

## ASPECTS PHARMACOLOGIQUES DE LA PRISE EN CHARGE DE PATIENTS VIVANTS AVEC LE VIH ATTEINTS DE CANCER

Les personnes vivant avec le VIH atteintes de cancer doivent bénéficier des mêmes traitements anticancéreux que ceux établis en population générale. La réplication virale doit donc être contrôlée tout au long de la prise en charge du cancer. Cela rendant nécessaire l'instauration d'un traitement antirétroviral s'il s'agit d'une découverte inaugurale, et le maintien d'une parfaite observance durant le traitement anticancéreux.

Le traitement contre le cancer peut selon les cas présenter un risque d'interaction médicamenteuse avec le traitement antirétroviral. Une interaction médicamenteuse est une modification de l'effet recherché ou indésirable, attendu avec un médicament, du fait de la prise simultanée d'une autre substance (médicamenteuse ou non) <sup>28</sup>. Les interactions peuvent alors être d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique.

Les antirétroviraux et les anticancéreux ont une marge thérapeutique étroite. L'impact des interactions médicamenteuses possibles peut donc concerner aussi bien l'efficacité que la toxicité de l'une ou l'autre voire des deux thérapeutiques. Il est important de souligner que l'intensité de l'interaction peut varier au sein d'une même classe de médicaments en fonction des molécules.

A ce jour, les données concernant l'association de ces deux classes de médicaments sont parcellaires, issues principalement de cas clinique isolé ou de petites séries de patients. Cela s'explique surtout par le manque d'études d'interactions chez des volontaires sains mais aussi par la « rareté » de ce cancer au regard de la population générale. Or, les PVVIH sont une population fragile (insuffisances fonctionnelles fréquentes, alternatives thérapeutiques restreintes) dont la prise en charge serait améliorée par des données plus approfondies <sup>29</sup>.

Les aspects pharmacologiques rapportés dans cette partie concernent seulement le traitement antirétroviral et celui à visée néoplasique. Les interactions entre les ARV et les traitements de support ainsi que les prophylaxies ne seront pas étudiées ici. Les données pharmacologiques ont été recueillies d'après plusieurs références : le Vidal<sup>15</sup>, le site de l'« European Medicines Agency » (EMA)<sup>30</sup> et les sites de l'Université de Liverpool « HIV Drug Interaction »<sup>31</sup> et « Cancer Drug Interaction »<sup>32</sup>.

## I. ASPECTS PHARMACOCINETIQUES

Les interactions d'ordre pharmacocinétique entraînent la modification du profil cinétique d'un ou des médicaments mis en interaction. Ainsi, elles provoquent soit la diminution de l'exposition à la molécule conduisant à l'inefficacité de celle-ci, soit au contraire, l'augmentation de l'exposition conduisant à augmenter le risque de survenue d'effets indésirables <sup>33</sup>.

Les voies métaboliques et les mécanismes de transports membranaires sont souvent communs entre les ARV et les anticancéreux. De nombreuses molécules parmi les deux classes de médicaments sont des substrats et parfois des inducteurs et/ou inhibiteurs de divers enzymes du métabolisme des médicaments (cytochromes P450, enzymes de conjugaison UGT, ...) et/ou de transporteurs membranaires (P-gp, BCRP, OAT, ...), ce qui génère un risque potentiel élevé d'interactions pharmacocinétiques. De plus, la variabilité génétique des CYP450 et des transporteurs membranaires peut avoir un impact supplémentaire <sup>29</sup>.

Dans tous les cas, ce sont d'éventuelles modifications d'exposition aux traitements qu'il va falloir anticiper afin de prévenir une toxicité tout en gardant une efficacité optimale. Si pour les antirétroviraux, le monitoring pharmacologique est réalisé en pratique routinière, il n'en est pas de même pour les anticancéreux <sup>24</sup>.

## A. Effets des antirétroviraux sur les traitements anticancéreux

Les antirétroviraux sont potentiellement des générateurs d'interactions médicamenteuses à cause de leurs propriétés inducteurs/inhibiteurs vis-à-vis des enzymes et/ou transporteurs du métabolisme (Tableau 4). Les INNTI et les IP sont les classes d'antirétroviraux les plus générateurs d'interactions médicamenteuses. Les INTI, les INI (sauf l'elvitégravir boosté par le cobicistat) ainsi que le maraviroc et l'enfuvirtide sont inversement à moindre risque d'interactions sur les anticancéreux.

