiques des agents ARV utilisés pour traiter le VIH et les agents anticancéreux couramment utilisés dans le traitement des tumeurs malignes	Interactions médicamenteuses entre les thérapies antinéoplasiques et ARV : implications et prise en charge pour la pratique clinique	Etant donné que de nombreux médicaments antinéoplasiques sont métabolisés par le CYP, la Co administration avec le cART pourrait entraîner soit une accumulation et une toxicité possible, soit un métabolisme rapide et une diminution de son efficacité
Deeken JF et al, 2015 PMID : 26330331	Etats-Unis	Etude évaluative préclinique	Patients VIH et cancer du poumon	Erlotinib a été administré à des souris males en présence de dexaméthasone, d'efavirenz, de kétoconazole ou ritonavir	Mieux comprendre les interactions induites par le CYP3A4 entre les ARV et l'erlotinib	L'administration de l'erlotinib avec les inducteurs du CYP3A4 et les inhibiteurs a entraîné des modifications (diminution et augmentation) significatives de la concentration plasmatique de l'erlotinib

Tableau IV: Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type D'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Schwartz V et al, 2007 PMID : 17535786	France	Etude évaluative	Patients cancéreux	Dictionnaire Vidal, Thésaurus de l'Afssaps Dossier du CNHIM, Littérature des revues scientifiques	Evaluer le nombre et la nature des interactions médicamenteuses concernant les médicaments antinéoplasiques et de trouver et collecter des recommandations pour chacune d'elles	Les antinéoplasiques (ifosfamide, paclitaxel, erlotinib) sont sujets interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux (ritonavir, tripanavir, efavirenz)
Pillai VC et al, 2013 PMID : 23913028	Etats-Unis	Etude d'observation	Hépatocytes humains	Les hépatocytes ont été traités avec du diméthylsulfoxyde, ritonavir, efavirenz ou rifampicine pendant 4j, puis j5 l'erlotinib a été incubé	Evaluer les interactions entre l'erlotinib avec le ritonavir ou efavirenz à partir des hépatocytes humains comparée à l'interaction de l'erlotinib avec du kétoconazole et rifampicine	Pour atteindre l'exposition souhaitée aux doses cliniquement utilisée (150 mg par j) d'erlotinib peut être scientifiquement réduit (25 mg tous les j) ou augmenté (300 mg par j), respectivement, lorsqu'elle est Co administrée avec le ritonavir ou efavirenz

Tableau V : Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Rudek MA et al, 2014 PMID : 24488374	Baltimore (États-Unis)	Evaluation préclinique in vivo	Patients sous schéma ARV contenant du ritonavir et traité par l'erlotinib	Le docétaxel a été administré à des souris males en présence et en absence de dexaméthasone, d'efavirenz, kétoconazole ou ritonavir.	Comprendre les interactions médicamenteuses médiées par le CYP3 entre les ARV et le docétaxel, ainsi qu'évaluer toute altération de l'expression des gènes avec ces combinaisons	L'exposition au docétaxel a été modifiée par les inhibiteurs du CYP3A4 (ritonavir) mais par les inducteurs (efavirenz) et aussi les altérations de l'expression des gènes ne tenaient pas compte de l'exposition modifiée au docétaxel
Antoniou T et al, 2005 PMID : 15656694	Canada	Non spécifier	Patients atteints de VIH et cancer	Revue de la littérature	Décrire les interactions entre les anticancéreux et la thérapie médicamenteuse antinéoplasique	De nombreux médicaments antinéoplasiques sont métabolisés par le système CYP, la co-administration avec HAART peut entraîner soit une accumulation et une toxicité possible, soit une diminution de l'efficacité des deux classes

Tableau VI: Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Spano JP et al, 2008 PMID : 18591544	France	NS	Tumeurs malignes liées au SIDA	Des ratios d'incidence normalisés ont été estimés	Concentrer sur des études explorant le risque de cancers définissant le SIDA et non liés au SIDA chez les patients infectés par le VIH ou le SIDA par rapport à la population générale à l'ère CART	La probabilité de ddi avec une thérapie combinée est cependant élevée car les IP et les INNTI sont des substrats et les inhibiteurs ou inducteurs puissant du CYP450 ; de nombreux médicaments antinéoplasiques sont aussi métabolisés par ce CYP
Alessandro Re et al, 2019 PMID : 30671210	Italie	NS	VIH et Lymphome	Rapporter les principales informations concernant l'épidémiologie et la pathogènes des LRA et résumer les stratégies thérapeutiques dans HL et LNH, en analysant les sous types de lymphomes individuellement	Aborder l'épidémiologie, la pathogenèse et les stratégies thérapeutiques dans le LNH et LH associés au VIH	De nombreux médicaments CT et contre le VIH sont métabolisés par le cyp450 du foie, le cART peut augmenter ou inhiber la clairance des agents CT et ce qui peut conduire soit à une toxicité accrue au CT, soit à une diminution de l'efficacité du traitement

Tableau VII: Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Flepisi BT et al, 2014 PMID : 24863536	Afrique du sud	NS	Patients cancéreux séropositifs	Sur la base de la littérature actuelle	Eviter et gérer les interactions potentielles entre cART et les agents antinéoplasiques un défi de plus en plus important	Les ddi chez les patients cancéreux séropositifs recevant une chimiothérapie et un cART concomitants peuvent augmenter ou diminuer les concentrations antinéoplasiques entraînant des concentrations potentiellement mortelles, toxicité ou perte d'efficacité
Charlie S et al, 2010 PMID : 20966428	Etats-Unis	NS	Cancer et VIH/Sida	Dosage du sunitinib en combinaison avec des INNTI	Décrire les interactions potentielles impliquant le sunitinib, un médicament contre le cancer et deux schémas thérapeutiques contre le VIH	Le sunitinib est métabolisé par le CYP3A4, avec IP tels que le ritonavir, qui sont connus pour inhiber l'activité de l'enzyme. Cela pourrait entraîner une toxicité accrue et même dangereuse du sunitinib, avec INNTI tels que l'EFV, augmente l'activité du CYP3A4 et limité ainsi l'efficacité

Tableau VIII: Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Bernigaud C et al, 2013	France	Etude d'observation	Patiente de 31 ans traités pour VIH	Traité pour VIH par tenofovir-emtricitabine, atazanavir, ritonavir et un carcinome canalaire du sein par chimiothérapie néo-adjuvante de type FEC puis docétaxol	Decrire une toxicité cutanée grave au docétaxol (taxotère) au cour d'une infection VIH : rôle des interactions médicamenteuses	Les interactions médicamenteuses entre le docétaxol et les ARV peuvent être à l'origine de toxicités cutanées graves chez les malades séropositifs. Ils imposent un arrêt du ritonavir en cas de chimiothérapie
Erin R et al, 2018 PMID : 30099375	Etats-Unis	NS	Cancer chez les personnes vivant avec le VIH	Une recherche sur PubMed a été effectuée pour obtenir la littérature clé dans le domaine publiée avec les termes :(cancer ou malignité ou carcinome ou ...) et (VIH ou SIDA)	Décrire les conseils concernant la gestion du VIH pendant le traitement du cancer ; interactions médicamenteuses entre les traitements ARV et les thérapies contre le cancer ; et le bilan, radiothérapie, prise en charge chirurgicale	ddi peuvent entrainer soit une exposition réduite et une efficacité réduite de l'agent anticancéreux ou antirétroviral, soit une exposition accrue et une toxicité accrue de l'accent anticancéreux ou antirétroviral

Tableau IX : Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Olga MK et al, 2007 PMID : 17192166	Etats-Unis	NS	Tumeurs malignes et infection par le VIH	Une recherche sur MEDLINE a été effectuée pour identifier les essais cliniques, revoir les articles et les méta-analyses ; des résumés de conférences sur le VIH	Evaluation de l'épidémiologie des tumeurs malignes liées au VIH, les néoplasies optimales et leur effet sur la dynamique virale, et les preuves des DDI entre chimiothérapie et ARV	Les chercheurs ont signalé une augmentation de la fréquence des toxicités liées à la chimiothérapie lorsque HAART était Co-administré avec les antinéoplasiques, due probablement à une altération du métabolisme du CYP450 des antinéoplasiques par les IP
Berretta M et al, 2016 PMID : 27771974	Italie	NS	Patients cancéreux séropositifs	Résumer les données existantes sur l'impact de la multi thérapie sur la prise en charge clinique des patients cancéreux atteints du VIH/Sida et les DDI entre ARV et AC	Résumer les Interactions médicament-médicament basées sur le profil pharmacogénétique entre HAAT et la chimiothérapie antitumorale chez les patients cancéreux infectés par le VIH	INNT peuvent induire le métabolisme et potentiellement réduire l'efficacité des médicaments AC ; la DDI et d4T sont liées à une NPI ; les IP, les inhibiteurs de tyrosine kinase, peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT, arythmie et mort subite ; les IP potentialisent la myélotoxicité de l'AC