*Tableau 4 : Propriétés pharmacocinétiques des ARV impactant les anticancéreux*

Classe	Molécules	Effets
INTI	-	Ni inducteurs, ni inhibiteurs de cytochromes/transporteurs
INNTI	efavirenz	Inducteur fort CYP3A, CYP2B6, UGT1A1 Faible inhibiteur CYP2C9/2C19
	etravirine	Inducteur modéré CYP3A Faible inhibiteur CYP2C9/2C19 et P-gp
	névirapine	Inducteur modéré CYP3A, CYP2B6
	rilpivirine, doravirine	Inducteurs « nuls » du CYP3A à la posologie prescrite
IP	atazanavir	Inducteur de P-gp, MRP1 Inhibiteur de CYP3A, UGT1A1, CYP2C8, P-gp
	darunavir	Inducteur de CYP2C9/2C19, CYP2C8 (in vitro) Inhibiteur de CYP3A4, CYP2D6, P-gp, BCRP
	fosamprénavir	Inhibiteur CYP3A4, P-gp
	lopinavir	Autoinduction puis inhibiteur CYP3A4
	tipranavir	Inducteur de CYP3A4, P-gp Inhibiteur potentiel de CYP2D6
Booster	ritonavir	Inducteur de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9/2C19 Inhibiteur de CYP3A4, CYP2D6, P-gp, OATP1B1, OATP1B3
	cobicistat	Inhibiteur de CYP3A, CYP2D6, P-gp, OATP1B1, OATP1B3
INI	raltégravir	Ni inducteur, ni inhibiteur de cytochromes/transporteurs
	elvitégravir	Inducteur modéré de CYP2C9, UGT Inhibiteur de OATP1B3
	dolutégravir	Inhibiteur <i>in vitro</i> de OCT2
	bictégravir	Inhibiteur de OCT2 et MATE1
Enfuvirtide	-	Ni inducteur, ni inhibiteur de cytochromes/transporteurs
Maraviroc	-	Ni inducteur, ni inhibiteur de cytochromes/transporteurs

L'effet inducteur des INNTI notamment avec l'efavirenz, la névirapine et l'etravirine (risque réduit avec la rilpivirine et la doravirine) et de certains IP, tels que le ritonavir, la tipranavir, le darunavir et le fosamprenavir sur certaines isoenzymes des CYP450 et/ou transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments, peut entraîner une diminution des concentrations des anticancéreux et conduire à un traitement sub-optimal et inefficace.

Les IP sont toujours associés à un booster (ritonavir ou cobicistat), ce qui entraîne que malgré leurs nuances parmi leurs effets inducteurs/inhibiteurs, ils seront toujours associés aux propriétés pharmacocinétiques de leur booster (Tableau 4).

L'inhibition des cytochromes P450 3A4 par tous les IP, notamment à cause de leur association avec le ritonavir ou le cobicistat, peut conduire à un surdosage du traitement anticancéreux et, par conséquent, à une augmentation de la toxicité. Celle-ci sera d'autant plus importante qu'une seule isoenzyme des cytochromes P450 est impliquée dans l'élimination de l'agent cytotoxique ; c'est par exemple le cas avec les taxanes, comme le docetaxel ou le paclitaxel <sup>24</sup>.

Parmi les inhibiteurs de l'intégrase, le raltégravir n'est ni inducteur, ni inhibiteur de cytochromes/transporteurs donc un effet de cette molécule sur la pharmacocinétique des anticancéreux est peu probable. Le dolutégravir et le bictégravir sont des inhibiteurs de transporteurs spécifiques peu ou pas utilisés par les anticancéreux en règle générale, ce qui entraîne également un effet peu probable sur la pharmacocinétique des anticancéreux.