Tableau X: Identification des interactions médicamenteuses entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Kreutzwiser D et al, 2016	Canada	NS	Patients atteints de VIH et HBP	Les essais cliniques disponibles, des monographies de produits et des résumés de conférences internationales	Passer en revue la pharmacologie et le métabolisme de certains traitements médicamenteux contre l'HBP et les ARV, en plus de mettre en évidence les interactions potentielles entre ces deux catégories de médicaments	Les médicaments les plus susceptibles d'interagir avec les médicaments contre l'HBP comprennent les IP, INNT, l'EFV, la NVP, l'etravirine et l'inhibiteur de l'intégrase boosté au cobicistat, l'elvitégravir. Aucune interaction PK cliniquement significative avec les médicaments HBP et le dolutégravir, le raltégravir, la rilpivirine ou l'agent d'investigation doravirine ne semble exister
Badowski ME et al, 2019 PMID : 32636919	Etats-Unis	NS	Patients atteints VIH et du cancer	Bases de données Micromedex, Lexi-comp, etc... et les notices d'emballage avec PubMed/Medline, Embase, et les bases de données Google Scholar	Evaluer la littérature existante par des moyens tels que les bases de données sur les médicaments et les notices d'emballages avec PubMed/Medline, Embase, et les bases de données Google Scholar pour développer un outil de référence à utiliser lorsqu'il est décidé de traiter un TAR et anticancéreux oraux	Le métabolisme est un déterminant clé de l'ajustement de la dose, et de nombreux anticancéreux et ARV doivent avoir leur dose ajustée en tant que telle. Inhibiteurs de tyrosine kinase nécessitent des augmentations de dose lorsqu'ils sont utilisés avec des INNTI, mais doivent être diminués lorsqu'ils sont utilisés en association avec les IP et du cobicistat. Eviter les combinaisons bosutinib avec INNT, cobicistat ou IP ; idelalisib avec maraviroc ou IP ; nératinib avec des INNTI, cobicistat ou IP ; et le vénétoclax avec des INNTI oraux

Tableau XI: Catégorisations des interactions entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Banon S et al, 2014 PMID : 25394095	Espagne	Etude longitudinale prospective	Patients VIH sous chimiothérapie	Mesure des concentrations plasmatiques minimales de raltégravir chez les patients sous chimiothérapie et raltégravir	Evaluer efficacité, innocuité et absence d'interactions avec l'utilisation du raltégravir chez les patients infectés par le VIH subissant une chimiothérapie antinéoplasique	Une thérapie à base de raltégravir est sûre et efficace chez les patients VIH sous chimiothérapie antinéoplasique, quels que soient le type de tumeur, le type et la durée de la chimiothérapie
Ingeborg F et al, 2009 PMID : 19744801	Allemagne	Analyse rétrospective	Carcinome anal chez les patients VIH	Une analyse rétrospective a été réalisée en ce qui concerne la réponse tumorale, le contrôle local, la survie spécifique au cancer et globale, et la toxicité	signaler les résultats cliniques de la (CRT) pour le carcinome anal chez les PV/VIH recevant un HAART	Une toxicité aiguë de grade 3 s'est produite chez 8(38%) des patients. Une réponse complète a été obtenue chez 17(81%), une persistance tumorale ou une progression précoce a été notée chez 4(19%), 6(29%) sont décédés, 5 progression du cancer et 1 de toxicité liée au traitement

Tableau XII: Catégorisations des interactions entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Kotb R et al, 2006 PMID : 16451402	France	NS	Patient VIH1 de 55 ans	Rapport de cas d'interaction potentiellement mortelle entre vinblastine et la thérapie ARV chez un patient avec MCD	Rapporter les interactions potentiellement mortelles entre thérapie ARV et la vinblastine dans la maladie de Castleman multicentrique associée au VIH(MCD)	Le régime HAART comprenant les inhibiteurs de protéase, qui sont de puissants inhibiteurs du CYP450 et de la P-gp, pourrait interférer avec les médicaments antinéoplasiques, comme le cas de la vinblastine
Fulco PP et al, 2010 PMID : 20040700	Virginia (Etats-Unis)	Rapport de cas	VIH/Sida et Le lymphome diffus à grandes cellules B	Rapport de cas d'un homme blanc de 55 ans diagnostiqué pour VIH/Sida et lymphome diffus à grandes cellules B	Décrire la prise en charge ARV d'un patient diagnostiqué VIH/Sida et le lymphome diffus à grande cellules B, en se concentrant sur les interactions médicamenteuses entre HAART et la chimiothérapie anticancéreuse	HAART améliore la réponse chimiothérapeutique chez les patients atteints du VIH et de lymphome. De multiples interactions médicamenteuses sont possibles chez les patients devant recevoir CHOP et HAART

Tableau XIII: Catégorisations des interactions entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Philippe M et al, 2017	France	NS	Personnes VIH et cancer	NS	Permettre une double lecture par les oncologues et les spécialistes de l'infection par le VIH	Inhibition des CYP450 3A4 par les IP (ritonavir et cobicistat) peut conduire à une augmentation de la toxicité du traitement anticancéreux (docétaxel, paclitaxel ou les alcaloïdes de la pervenche) ; INT risque d'effets indésirable par potentialisation des effets toxiques par certains anticancéreux ; INNT, une diminution des concentrations
Alison W et al, 2014	Québec	NS	Patients VIH et cancer	Une revue exhaustive des articles publiés a été menée dans Ovid Medline au moyen des thèmes MeSH propres à chaque mot clés	Résumer pratique de la documentation disponible sur les interactions entre les ARV et les protocoles de la chimiothérapie et les traitements de soutien dans le cadre de la prise en charge d'un lymphome	Les interactions PK peuvent entraîner une augmentation des effets indésirables et/ou une baisse de l'efficacité Les interactions pharmacodynamiques peuvent provoquer une augmentation des effets secondaires

Tableau XIV: Catégorisations des interactions entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Linda NO et al, 2018 PMID : 3009968	Etats-Unis	NS	Tumeurs malignes associées au VIH	Exploitation d'AIDS Malignancy Consortium, des adresses e-mail des cliniciens aux Etats-Unis et en Afrique, une enquête a été menée de 2015-2016	Evaluation de l'initiation de la TAR les tumeurs malignes associées au VIH : existe-t-il suffisamment de preuves pour éclairer les directives cliniques ?	Plusieurs études récentes ont élucidé certains DDI de chimiothérapie/TAR qui doivent être pris en compte, y compris plusieurs combinaisons à éviter en raison de l'interaction avec le CYP3A4 (EX : les IP avec le docétaxel)
Stefano F et al, 2019 PMID : 32111093	Italie	NS	Cancer du poumon(LC) Chez les PV/VIH	Nous avons décrit l'épidémiologie, pathogènes, les caractéristiques clinico-pathologiques et les implications pour les soins LC chez les PV/VIH, offrant un focus valide sur le sujet aux cliniciens	Décrire les Caractéristiques pathogènes et les implications pour le traitement du Cancer du poumon(LC) chez les patients séropositifs	Plusieurs médicaments actuellement utilisés dans les schémas HAART, en particulier IP, INTI, INNT peuvent provoquer des DDI induisant ou inhibant les transporteurs et les CYP450, GP

Tableau XV: Catégorisations des interactions entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Rubinstein PG et al, 2014 PMID : 24401642	Etats-Unis	NS	Cancers observés dans le VIH/SIDA	De passer brièvement en revue l'épidémiologie et l'étiologie des cancers observés dans VIH/SIDA	Comprendre pourquoi les tumeurs malignes continuent d'être un problème majeur dans l'ère actuelle des soins du VIH/SIDA	La multi thérapie peut augmenter ou inhiber la clairance des agents chimiothérapie, par la régulation à la hausse ou l'inhibition du CYP. Cela peut entraîner soit une diminution de l'efficacité du traitement
Molto J et al, 2017 PMID : 27999009	Espagne	Evaluation clinique in vitro	50 patients VIH et cancer	Données in vitro décrivant les propriétés chimiques et les processus PK de chaque médicament et leur effet sur les isoformes du CYP450 ont été obtenues dans la littérature	Stimuler des ddi entre les antinéoplasiques erlotinib et gefitinib avec des médicaments ARV clés et prédire les ajustements de doses en utilisant un modèle PK et physiologique	Des modèles PBPK ont prédit la PK in vivo de l'erlotinib, géfitinib et darunavir/ritonavir, les ddi entre eux. Les ajustements de doses simulés peuvent représenter des stratégies précieuses pour optimiser le traitement