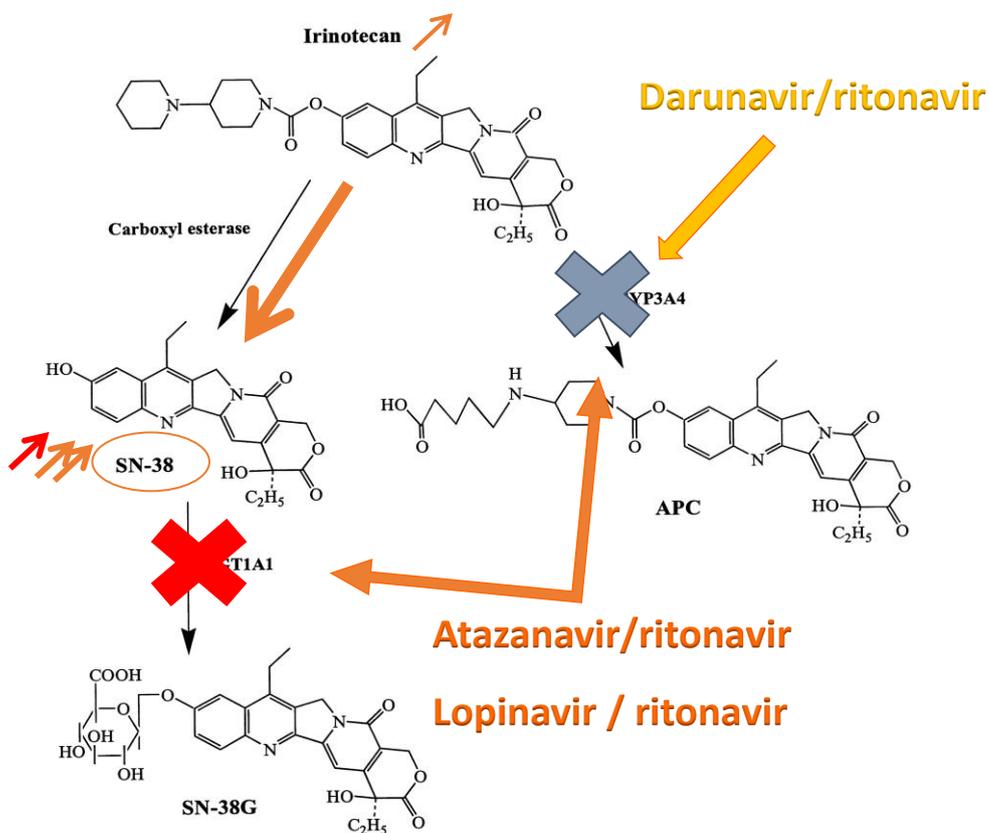
L'exception parmi les INI est l'elvitégravir qui est systématiquement associé avec le cobicistat, qui de manière similaire aux inhibiteurs de protéase, subira les propriétés pharmacocinétiques de son booster. L'inhibition puissante du CYP3A4 par le cobicistat, pourra donc conduire à un surdosage du traitement anticancéreux et à une augmentation de la toxicité avec l'elvitégravir.

Nous avons vu que selon les situations, l'impact des interactions médicamenteuses possibles concerne l'efficacité mais le plus souvent c'est la toxicité qui pourra être majorée. Les anticancéreux présentant généralement une marge thérapeutique étroite, les toxicités peuvent mettre en jeu le pronostic vital et la prise en compte des interactions est donc cruciale.

Il faudra également être particulièrement vigilant avec certains anticancéreux qui sont des prodrogues, et donc pour lesquels l'effet attendu sera inversé. L'inhibition des enzymes dont ils sont substrats pourra entraîner une inefficacité du traitement anticancéreux car ils ne seront plus métabolisés en molécule active ; c'est le cas par exemple avec le cyclophosphamide ou l'ifosfamide.

Parfois, le métabolisme conduit à un métabolite actif et/ou toxique, qui devra être pris en compte. C'est le cas de l'irinotécan, qui présente plusieurs voies métaboliques amenant à plusieurs métabolites différents, actifs ou inactifs (Figure 4), ce qui en fait un exemple très représentatif de la difficulté à appréhender le risque d'interactions pharmacocinétiques entre médicaments.

L'irinotécan est métabolisé en SN-38 actif et toxique via la carboxyl esterase, en SN-38G inactif via l'UGT1A1 et en APC inactif via le CYP3A4. Le SN-38 est responsable de la toxicité de l'irinotécan entraînant des diarrhées sévères par action directe sur l'épithélium intestinal <sup>29</sup>.



*Figure 4 : Métabolisme de l'irinotécan et exemples d'interactions <sup>29</sup>*

Dans cette situation, un phénomène de compensation peut se mettre en place selon les interactions médicamenteuses mais celui-ci n'est pas mesurable.

En association avec des inducteurs de CYP3A4 comme les INNTI (efavirenz, étravirine, névirapine), cela augmenterait la conversion de la molécule mère en métabolite inactif APC, ce qui entraînerait une baisse de l'efficacité et de la toxicité de l'anticancéreux.

En association avec des inhibiteurs du CYP3A4 comme les IP, cela augmenterait la concentration de la molécule mère disponible pour la conversion en SN-38 et par conséquent le risque de toxicités. Cependant parmi les IP, l'atazanavir/r et le lopinavir/r sont inhibiteurs à la fois du CYP3A4 et de l'UGT1A1 ce qui bloquerait la métabolisation de l'irinotécan au stade du métabolite SN-38 toxique et potentialise de manière très significative le risque toxique.

Cette interaction a été rapporté chez un patient atteint d'un sarcome de Kaposi, pour lequel on a pu analyser les concentrations plasmatiques de l'association lopinavir/r et irinotécan. Une diminution de 47% de la clairance de l'irinotécan et une augmentation de 204% de la concentration du métabolite actif et toxique SN-38 a été retrouvée<sup>34</sup>. Ces deux antirétroviraux, l'atazanavir/r et le lopinavir/r, sont donc contre-indiqués en association avec l'irinotécan.

## B. Effets des anticancéreux sur les traitements antirétroviraux

Les voies métaboliques et les mécanismes de transports membranaires sont souvent communs entre les ARV et les anticancéreux, comme on a pu le voir précédemment. Beaucoup d'anticancéreux sont substrats de cytochromes et/ou de transporteurs mais peu d'entre eux sont des inducteurs/inhibiteurs, contrairement aux ARV. Ils seront donc surtout la cible d'autres médicaments lors d'associations.

Pour prévoir les interactions médicamenteuses possibles, toutes les données pharmacologiques des molécules anticancéreuses ont été synthétisées sous forme de tableaux récapitulatifs en Annexe 2. Ces tableaux regroupent leurs propriétés pharmacocinétiques (métabolisation, transport), leurs effets sur les enzymes et les transporteurs, leurs indications et leur risque d'allonger l'intervalle QT.

Ces tableaux peuvent servir de base de réflexion à tout professionnel de santé, et plus particulièrement aux pharmacologues, lors de la mise en place de traitements anticancéreux, pour prévoir des interactions médicamenteuses avec des traitements associés.

### ➤ **Chimiothérapies**

Parmi les chimiothérapies (agents alkylants, agents de fuseau, antimétabolites, inhibiteurs de topo-isomérase, ...), les anticancéreux ont peu de risque d'interactions d'ordre pharmacocinétique pouvant modifier l'exposition des antirétroviraux. Seules quelques molécules présentent des effets inhibiteurs et/ou inducteurs pouvant impacter de manière plus ou moins importante les antirétroviraux (Tableau 5).

Ainsi, ces anticancéreux peuvent provoquer soit la diminution de l'exposition de la molécule antirétrovirale conduisant à l'inefficacité de celle-ci et la reprise de la réplication virale, soit au contraire, l'augmentation de l'exposition conduisant à augmenter le risque de survenue d'effets indésirables.

Les antirétroviraux ayant un index thérapeutique moins étroit que les anticancéreux, ces effets pourront être appréhendés et optimisés grâce au suivi thérapeutique pharmacologique (STP). En effet, la réalisation du dosage plasmatique des antirétroviraux étant officiellement recommandé, cela pourra être une aide à la gestion de ces interactions, en permettant d'évaluer qualitativement l'impact de l'interaction et au besoin de proposer une adaptation de posologie et/ou de traitement.

*Tableau 5 : Effets de certaines chimiothérapies sur les ARV*

Molécule	Inducteur/inhibiteur	Cible ARV potentielle
Ifosfamide	Inducteur et inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP3A4	Tous les INNTI et IP ritonavir, cobicistat, elvitégravir, dolutégravir, bictégravir, maraviroc
Eribuline	Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de CYP3A4	
Mitotane	Inducteur du CYP3A4	
Bortézomib	Inducteur faible <i>in vitro</i> de CYP1A2, CYP2C9/2C19, CYP2D6, CYP3A4	
Thiotépa	Inhibiteur faible de CYP2B6	efavirenz, névirapine
Vinblastine, Paclitaxel	Inducteur <i>in vitro</i> de UGT1A1	raltégravir, elvitégravir, dolutégravir, bictégravir
Capécitabine, Fluorouracile	Inhibition potentielle de CYP2C9	etravirine
Pixantrone	Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP1A2, CYP2C8 Inhibiteur faible <i>in vitro</i> de OATP1B1, OATP1B3	elvitégravir

### ➤ **Thérapies ciblées**

Les anticorps monoclonaux sont métabolisés par catabolisme protéolytique et se caractérisent par une absence d'interaction pharmacocinétique. Une interaction médicamenteuse cliniquement significative est donc peu probable avec les ARV.