Tableau XVI: Catégorisations des interactions entre Anticancéreux et ARV

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Mathew S et al,2007 PMID: 17926647	Suisse	Etude Suisse de cohorte	Lymphome non hodgkinien lié au SIDA	L'étude a inclus 91 patients atteints de lymphome non hodgkinien lié au SIDA de la Swiss HIV cohort Study inscrits entre janvier 1997 et octobre 2003	Evaluer les caractéristiques de la CART administrée en concomitance avec la chimiothérapie et établir les déterminants pronostiques des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien lié au SIDA	Au cours d'un suivi médian de 1.6 ans, 57 patients sont décédés ou ont progressé ; 35 patients ont arrêté la chimiothérapie prématurément, généralement en raison de la progression de la maladie
Toffoli G et al, 2004 PMID : 15550586	Italie	NS	Patients VIH atteints d'un lymphome non hodgkinien	Analyse de la PK et la pharmacodynamique complètes chez 19 patients au cours de 38 cycles de CHOP	Etudier de l'effet d'une thérapie HAART sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la doxorubicine chez les patients atteints d'un hodgkinien associé au VIH	La HAART n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique DOX. L'association DOX ne semble prédire la toxicité que chez les patients traités par CHOP seul. D'autres facteurs que les niveaux plasmatiques de DOX sont préjudiciables à la toxicité après CHOP + HAART

Tableau XVII: Description des facteurs favorisant ces interactions

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Agundez JA et al, 2004 PMID : 15180491	Espagne	NS	Toutes confondues	Revue de la littérature sur les résultats obtenus dans les études concernant certains CYP	Examiner les causes de l'hétérogénéité dans les associations proposées, les résultats controversés sur le risque de cancer et identifier les sujets qui nécessitent une enquête plus approfondie	Des preuves cohérentes de l'association entre les polymorphismes du CYP et le cancer du poumon, de la tête, du cou et du foie ont été rapportées.
Torres HA et al, 2014 PMID : 24642555	Texas (Etats-Unis)	NS	Cancer chez les patients infectés par le VIH	Aspect pratique de la gestion de l'infection à VIH chez les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie	Se concentrer sur ce que les spécialistes, des maladies infectieuses doivent savoir pour sélectionner les schémas thérapeutiques les plus appropriés pour les patients recevant une chimiothérapie.	Lorsqu'une utilisation concomitante de chimio et de TAR est prévue, le chevauchement des effets toxiques et des interactions médicamenteuses entre la chimiothérapie et le TAR peut modifier le choix optimal du TAR.

Tableau XVIII: Descriptions des facteurs favorisant ces interactions

Article-année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif Principal	Résultats Principaux
Bozina N et al, 2009 PMID : 19581216	Croatie	NS	Toutes confondues	Revue de la littérature	Faire le point sur les connaissances actuelles sur les relations entre les polymorphismes de certains CYP et activité/toxicité des médicaments et le risque de cancer	Il existe des preuves d'association entre le polymorphisme des gènes et la susceptibilité au cancer notamment les gènes codant pour CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 et CYP2E1 les plus responsables de biotransformation des produits chimiques en particulier pour l'activation des métabolites pré-cancérogènes
Makinson A et al, 2010 PMID : 20195169	France	Non spécifique	Cancer du poumon et VIH	Données PK et les articles référencés par Medline	Décrire les interactions entre antinéoplasiques administrés pour le cancer du poumon et la thérapie ARV	Les interactions médiées par les CYP entre la chimiothérapie et le CART peuvent augmenter ou diminuer les concentrations des médicaments antinéoplasiques, entraînant des interactions potentiellement mortelles ou perte d'efficacité

La synthèse proposée a été structurée en trois parties : Identification des interactions médicamenteuses entre anticancéreux et ARV, les catégoriser et décrire les facteurs favorisants.

Après synthèse des publications :

Identification des interactions médicamenteuses entre les anticancéreux et les ARV

Les patients qui reçoivent l'association chimiothérapie anticancéreuse et HAAT peuvent atteindre de meilleurs taux de réponse et des taux de survie plus élevés que les patients qui reçoivent un traitement antinéoplasique seul. Cependant, la probabilité d'interactions médicamenteuses avec la thérapie combinée est élevée, car les inhibiteurs de protéases (IP) et les inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont substrats et des inhibiteurs ou inducteurs puissants du cytochrome P450(CYP). Etant donné que de nombreux médicaments antinéoplasiques sont également métabolisés par le système CYP, la Co administration avec HAAT peut entraîner soit une accumulation de médicaments et une toxicité possible, soit une diminution de l'efficacité d'une ou des deux classes de médicaments par Antoniou et al, 2005 Canada [57].

A ce titre une étude guidée par (Pillai et al, 2013 aux Etats-Unis) a montré qu'il existe un potentiel d'interaction médicament-médicament lorsque les patients infectés par le VIH atteints d'une tumeur maligne ont besoin d'un traitement par l'erlotinib, en utilisant des hépatocytes humains comparés à l'interaction de l'erlotinib avec du kétoconazole et la rifampicine, l'archétype inhibiteur et inducteur respectifs du CYP450. Les hépatocytes ont été traités avec un véhicule [0.1% de diméthylsulfoxyde, ritonavir (10 µM), kétoconazole (10µM), efavirenz (10µM) ou rifampicine (10µM) pendant 4 jours. Au jour 5, l'erlotinib (5µM) a été incubé avec des agents ci-dessus pendant 24 à 48 heures supplémentaires. Les concentrations d'erlotinib et d'o-déméthyl erlotinib ont été quantifiées dans des échantillons collectés (lysats et milieu combinés) en utilisant la chromatographie liquide et la spectrométrie de masse en tandem. La demie-vie ($t_{1/2}$) de l'erlotinib est passée de 10.6 ± 1.1 à 5.0 ± 1.5 et 3.4 ± 0.2 heures, respectivement, lors du traitement par le ritonavir et le ketoconazole. La clairance intrinsèque apparente ($Cl_{int,app}$) de l'erlotinib a été réduite de 16 fois par le ritonavir et de 1.9 fois par le kétoconazole. L'efavirenz et la rifampicine ont diminué $t_{1/2}$ d'erlotinib de 10.3 ± 1.1 à 5.0 ± 1.5 et 3.4 ± 0.2 heures, respectivement. L'efavirenz et la rifampicine ont augmenté la $Cl_{int,app}$ de l'erlotinib de 2.2 et 2 fois, respectivement. Cela dit, l'administration d'erlotinib avec des inducteurs du CYP3A4 (efavirenz) et les inhibiteurs (ritonavir) ont entraîné des modifications significatives de l'exposition à l'erlotinib [58].

Des conclusions similaires ont été tirées par Deeken et al, 2015 aux Etats-Unis par l'administration à des souris males FVB en présence et en absence de dexaméthasone (10

mg/kg po QD×4), d'efavirenz (25 mg/kg po QD×4), de kétoconazole (50 mg/kg po), ou ritonavir (12.5 mg/kg po) de l'erlotinib (50 mg/kg po) [59].

Dans une étude menée à Baltimore aux Etats-Unis par Rudek et al, 2014 démontre également qu'une exposition au docétaxel peut être modifiée par les inhibiteurs du CYP3A4 mais pas les inducteurs. Cependant, une étude observationnelle sur un patient de 31 ans traité pour VIH et cancer décrit une toxicité cutanée grave au docétaxol (taxotère) avec le ritonavir selon Bernigaud et al, 2013 ; France [60, 61].

Un rapport de cas d'interaction potentiellement mortelle entre vinblastine et la thérapie ARV dont les inhibiteurs de protéase qui sont des puissants inhibiteurs du CYP450 et de la P-gp, chez un patient VIH de 55 ans avec maladie de castleman multicentrique (MCD), en France par Kotb et al,2006[62].