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.

L'anticorps monoclonal subit une élimination par catabolisme intracellulaire et n'interagit pas avec les ARV mais ce couplage n'empêche pas une fraction de la molécule cytotoxique de circuler et d'être métabolisée.

Ces molécules cytotoxiques (vedotin, ozogamicine et emtansine) ont un métabolisme qui emprunte la voie des cytochromes avec un risque d'interactions pouvant potentiellement en modifier la tolérance <sup>24</sup>. Seul le gemtuzumab ozogamicine (MYLOTARG<sup>®</sup>) peu possiblement affecter la concentration des antirétroviraux via un effet inducteur/inhibiteur faible *in vitro* sur certains cytochromes et transporteurs mais avec un impact clinique a priori peu significatif.

Les inhibiteurs des protéines kinases constituent, quant à eux, une famille récente et importante d'anticancéreux qui ciblent de façon spécifique les cellules cancéreuses de différents types de tumeurs.

Les inhibiteurs des protéines kinases ont un important métabolisme hépatique et sont tous des substrats des CYP3A4/CYP3A5 et, à un degré moindre, d'autres cytochromes (1A2, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6...) ainsi que des transporteurs P-gp, BCRP, UGT1A. De plus, contrairement à la plupart des autres anticancéreux, ils sont aussi des inhibiteurs (plus rarement des inducteurs) de ces cytochromes et transporteurs, ce qui leur confère un fort potentiel d'interactions pharmacocinétiques avec une majorité d'antirétroviraux.

Il est donc fortement recommandé de s'informer des propriétés pharmacocinétiques des ARV et des inhibiteurs des protéines kinases que l'on souhaite associer avant la mise sous traitement. Là encore, compte tenu de la variabilité de la pharmacocinétique des inhibiteurs de protéine kinase et de leur potentiel d'interaction, le recours au suivi thérapeutique pharmacologique sera d'une aide appréciable en pratique clinique <sup>24</sup>. De plus, ce suivi thérapeutique étant également disponible pour cette classe d'anticancéreux, il sera possible de réaliser en fonction de l'effet attendu, un dosage plasmatique de l'antirétroviral et/ou de l'inhibiteur de protéine kinase.

➤ **Hormonothérapies**

Comme vu précédemment pour les chimiothérapies, parmi les principaux médicaments relevant de l'hormonothérapie, seules quelques molécules présentent un risque d'interaction plus ou moins important avec les antirétroviraux (Tableau 6), que ce soit en induisant ou en inhibant certaines enzymes.

Ces molécules peuvent provoquer soit la diminution de l'exposition de la molécule antirétrovirale conduisant à l'inefficacité de celle-ci et la reprise de la réplication virale, soit au contraire, l'augmentation de l'exposition conduisant à augmenter le risque de survenue d'effets indésirables.

*Tableau 6 : Effets de certaines hormonothérapies sur les ARV*

<b>Molécule</b>	<b>Inducteur/inhibiteur</b>	<b>Cible ARV potentielle</b>
Abiratérone	Inhibiteur de CYP2D6, CYP2C8 Métabolites inhibiteurs <i>in vitro</i> de OATP1B1	ritonavir, cobicistat elvitégravir
Létrozole	Inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP2A6, CYP2C19	etravirine
Bicalutamide	Enantiomère R inhibiteur <i>in vitro</i> de CYP3A4 et à un degré moindre, CYP2C9/2C19, CYP2D6	Tous les INNTI et IP ritonavir, cobicistat elvitégravir, dolutégravir, bictégravir, maraviroc
Enzalutamide	Inducteur puissant du CYP3A4, inducteur modéré de CYP2C9/2C19 Inducteur <i>in vitro</i> de CYP2B6, P-gp, UGT1A1, MRP2, BCRP, OATP1B1 Inhibiteur <i>in vitro</i> de P-gp, MRP2, BCRP1 OAT3, OCT1	
Lanréotide, Octréotide	Risque de diminution de clairance des médicaments métabolisés principalement par CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique, prudence	

## II. ASPECTS PHARMACODYNAMIQUES

Les interactions d'ordre pharmacodynamique ont lieu lorsque sont associées deux substances ayant des effets (thérapeutiques ou indésirables) convergents ou divergents <sup>35</sup>.