En 2016,Berretta et al en Italie à travers un résumé sur les données existantes de l'impact de la multithérapie sur la prise en charge clinique des patients cancéreux atteints du VIH/Sida et les interactions médicamenteuses entre ARV et AC révèle de nombreuses interactions entre thérapies HAAT et les AC, notamment, INNTI peuvent induire le métabolisme et potentiellement réduire l'efficacité des médicaments AC ; la DDI et d4T sont liées à une NPI ; les IP, les inhibiteurs de tyrosine kinase, peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT, arythmie et mort subite ; les IP potentialisent la myélotoxicité de l'AC[63].

De même dans l'objectif de Permettre une double lecture par les oncologues et les spécialistes de l'infection par le VIH afin d'améliorer la prise en charge dans une population VIH et cancer, Philippe et al,2017 en France, nous renseigne sur quelques interactions à prendre en compte telles que Inhibition des CYP450 3A4 par les IP(ritonavir et cobicistat) peut conduire à une augmentation de la toxicité du traitement anticancéreux(docetaxel, paclitaxel ou les alcaloïdes de la pervenche) ; INTI risque d'effets indésirable par potentialisation des effets toxiques par certains anticancéreux ; INNTI, une diminution des concentrations[64].

Catégorisation des interactions entre anticancéreux et ARV

Dans le résumé pratique de la documentation disponible sur les interactions entre les ARV et les protocoles de la chimiothérapie et les traitements de soutien dans le cadre de la prise en charge d'un lymphome, une revue exhaustive des articles publiés dans Ovid Medline au moyen des thèmes MeSH propres à chaque mots clés montre que Les interactions entre médicaments anticancéreux et les antirétroviraux sont complexes et font intervenir des interactions d'ordre pharmacocinétique pour les médicaments anticancéreux métabolisés par le CYP3A4 et/ou des interactions d'ordre pharmacodynamique par potentialisation d'effets indésirables et augmentation de la toxicité, selon Alison et al, 2014 au Québec[8].

Les interactions d'ordre pharmacocinétique

L'inhibition des cytochromes P450 par les IP (le ritonavir) et le cobicistat avec quelque nuances (spécialité pour le CYP3A4 mais également inhibiteur du CYP2D6 et Pgp) peuvent conduire à des surdosages de l'anticancéreux et par conséquent, à une augmentation de la toxicité du traitement anticancéreux (taxanes ou les alcaloïdes de la pervenche) avec pour conséquence possible accroissement de la myélosuppression et des neuropathies avec la vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindésine ; potentialisation de la myélotoxicité et des neuropathies avec paclitaxel, docétaxel [64].

Cependant, dans une étude de 46 patients atteints de LNH liés au sida traité par chimiothérapie et TAR concomitante ont reçu 190 cycles de cyclophosphamide, doxorubicine et d'étoposide, des infections de grades 3 ou 4 nécessitant une hospitalisation ont été notées dans **48%** des cycles avec IP et 25% des cycles avec TAR épargnant les IP ($p=0.02$). Une neutropénie de grade 4 a été observée dans 54% des cycles avec des IP et 38% avec des TAR épargnant des IP ($p=0.05$) par Philippe M et al, 2017 ; Torres et al, 2014[64,65].

L'effet inducteur des INNTI (y compris l'étravirine) et de certains IP tels que ritonavir, tipranavir, darunavir et amprenavir (fosamprenavir) sur des enzymes et les transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments peut entraîner une diminution des concentrations des cytotoxiques et conduire à un traitement anticancéreux sous optimal. En effet, l'utilisation de l'éfavirenz est limitée par les interactions médicamenteuses et

la demi-vie prolongée selon Philippe et al, 2017 ; Torres et al, 2014[64 ; 65].

Les inhibiteurs de tyrosines kinases (ITKs) constituent une famille récente et importante d'anticancéreux qui ciblent de façon spécifique les cellules cancéreuses de différents types de tumeurs. Ils ont un important métabolisme hépatique et sont tous des substrats des CYP450 3A4, 3A5 1A2, 2C19, 2C9, 2D6... ainsi que des UGT1A1/9. Ils sont eux-mêmes des inhibiteurs (plus rarement des inducteurs) de ses cytochromes, ce qui leurs confèrent un fort potentiel d'interactions pharmacocinétiques qui peuvent s'accompagner d'interactions pharmacodynamiques avec modification de leur efficacité ou de leur tolérance [64]. Par ailleurs, ils peuvent induire des effets secondaires systémiques en partie concentrations-dépendants. Leur efficacité thérapeutique étant également dépendante de leur concentration, ils sont donc considérés comme étant à faible index thérapeutique par Beumer et al, 2014, Etats-Unis [66].

Les anticorps monoclonaux (Mabs) ont une cible extracellulaire et se caractérisent par une longue demi-vie et l'absence d'interactions pharmacocinétiques.

Cependant, une famille d'anticorps monoclonaux appelés anticorps < conjugués > mérite une attention particulière. Ce sont des molécules dont la spécificité anticorps leur fait atteindre leur cible cellulaire spécifique (CD30 pour la maladie de Hodgkin, HER2 pour le cancer du sein), mais l'activité antimitotique est délivrée par une molécule cytotoxique couplée à l'anticorps qui est internalisée dans la cellule cible. Ce couplage n'empêche pas une fraction de la molécule cytotoxique de circuler et d'être métabolisée. Ces molécules (Vedotin pour l'anti CD30 ADCETRIS, Brentuximab vedotin et emtansine pour l'anti HER2 KADCYLA ado-trastuzumab emtansine), ont un métabolisme qui emprunte la voie des cytochromes avec un risque d'interactions qui peuvent potentiellement en modifier la tolérance. Il est donc recommandé de ne pas les associer avec les inhibiteurs ou inducteurs du CYP selon Philippe et al, 2017, France [64].

Les interactions d'ordre pharmacodynamique

Ce sont les interactions pharmacodynamiques qui sont les plus à redouter avec INTI car, elles peuvent conduire à un risque d'effets indésirables du fait d'une potentialisation des effets toxiques par certains anticancéreux. Ainsi, l'utilisation du ténofovir n'est pas recommandée avec les cytotoxiques à élimination rénale exclusive. La potentialisation des toxicités classiques des INTI (neurologique, hématologique et digestive) est aussi à redouter en association avec les vinca-alcaloïdes, camptothécines, taxanes... Philippe et al, 2017, France. Ainsi, la zidovudine provoque fréquemment des nausées, l'anémie et une myélosuppression qui peuvent être potentialisées par la chimiothérapie par Torres et al, 2014, Houston ; La didanosine et la stavudine des INTI sont associées à une neuropathie périphérique irréversible, qui est également un effet secondaire courant des agents de platines, des taxanes, des vinca-alcaloïdes et du bortézomib selon Philippe et al, 2017, France [65, 64].

Il existe un risque de potentialisation d'effets indésirables par addition de toxicités, notamment rénale en cas d'association du ténofovir avec le méthotrexate ou les sels de platine. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques avec le pemetrexed (par exemple, les aminosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés de platine, la ciclosporine) peut potentiellement diminuer sa clairance, justifiant un suivi rapproché de la fonction rénale par Philippe et al, 2017, France [64].

Certains anticancéreux (méthotrexate, 5 fluoro-uracile, dérivés des sels de platine, anticorps monoclonaux) présentent très peu de risque d'interactions d'ordre pharmacocinétique avec les ARV. C'est le cas avec la gemcitabine, qui utilise des voies métaboliques intracellulaires comme les nucléosidiques (zidovudine, didanosine, emtricitabine, lamivudine), qui pourrait en théorie conduire à des phénomènes de compétitions entre ces molécules avec un possible impact sur l'efficacité des traitements (anticancéreux et/ou antirétroviraux). A ce jour, la réalité de telles interactions n'est pas démontrée. Par contre, un risque de majoration de la myélosuppression (thrombopénie) en cas d'association avec la zidovudine selon Philippe et al, 2017, France [64].

Description des facteurs favorisant ces interactions

Un index thérapeutique étroit :

Le traitement du cancer chez les patients atteints du VIH / SIDA recevant un TAR est compliqué en raison de la mauvaise compréhension clinique des ddi entre les agents antinéoplasiques et le TAR et de l'indice thérapeutique étroit des agents anticancéreux par Torres et al, 2014 aux États-Unis [65].

Les médicaments anticancéreux sont caractérisés par une importante toxicité résultant de leur action non spécifique sur toutes les cellules. Ainsi, leur efficacité est pratiquement indissociable de leur toxicité, index thérapeutique de ces médicaments est pratiquement faible, dans une analyse des données de la littérature afin d'identifier les médicaments pour lesquels un suivi thérapeutique pharmacologique serait justifié.

Cependant, une Co administration avec les médicaments ARV peuvent augmenter ou diminuer les concentrations des médicaments antinéoplasiques, entraînant des interactions potentiellement mortelles ou perte d'efficacité. Makinson et al, 2010 en France [67].

Des voies métaboliques (CYP 450) et mécanisme de transports membranaires (P-gp, MRD, OAT) souvent communs :

Les cytochromes P450 sont présents en grande quantité dans les hépatocytes, dans les entérocytes de l'intestin grêle, et en plus faible quantité dans d'autres tissus comme le rein, le poumon, le cerveau, la peau [6].

Les plus souvent impliqués dans le métabolisme sont les CYP (voir figure) ; quant aux transporteurs P-gp, agit en tant que pompe ATPase, soit une pompe capable d'expulser, grâce à l'énergie fournie par l'ATP des substrats spécifiques ; MRD, un gène qui code pour l'expression de la P-gp et OATP, une famille de transporteurs rencontrée notamment dans le foie et l'intestin au niveau des membranes cellulaires.

Dans un article publié en 2005 par Antoniou et al, au Canada, dont l'objectif principal est de décrire les interactions entre les anticancéreux et la thérapie médicamenteuse antinéoplasique. Selon l'article, les IP, les INNTI sont des substrats, des inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP450 et des transporteurs de gp. Etant donné que de nombreux médicaments antinéoplasiques sont également métabolisés par le système CYP, la Co administration avec HAART peut entraîner soit une accumulation de médicaments et une toxicité possible, soit une diminution de l'efficacité de l'une ou des deux classes de médicaments [57].

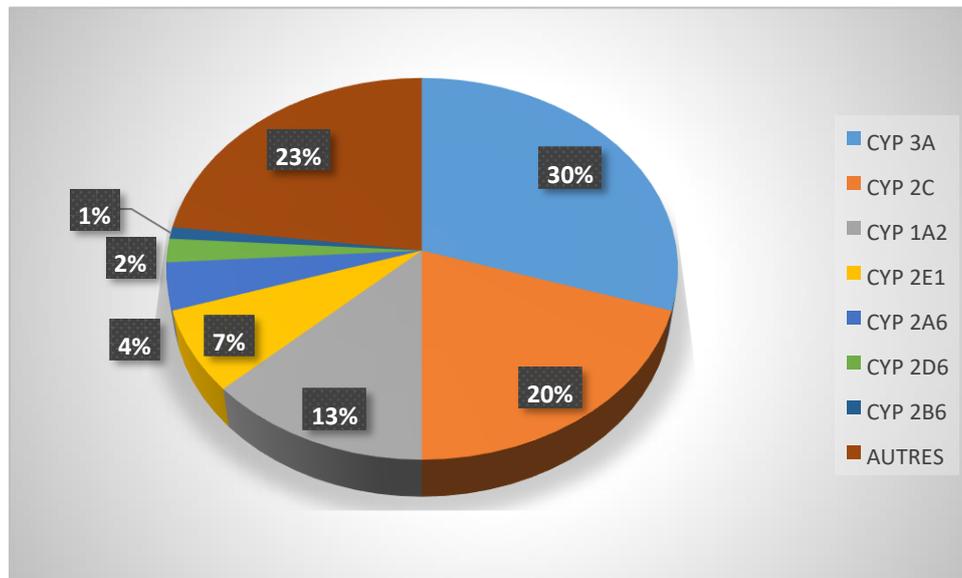


Figure 3: Répartition relative des différentes familles des cytochromes P450 au niveau hépatique [6]

La variabilité génétique des CYP450 et des transporteurs membranaires peut avoir un impact supplémentaire :

L'existence de polymorphisme des gènes codant la glycoprotéine P (MDR1) ou certains cytochromes P450 (CYP3A5, CYP2C19 ou CYP2C9...) ou UGT (UGT1A1) a été démontrée par Mizutani et al, 2003 ; Miners et al, 2002[68, 69].

Un certain nombre d'études ont tenté de relier l'exposition plasmatique des ARV au polymorphisme du gène MDR, mais les résultats sont à ce jour discordant, démontrant la pluralité des phénomènes impliqués dans l'élimination de ces molécules avec Fellay et al, 2002 ; Verstsuyft et al, 2005[70, 71].

Par exemple, la demi-vie de l'efavirenz est prolongée (avec un risque de « surexposition » et d'augmentation de toxicité) chez des patients présentant certains allèles du gène codant le CYP2B6, plus fréquents chez les patients d'origine africaine que caucasienne par Ribaud et al, 2006[72].

En outre, l'hyperbilirubinémie associée au traitement par indinavir ou atazanavir sont plus fréquentes chez les patients ayant un syndrome de Gilbert et un déficit en UGT1A1, enzyme qui participe à la glucuroconjugaison de la bilirubine par Rotger et al, 2005[73].

Les concentrations de raltégravir sont plus élevées chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, ce qui, néanmoins, ne semble pas avoir de conséquence sur l'efficacité ou la tolérance.

Cependant, le polymorphisme des cytochromes peut influencer la sensibilité individuelle à développer des cancers ou des maladies. Il existe une relation entre la présence d'allèles mutant, l'exposition à des toxiques et la susceptibilité aux cancers et aux maladies par Mathis et al, 2012[6].

Pour le métabolisme des médicaments, les polymorphismes les plus importants sont ceux des gènes codant pour le CYP2C9, le CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5, qui peuvent entraîner un échec thérapeutique ou des effets indésirables graves.

Les gènes codant pour CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 et CYP2E1 sont parmi les plus responsables de la biotransformation des produits chimiques, en particulier pour l'activation métabolique des pré-cancérogènes notamment, CYP1A1 suspicion du Cancer du poumon, du sein, du colon ; CYP1A2 suspicion Cancer du côlon, dystrophie myoclonique ; CYP2A6 suspicion de Cirrhose hépatique ; CYP2D6 suspicion de Cancer du poumon, du foie, de l'estomac, maladie de parkinson ; CYP2E1 suspicion de Cancer du poumon, maladies hépatiques par Mathis et al, 2012 ; Bozina et al, 2009[6,74].

Des preuves cohérentes de l'association entre les polymorphismes du CYP et le cancer du poumon, de la tête, du cou et du foie ont été rapportées par Agundez et al, 2004 [75].

Les médicaments peuvent être substrats, inducteurs et/ou inhibiteurs des enzymes du métabolisme et/ou des transporteurs :

Les interactions médicament-médicament sont fréquentes avec les antirétroviraux, car la plupart sont des substrats, des inducteurs et / ou des inhibiteurs des isozymes métabolisant les médicaments, y compris le cytochrome P450 (CYP450) et les uridine diphosphate glucuronyl transférases (UGT), ainsi que les transporteurs d'efflux et d'absorption de médicaments.

Le ritonavir est le plus souvent reconnu et utilisé comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 dans les schémas thérapeutiques « boostés » malgré des effets différentiels sur diverses isozymes. De plus, l'éfavirenz antirétroviral a un potentiel mixte d'inhibition / induction du CYP3A4 mais entraîne cliniquement une induction enzymatique selon Deeken et al, 2015 aux États-Unis [59].

De nombreux agents anticancéreux sont métabolisés par le CYP450 et présentent donc un potentiel élevé de ddi avec le TAR métabolisé par le CYP450.

Les anthracyclines, les agents antimétabolites, les antibiotiques antitumoraux et les platines subissent des voies d'élimination non CYP450 et sont peu susceptibles d'être modifiés par le TAR selon Torres et al, 2014 au Texas [65].

DISCUSSION

VI/DISCUSSION :

Nos équations de recherche ont permis d'examiner de nombreux articles, éminents et récents sur le sujet avec au final 32 études analysées. En revanche, notre sélection s'est concentrée uniquement sur quatre bases de données, *PubMed*, *Google Scholar*, *Pascal-Francis* et *Science Direct*.

Malgré une méthodologie rigoureuse, il est probable que certaines études aient été omises et n'aient, par conséquent, pas été incluses surtout avec notre base de données *Google Scholar*, *Pascal-Francis* et *Science Direct*. Certains articles ont cependant été ajoutés à notre sélection, issus de revues de la littérature ou de références bibliographiques.