Ces interactions peuvent être de deux sortes, cela peut être :

- une interaction compétitive au niveau de la même cible pharmacologique, conduisant à une potentialisation de l'effet (association de deux agonistes ou de deux antagonistes d'une même cible) ou à une inhibition de l'effet (association d'un agoniste ou d'un antagoniste)
- l'addition des effets physiologiques de deux substances obtenues par une action sur des cibles différentes <sup>28</sup>.

Elles concernent des interactions qui potentialisent ou antagonisent l'effet d'un médicament lors de l'ajout d'un autre médicament. Ainsi, on n'associera pas deux médicaments qui ont la même cible thérapeutique ou la même toxicité. Ces interactions sont relativement prévisibles dès lors que le mécanisme d'action et le profil de tolérance sont connus <sup>35</sup>.

### A. Antagonisme

Une interaction compétitive sur la même cible pharmacologique étant à éviter, on n'associera pas deux molécules de la même classe antirétrovirale, à l'exception des INTI, pour lesquels on peut associer deux molécules s'ils ne sont pas phosphorylés par la même kinase.

En dehors des molécules ayant le même mécanisme d'action, on a pu remarquer que les antipyrimidiques (gemcitabine, 5-fluorouracile, capécitabine, cytarabine) utilise des voies métaboliques intracellulaires communes aux analogues nucléosidiques (zidovudine, emtricitabine, lamivudine). Cela pourrait en théorie conduire à des phénomènes de compétitions entre ces molécules, avec un possible impact sur l'efficacité des traitements (antirétroviral et/ou anticancéreux). A ce jour, l'impact clinique de telles interactions n'est pas démontré, il n'existe donc pas de recommandations d'adaptation au niveau du traitement ou de la posologie <sup>24</sup>.

## B. Potentialisation des toxicités

### 1. Toxicité hématologique

Parmi les INTI, la zidovudine est bien connue pour sa toxicité hématologique. Parmi ses effets indésirables, on retrouve anémie (pouvant nécessiter des transfusions), neutropénie et leucopénie. De manière moins fréquente ( $\geq 0.1\%$  à  $< 1\%$ ), cette molécule peut provoquer une pancytopénie avec hypoplasie médullaire associée à une thrombocytopénie. Ces effets indésirables sont plus fréquents aux posologies élevées (1200 à 1500 mg/j) et chez les patients à un stade avancé de la maladie (en particulier en cas d'insuffisance médullaire avant traitement), et particulièrement chez les patients avec un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à  $100/\text{mm}^3$ . Une diminution de la posologie ou un arrêt du traitement peut être nécessaire <sup>15</sup>.

La zidovudine n'est donc pas recommandée en association avec l'ensemble des anticancéreux du fait de sa myélotoxicité. Cette interaction pose moins de problème aujourd'hui car elle est moins présente dans les traitements antirétroviraux qu'auparavant. En effet, la zidovudine n'est plus recommandée en première ligne et reste réservée à des indications précises comme la grossesse ou à des profils de résistance particuliers.

### 2. Toxicité rénale

L'exposition à certains antirétroviraux peut conduire à une diminution du débit de filtration glomérulaire, le plus souvent d'origine tubulo-interstitielle, chez des patients ayant déjà une filtration glomérulaire diminuée. Les ARV incriminés sont essentiellement le ténofovir (TDF) et les inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir, atazanavir, fosamprénavir, lopinavir. Pour le ténofovir, même si le TAF a une meilleure tolérance rénale par rapport au TDF, il peut être déconseillé selon les associations de traitements et la fonction rénale du patient.

L'âge, le sexe féminin, l'origine africaine ou antillaise, l'existence d'un diabète ou d'une hypertension artérielle sont des facteurs de risque d'insuffisance rénale en population générale, qu'on retrouve chez les patients infectés par le VIH, ce d'autant que les comorbidités cardiovasculaires sont plus fréquentes dans cette population.

De plus, la contamination VIH par l'usage de drogues par voie intraveineuse, une co-infection par le VHB ou le VHC, une infection VIH avancée (SIDA, nadir de lymphocytes CD4) sont également associées à une incidence plus élevée de maladie rénale.<sup>17</sup>

L'introduction pour une maladie intercurrente d'un traitement potentiellement néphrotoxique comme les anticancéreux et en particulier les chimiothérapies devra également faire reconsidérer la prescription des ARV en cours. Les anticancéreux néphrotoxiques sont principalement les agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide, ...), les sels de platine (cisplatine, carboplatine, ...), ainsi que les antifolates (méthotrexate, pémétréxed)<sup>24</sup>.