Nous pouvons ainsi confirmer que les interactions entre médicaments anticancéreux et les antirétroviraux sont complexes et font intervenir des interactions d'ordre pharmacocinétique pour les médicaments anticancéreux métabolisés par le CYP3A4 et/ou des interactions d'ordre pharmacodynamique par potentialisation d'effets indésirables et augmentation de la toxicité.

De nombreux médicaments HAART ont des interactions médicamenteuses complexes en raison de leur capacité à inhiber et / ou à induire le cytochrome P450 (P450), les uridine diphosphate glucuronyl transférases (UGT), les transporteurs d'efflux de cassette se liant à l'ATP et les transporteurs d'absorption de transporteur de soluté.

Parmi les divers médicaments HAART, l'inhibiteur de la protéase du VIH, le ritonavir, est l'inhibiteur le plus puissant du CYP3A, tandis que l'éfavirenz, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, est un inducteur et un inhibiteur de type mixte du CYP3A4.

En revanche, les IP, les INNTI et les antagonistes des récepteurs des chimiokines, le potentiel de ddi est élevé parce que ces agents sont largement métabolisés et induisent ou inhibent le système CYP450, qui intervient dans le métabolisme de plus de la moitié de tous les médicaments qui subissent un métabolisme hépatique. À des degrés divers, tous les IP inhibent le CYP3A4. Le ritonavir est l'inhibiteur le plus puissant du CYP3A4 et un inhibiteur puissant des CYP2C8, CYP2D6 et ABCB1 et un inducteur faible des CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 et ABCB1. L'éfavirenz est un inducteur et un inhibiteur mixtes du CYP3A.

Le maraviroc, un antagoniste du CCR5, a un potentiel de ddi car il est un substrat des CYP3A et ABCB1, mais le maraviroc ne modifie pas le métabolisme ou le transport et est peu susceptible d'induire des interactions médiées par les enzymes. L'enfuvirtide subit une hydrolyse ; à ce jour, aucun ddi n'a été signalé avec cet agent.

Pour les INTI, le potentiel de ddi est minime car ces agents ne sont pas éliminés par le système CYP450 et n'induisent ni n'inhibent les enzymes CYP450. Cependant, les INTI peuvent être impliqués dans les interactions médiées par les transporteurs, car la clairance rénale est leur principale voie d'élimination.

De nombreux agents anticancéreux sont métabolisés par le CYP450 et présentent donc un potentiel élevé de ddi avec le TAR métabolisé par le CYP450. Les anthracyclines, les agents antimétabolites, les antibiotiques antitumoraux et les platines subissent des voies d'élimination non CYP450 et sont peu susceptibles d'être modifiés par le TAR. D'autre part, les ddi peuvent être anticipés avec d'autres classes d'agents anticancéreux, y compris les agents alkylants, les corticostéroïdes, les épipodophyllotoxines, les taxanes, les inhibiteurs de la tyrosine-kinase et les alcaloïdes de la vinca.

En effet, il manque des essais cliniques bien contrôlés pour identifier les recommandations de traitement pour la combinaison d'agents anticancéreux et d'antirétroviraux.

Par ailleurs, le fait d'écarter des études, écrites dans une langue autre que l'anglais ou le français, peut constituer un biais de sélection. Un biais de confirmation n'est également pas à exclure, suite à une mauvaise interprétation des références ou à la non exploitation de certaines données, jugées non pertinentes, à tort. On ne peut guères ignorer non plus le risque que représente le biais de publication. En effet, les études présentant des résultats positifs et significatifs sont davantage susceptibles d'être publiées que celles dont les résultats sont négatifs ou nuls, ce qui a pour conséquence de fausser la perception globale du sujet même de la recherche menée et les conclusions qu'on pourrait en tirer.

CONCLUSION & RECOMMANDATIONS

VII/CONCLUSION ET RECOMMANDATION :

L'utilisation de la chimiothérapie antinéoplasique concomitante et du cART a été démontrée être faisable et efficace chez les patients atteints de tumeurs malignes liées au VIH ; cependant, de nombreux médicaments utilisés dans les schémas cART ont le potentiel de provoquer des interactions médicamenteuses en raison de leur capacité à inhiber ou à induire le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP). Malheureusement, des données d'interaction prospective très limitées sont disponibles pour guider en toute sécurité l'utilisation combinée du cART et de la chimiothérapie. Au-delà des interactions médicamenteuses discutées ici, il sera important d'évaluer l'effet de la thérapie antirétrovirale sur les paramètres de résultat de la thérapie anticancéreuse, tels que la qualité de vie, la toxicité et finalement la survie.

Ce qui nous amène à reformuler les recommandations suivantes pour relever les défis actuels et futurs des thérapies antirétrovirales et anticancéreuses combinées :

AUX INFECTIOLOGUES, ONCOLOGUES ET PHARMACOLOGUES

- Rendre cruciale la communication entre les médecins traitant les maladies infectieuses, les oncologues et les pharmacologues ;
- D'envisager une modification de schéma thérapeutique en cas de risque d'effets toxiques ou d'interactions cliniquement pertinentes entre le TAR et la chimiothérapie ;
- Individualiser les décisions concernant le traitement VIH chez les patients atteints de cancer, en fonction du plan de traitement du cancer (chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie), maladie hépatique, rénale, effets indésirables potentiels, interactions médicamenteuses et en fonction des préférences du patient.

AUX DEPARTEMENT DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

- Mener des essais cliniques pour mieux définir les interactions médicamenteuses entre les anticancéreux et les ARV ;

AU DOYEN DE LA FAPH ET FMOS

- Rendre accessible l'intégralité des textes des différents articles aux étudiants, surtout ceux muni de code d'accès.

REFERENCES

VIII/ REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

1. OMS. [https:// www.who.int/tropic/hiv.aids/fr/VIH/sida](https://www.who.int/tropic/hiv.aids/fr/VIH/sida)
2. Lavolé A, Toper C, Belmont L, Ruppert AM, Wislez M, Cadranel J. Cancer du poumon et infection par le virus de l'immunodéficience Humaine. Rev Mal Respir. 2014 ; 31(2) :133-41. doi : 10.1016/j.rmr.2013.07.009
3. Jaquet E, Odutola M, Ekouevi DK, Tanon A, Oga E, Akakpo J et al. Cancer et infection à VIH dans les Hôpitaux de référence de quatre pays d'Afrique de l'ouest. Cancer épidémiologique. 2015; 39(6): 1060-1065.
4. OMS | Cancer
5. Gobert A, Veyri M, Poizot MI, Lavolé A, Solas C, Paliche R, et al. VIH et Cancer : quoi de neuf en 2017. Société française du cancer. 2018; 105(3): 256-62.
6. Mathis A. Rôle des cytochromes P450 dans les interactions médicamenteuses et environnementales rencontrées à l'officine. Université de Lorraine ; 2012. Disponible sur : BUPHA-T-2012-MATHIS-AMELIE.pdf
7. OMS. [https:// www.who.int/fr/news/item/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years](https://www.who.int/fr/news/item/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years).
8. Centre National D'appui à la lutte contre la maladie. Extrait du rapport d'activités du CNAM à mi-parcours du 1^{er} janvier au 30 juin 2018. Site web : www.cnam.sante.gov.ml
9. Wong A, Tseng A. Interactions entre les antirétroviraux et les protocoles de la chimiothérapie. 2014. Disponible sur : www.hivclinic.ca
10. Mana S. Etude de l'observance et des effets secondaires des antirétroviraux au CHU du point G. Médecine : Bamako ; 2009, 67p
11. Diamouténé A. Evaluation de l'observance du traitement antirétroviral au centre hospitalière du point G. Université de Bamako ; 2006, 134p
12. Bally A. Deux nouvelles classes thérapeutiques d'antirétroviraux : inhibiteurs d'intégrase et du corécepteur CCR5. Université Henri Poincaré- Nancy 1 ; 2010, 156P
13. Françoise VB, Paul T. Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse. Unité de pharmacologie Cellulaire et Moléculaire. 2007 ; P : 91
14. https://www.jle.com/e-docs/00/04/07/A8/texte_alt_jlevir00013_gr2.jpg
15. Sidibé A. les effets secondaires rapportés au cours du traitement par les antirétroviraux dans le service de médecine du CHU Gabriel TOURE. Université de Bamako ; 2009, 78p
16. https://pubs.rsc.org/image/article/2018/RA/c8ra06475j/c8ra06475j-f1_hi-res.gif
17. Delfraissy JF et le Groupe d'experts. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, rapport 2000. Paris : Flammarion, coll. "Médecine-Sciences", 2001.