L'association de ces ARV et de ces anticancéreux potentialiserait la toxicité rénale de chacune des classes de médicaments. Cela engendrerait une augmentation des concentrations des différents traitements dans l'organisme et donc une augmentation rapide des effets indésirables, ainsi que l'atteinte rénale dont la réversibilité peut être inconstante.

En dehors de la potentialisation de l'effet néphrotoxique, ces anticancéreux peuvent aussi tout simplement modifier l'élimination des INTI, qui se faisant principalement par voie rénale (sauf pour l'abacavir), peut potentialiser leurs toxicités : rénale pour le ténofovir mais également digestives pour l'ensemble des INTI ou encore hématologique pour la zidovudine et la lamivudine.

### 3. Troubles du rythme : Allongement de l'intervalle QT

L'intervalle QT correspond au temps qui sépare le début de la dépolarisation du myocarde ventriculaire (début du complexe QRS) de la fin de la repolarisation (fin de l'onde T) à l'électrocardiogramme (ECG). Il traduit donc la durée de la systole électrique du ventricule et reflète à la fois la qualité de la conduction intraventriculaire et celle de la repolarisation ventriculaire<sup>36</sup>.

L'allongement de l'intervalle QT peut être la conséquence d'un effet pharmacologique de certains médicaments. En raison des répercussions importantes qui peuvent y être associées, il est devenu l'une des causes principales du retrait de médicaments du marché. Plusieurs médicaments ayant des structures chimiques différentes peuvent prolonger l'intervalle QT et, consécutivement, entraîner une arythmie potentiellement mortelle appelée torsade de pointe.

L'association entre les torsades de pointe et la prolongation du QT n'est pas une fonction linéaire et il n'existe pas de valeur définie produisant une arythmie, mais plutôt une limite au-delà de laquelle le risque augmente de façon importante. Plus l'intervalle QT est long, plus le risque de torsade de pointe augmente.

L'augmentation de l'intervalle QT (et donc du risque) est généralement dose-dépendant. Même s'il s'agit d'un effet indésirable peu fréquent que nous ne pouvons ni prévoir avec certitude ni mesurer, le problème de l'allongement du QT est bien réel et ne doit pas être négligé <sup>37</sup>.

La prise simultanée de plusieurs médicaments allongeant le QT ou une interaction pharmacocinétique augmentant les concentrations plasmatiques d'un médicament allongeant le QT accroît le risque d'allongement du QT et de survenue d'une torsade de pointe <sup>35</sup>.

Parmi les antirétroviraux, les molécules qui allongent potentiellement l'intervalle QT sont la rilpivirine (RPV), l'atazanavir (AZT) et le lopinavir (LPV). Cela reste une faible partie des molécules antirétrovirales <sup>15,31</sup>.

D'autre part, les anticancéreux allongeant l'intervalle QT sont principalement les anthracyclines, le 5-fluoro-uracile et les thérapies ciblées comme les inhibiteurs de tyrosine kinase <sup>15</sup>. Certains inhibiteurs de tyrosine kinase sont connus pour leur capacité à augmenter l'intervalle QT. En général, aux doses cliniques, cet effet est rare. Cependant, des cas de torsades de pointes ont été rapportés pour le pazopanib, le vandétanib et le sunitinib. Dans l'un de ces cas, le patient prenait du pazopanib et de l'amiodarone (molécule également connue pour allonger l'intervalle QT) <sup>38</sup>.

En résumé, le risque de survenue de torsade de pointe est multifactoriel et dépend du contexte propre de chaque patient. La recherche de la co-administration de médicaments torsadogènes, d'interactions pharmacocinétiques, la surveillance du rythme cardiaque, de la kaliémie, de l'intervalle QT peut permettre de diminuer ce risque <sup>35</sup>.

Les molécules allongeant l'intervalle QT est un paramètre assez important pour le notifier dans les tableaux récapitulatifs en Annexe 2. Ces données sont retrouvables dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque médicament <sup>15,30</sup>. Un site internet « Credible Meds » regroupe toutes les molécules allongeant l'intervalle QT avec leur niveau de risque de torsade de pointe <sup>39</sup>.