18. https://www.researchgate.net/profile/Mohammad_Reza_Dayer2/publication/323122794/figure/fig5/AS:633050664808449@1527942448356/Chemical-Structures-of-HIV-1-Protease-Inhibitors.png
19. Nishana M, Nilavar NM, Kumari R, Pandey M, Raghavan SC. Inhibiteur de l'intégrase du VIH, Elvitégravir, altère les fonctions RAG et inhibe la recombinaison V (D) J. Cell Death Dis. 2017; 8 (6): e2852. Publié le 1er juin 2017 doi: 10.1038 / cddis.2017.237
20. https://www.researchgate.net/profile/Christophe_Marchand/publication/282433332/figure/fig2/AS:636675638185985@1528806709246/FDA-approved-integrase-inhibitors-Raltegravir-1-Elvitegravir-2-Dolutegravir-3.png
21. Sébastien N. Les inhibiteurs d'intégrase dans le traitement du Virus de l'immunodéficience Humaine de type 1. Université de Limoges ; 2018 disponible : P20183308.pdf
22. Tilton JC, Doms RW. Inhibiteurs d'entrée dans le traitement de l'infection par le VIH-1. Antiviral Res. 2010 janvier ; 85 (1) : 91-100. doi : 10.1016/ j.antiviral.2009.07.022.
23. <https://www.chemicalbook.com/CAS/GIF/159519-65-0.gif>
24. Amadori C. Caractérisation de l'effet des inhibiteurs allostériques de l'infection IN-LEDGF/p75 (INLAIs) sur la réplication du VIH-1 et du SIV. Université Paris Descartes-paris ; 2016 ; 276p.
25. Fun A, Van Maarseveen NM, Pokorna J et al. Les mutations de l'inhibiteur de la protéase du VIH-1 affectent le développement de la résistance du VIH-1 à l'inhibiteur de maturation bevirimat. Retrovirologie. 2011 ; 8 :70. doi: 10.1186 / 1742-4690-8-70
26. <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/92/Bevirimat.svg/1200px-Bevirimat.svg.png>
27. Lin Z, Cantone J, Lu H et al. Les études mécanistiques et la modélisation révèlent l'origine de l'inhibition différentielle des virus polymorphes Gag par les inhibiteurs de maturation du VIH-1. PLoS Pathog. 2016 ; 12 (11) : e1005990. Publié le 28 novembre 2016. doi : 10.1371 / journal.ppat.1005990
28. Brown KC, Paul S, Kashuba AD. Interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux nouveaux et expérimentaux. Clin Pharmacokinet. 2009 ; 48 (4) : 211-241. doi : 10.2165 / 00003088-200948040-00001
29. Introduction à la cancérologie. Cancérologie-Hématologie 1sur8 ; Disponible sur Cancero_ch_1.pdf
30. Allain P. Antinéoplasique, anticancéreux. Disponible sur <http://www.pharmacorama.com/therapeutique/antineoplasiques-anticancereux.php>

31. Monassier L. Chimiothérapie Anticancéreuse. Pharma DCEM3# Les anticancéreux#. Strasbourg ; 2012 ; Disponible sur DCEM3-Parmaco-Chap22-anticancereuse-2012-1.pdf
32. Hontaas A. Prise en charge des patients cancéreux à l'officine. Université de Toulouse III ; 2014 disponible : 2014TOU32104.pdf
33. <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0007455115305518-gr5.jpg>
34. Wiedermann GJ, Robins HL, Gutsche S, Mentzel M, Deeken M, Katschinski DM et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia in patients with refractory sarcoma. European journal of cancer. 1996 ; vol 32(5) : p 888-92, Disponible : <https://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/9081372>
35. Garraffo R. Comprendre les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux, même pour les N... ! Université Nice Sophia Antipolis ; 2007 ; 59p
36. Wall ME, Wani MC, Cook CE, Palmer KH, Mcphail AI, Sim GA. Plant antitumor agents.
I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from camptotheca acuminata. J. Am. Chem. Soc. 1966. 88(16): 3888-90
Disponible: <https://doi.org/10.1021/ja00968a057>
37. https://media.springernature.com/lw785/springer-static/image/chp%3A10.1007%2F978-3-642-22144-6_26/MediaObjects/193141_1_En_26_Fig2_HTML.gif
38. Sinha BK, Trush MA, Balaraman K. Free radical metabolism of VP-16 and inhibition of Anthracyclines-induced lipid peroxidation. Biochemical pharmacology. 1983; vol 32(22): p 3495-8 Sur: <https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Anthracycline>
39. Charbrier JE. Molécules cytostatiques d'origine naturelle, situation actuelle, perspectives d'avenir. Université Henri Poincaré-Nancy I ; 2000. 124p.
40. <https://chemoth.com/wp-content/uploads/2010/04/anthracyclines.jpg>
41. Carol M. Prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse à l'officine par homéopathie, aromathérapie et phytothérapie. Université Toulouse III Paul Sabatier; 2017; 45p.
42. <https://ars.els-cdn.com/content/image/3-s2.0-B9780124114920000298-f29-02-9780124114920>
43. Peters GJ, Vanderwilt CL, Vanmoorsel CJ, Kroep JR, Bergman AM, Ackland SP. Basis for effective combination cancer chemotherapy with antimetabolites. Pharmacol. Ther 2000; 87(2-3):227-53. Sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11008002>.
44. Sidibé M. Effets secondaires des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier de Bamako. Université de Bamako ; 2010 ; 98p
45. <https://patentimages.storage.googleapis.com/67/68/74/0745f14dbddd6a/imgb0001.png>

46. https://www.researchgate.net/profile/Steinar_Aamdal/publication/7360513/figure/fig1/AS:196091053121537@1423763158214/Molecular-structure-of-paclitaxel-and-docetaxel-Molecular-structure-of-paclitaxel-1a_Q640.jpg
47. Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. La lettre de la pharmacologie. 2008 ; 22 (2) : 51-62
48. <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1093326314002101-gr1.jpg>
49. Baabbou H. Les inhibiteurs de tyrosine kinase : données de la littérature. Université Mohammed V; 2010; 180p.
50. Klumpen HJ, Samer CF, Mathijssen RHJ, Schellens JHM, Gurney H. Moving toward dose individualization of tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Treat Rev.* 2011; 37:251-60.
51. Ian N, Foltz, Margaret K, Scot M, Wasserman MD, Amgen BC et al. Evolution and Emergence of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Circulation.* 2013; 127: 2222-30 sur <https://doi.org/10.1161/>
52. Cao GD, He XB, Sun Q, Chen S, Wan K, Feng X et al. Le virus oncolytique dans le diagnostic et le traitement du cancer. *Front Oncol.* 2020 ; 10 : 1786. doi : 10.3389/fron.2020.01786
53. Bonnabry p. les interactions médicamenteuses. Société de la pharmacie du canton de Genève automne 2001. Disponible sur : pb-cyp-sgph01.pdf
54. Scheen AJ. Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liege.* 2006.61 : 5-6 : 471-82
55. Caroline S. Cancer et VIH, gestion des interactions médicamenteuses. 1er congrès inter-régional. Aix Marseille ; 2014. Disponible sur 2014-11-dia-cancer-vih-interac...enteuses-cssc-2014-solas.pdf
56. Veyri M. Mieux comprendre et prendre en charge son cancer lorsqu'on vit avec le VIH. Direction de la communication- PSL-CFX. Hôpital universitaire pitié salpêtrière ; 2015. Disponible sur 2015-07-livret-dinformation-...vih-reseau-cancervih-tp.pdf
57. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretroviral and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2005 ; 44(2) :111-45. doi : 10.2165/00003088-200544020-00001
58. Pillai VC, Venkataramanan R, Parise RA, Christer SM, Gramignoli R, Strom SC et al. Ritonavir and efavirenz significantly alter the metabolism of erlotinib--an observation in primary cultures of human hepatocytes that is relevant to HIV patient with cancer. *Drug Metab Dispos.* 2013 Oct; 41(10): 1843-51. doi: 10.1124/dmd.113.052100

59. Deeken JF, Beumer JH, Anders NM, Wanjiku T, Rusnak M, Rudek MA et al. Preclinical assessment of the interactions between the antiretroviral drugs, ritonavir and efavirenz, and the tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 76(4): 813-9. doi: 10.1007/s00280-015-2856-y
60. Rudek MA, Chang CY, Steadman K, Johnson MD, Desai N, Deeken JF et al. Combination antiretroviral therapy component ritonavir significantly alters docetaxel exposure. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014. 73(4): 729-36. doi: 10.1007/s00280-014-2399-7
61. Bernigaud C, Collet E, Jeudy G, Hervieu A, Gruyère R, Djerad H et al. Toxicité cutanée grave au docétaxol(Taxotère) au cours d'une infection VIH: rôle des interactions médicamenteuses. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* 2013. 140(12) : S524. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2013.09.369>
62. Kotb R, Vincent I, Dulioust A, Peretti D, Tabouret AM, Delfraissy JF et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Haematol.* 2006. 76(3):269-71. doi : 10.1111/j.0902-4441
63. Berretta M, Di Francia R, Stanzione B, Facchini G, Lleshi A, De Paoli P et al. New treatment strategies for HIV-positive cancer patients undergoing antineoplastic chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2016(18) :2391-2403. doi : 10.1080/14656566.2006.1252332
64. Philippe M. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Cancer. CNS et anRS.2017. Disponible sur [recommandation_prise_en_charge_cancers_vih_p.morlat_cns_anrs_2017.pdf](#)
65. Torres HA, Mulanovich V. Management of HIV infection in patients with cancer receiving chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 2014 ; 59(1) : 106-14. doi : 10.1093/cid/ciu174.
66. Beumer JH, Venkataramanan R, Rudek MA. Pharmacotherapy in cancer patients with HIV/AIDS. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Apr. 95(4) : 370-2. doi : 10.1038/clpt.2014.10
67. Makinson A, Pujol JL, Le Moing V, Peyrière H, Reynes J. Interactions entre la chimiothérapie cytotoxique et le traitement antirétroviral chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine atteints d'un cancer du poumon. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(4): 562-71. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d3ccf2
68. Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev.* 2003; 35(2-3): 99-106. doi: 10.1081/dmr-120023681.
69. Miners JO, Mckinnon RA, Mackenzie PI. Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases and their functional significance. *Toxicology.* 2002; 181-182: 453-6. doi: 10.1016/s0300-483x(02)00449-3

70. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002; 359(9300): 30-6. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07276-8
71. Verstuyft C, Marcellin F, Morand-joubert L, Launay O, Brendel K, Mentré F Et al. Absence of association between MDR1 genetic polymorphisms, indinavir pharmacokinetics and response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005; 19(18): 2127-31. doi: 10.1097/01.aids.0000196122.91633.04
72. Ribaldo HJ, Haas DW, Thierney C, Kim RB, Wilkinson GR, Gulick RM et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: An Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(3): 401-7. doi: 10.1086/499364. Epub 2005 Dec 27.
73. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J infect Dis*. 2005; 192(8): 1381-6. doi: 10.1086/466531. Epub 2005 Sep 9
74. Bozina N, Bradamante V, Lovric M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2009; 60(2):217-42. doi: 10.2478/10004-1254-60-2009-1885
75. Agundez JA. Cytochrome P450 gene polymorphism and cancer. *Curr Drug Metab*. 2004 ; 5(3): 211-24. doi: 10.217/ 1389200043335621

Annexes

Fiche d'enquête

1. Auteurs
2. Année de publication.....
3. Région/ Pays d'étude.....
4. Type d'étude.....
5. Méthode d'étude.....
6. Objectif principal.....
7. Résultats principaux.....

Selon le tableau suivant:

Article-Année	Pays	Type d'étude	Population	Méthode d'étude	Objectif principal	Résultats principaux

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : DEMBELE

PRENOM : Idrissa

TITRE DE LA THESE : Revue de la littérature portant sur les interactions médicamenteuses entre les anticancéreux et les antirétroviraux de 1985 à 2019 dans le monde

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

PAYS D'ORIGINE : Mali

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie

E-MAIL/ N° DE TELEPHONE : idrissadembele1206@gmail.com/ 00223 90730908

RESUME

L'objectif de ce travail était d'étudier les interactions médicamenteuses entre les anticancéreux et les antirétroviraux de 1985 à 2019. Avec pour objectifs secondaires d'identifier les interactions médicamenteuses, de les catégoriser et de décrire les facteurs favorisant ses interactions. Une revue de la littérature a été réalisée, suivant la méthodologie PRISMA. Les équations de recherches ont été appliquées dans PubMed, Google Scholar, Pascal-Francis et Science Direct. La sélection a permis d'inclure 32 articles dont les pays concernés principalement : les Etats-Unis, la France, Italie et Espagne. La synthèse des données a confirmé l'existence des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique pour les médicaments métabolisés par le CYP34 et/ou des interactions d'ordre pharmacodynamique par potentialisation d'effets indésirables et augmentation de la toxicité. Les IP (ritonavir) et le cobicistat peuvent conduire à des surdosages de l'anticancéreux (taxanes ou les alcaloïdes de la pervenche) avec pour conséquence possible accroissement de la myélosuppression, de la myélotoxicité et des neuropathies. Les INNTI, l'effet inducteur se ses derniers sur des enzymes et les transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments peut entraîner une diminution des concentrations des cytotoxiques et conduire à un traitement anticancéreux sous optimal. Les INTI, ce sont les interactions pharmacodynamiques qui sont les plus à redouter car elles peuvent conduire à un risque d'effets indésirables (neurologique, hématologique et digestive) du fait d'une potentialisation des effets toxiques par certains anticancéreux les vinca-alcaloïdes, camptothécines, taxanes... Cependant certains facteurs comme index thérapeutique, des voies métaboliques (CYP 450), mécanisme de transports membranaires (Pgp, MRD, OAT), La variabilité génétique des CYP450 et Les substrats, inducteurs et/ou inhibiteurs des enzymes peuvent influencer ces interactions.

Enfin, de nombreux médicaments antinéoplasiques et antirétroviraux sont métabolisés par le système CYP450, la Co administration peut entraîner soit une accumulation de médicaments et une toxicité possible, soit une diminution de l'efficacité d'une ou des deux classes de médicaments.

MOTS CLES : Revue de la littérature, interaction médicamenteuse, anticancéreux, antirétroviral, cancer et VIH, anticancéreux et antirétroviral,

DATA SHEET

NAME: DEMBELE

FIRST NAME: Idrissa

TITLE OF THE THESIS: Review of the literature on drug interactions between anticancer drugs and antiretrovirals from 1985 to 2019 in the world

DEFENSE YEAR: 2020

CITY OF DEFENSE: Bamako

COUNTRY OF ORIGIN: Mali

PLACE OF DEPOSIT: Library of the Faculty of Pharmacy

E-MAIL / PHONE NUMBER: idrissadembele1206@gmail.com/ 00223 90730908

ABSTRACT

The objective of this work was to study drug interactions between anticancer drugs and antiretrovirals from 1985 to 2019. With the secondary objectives of identifying drug interactions, categorizing them and describing the factors favoring their interactions.

A review of the literature was carried out, following the PRISMA methodology. The research equations were entered into PubMed, Google Scholar, Pascal-Francis and Science Direct.

The selection made it possible to include 32 articles including the countries concerned mainly: the United States, France, Italy and Spain. The synthesis of data confirmed the existence of pharmacokinetic drug interactions for drugs metabolized by CYP34 and / or pharmacodynamic interactions by potentiation of adverse reactions and increased toxicity. PIs (ritonavir) and cobicistat can lead to overdoses of the anticancer drug (taxanes or periwinkle alkaloids) with the possible consequence of increased myelosuppression, myelotoxicity and neuropathies. NNRTIs, the latter inducing effect on enzymes and transporters involved in drug metabolism may decrease cytotoxic concentrations and lead to suboptimal cancer treatment. NRTIs are the pharmacodynamic interactions that are the most to be feared because they can lead to a risk of adverse effects (neurological, haematological and digestive) due to a potentiation of toxic effects by certain anticancer drugs, vinca-alkaloids, camptothecins , taxanes ... However, certain factors such as therapeutic index, metabolic pathways (CYP 450), membrane transport mechanism (P-gp, MRD, OAT), The genetic variability of CYP450 and The substrates, inducers and / or inhibitors of enzymes can influence these interactions.

Finally, many antineoplastic and antiretroviral drugs are metabolized by the CYP450 system, co-administration may result in either drug accumulation and possible toxicity or decreased efficacy of one or both classes of drugs.

KEYWORDS: Literature review, drug interaction, anticancer, antiretroviral, cancer and HIV, anticancer and antiretroviral,

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples ;

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession, avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure!!!