

Juillet 2013

*La pharmacométrie
clinique des antirétroviraux
et l'individualisation de la
thérapie antirétrovirale
chez les adultes et les
enfants vivant avec le VIH*

Guide pour
les professionnels
de la santé du Québec

Édition :

La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux

Le présent document s'adresse spécifiquement aux intervenants du réseau québécois de la santé et des services sociaux et n'est accessible qu'en version électronique à l'adresse :

<http://intranetreseau.rtss.qc.ca> ou www.msss.gouv.qc.ca section **Documentation, rubrique **Publications****

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2013

Bibliothèque et Archives Canada, 2013

ISBN : 978-2-550-68360-5 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction de ce document ou son utilisation à des fins personnelles, d'étude privée ou de recherche scientifique, mais non commerciales, sont permises à condition d'en mentionner la source.

Comité de rédaction

M^{me} Nancy Sheehan

Pharmacienne

Présidente du comité de rédaction
Programme provincial de dosage
des médicaments antirétroviraux et
Service des maladies virales chroniques, Centre
universitaire de santé McGill, Institut thoracique de
Montréal
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

D^r Jean-Guy Baril

Médecin

Clinique médicale Quartier latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de
soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de
Montréal, Hôpital Saint-Luc
Service de lutte contre les infections transmissibles
sexuellement et par le sang, ministère de la Santé et des
Services sociaux

D^r Claude Fortin

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de
soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de
Montréal, Hôpital Notre-Dame
Faculté de médecine, Université de Montréal

M^{me} Josianne Gauthier

Pharmacienne

Programme provincial de dosage des médicaments
antirétroviraux et
Service des maladies virales chroniques, Centre
universitaire de santé McGill, Institut thoracique de
Montréal

M^{me} Niamh Higgins

Pharmacienne

Programme provincial de dosage des médicaments
antirétroviraux et
Service des maladies virales chroniques, Centre
universitaire de santé McGill, Institut thoracique de
Montréal

D^r Patrice Junod

Médecin

Clinique médicale l'Actuel, Montréal

M^{me} Line Labbé

Pharmacienne

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

D^r Richard Lalonde

Interniste infectiologue

Service des maladies virales chroniques, Centre
universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria
Faculté de médecine, McGill University

D^r Normand Lapointe

Pédiatre et immunologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de
soins sur le sida, Centre hospitalier universitaire
Sainte-Justine, Centre maternel et infantile sur le sida
Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r Martin Potter

Médecin

Service des maladies virales chroniques, Centre
universitaire de santé McGill, Institut thoracique de
Montréal
Relais méthadone, Montréal

M^{me} Rachel Therrien

Pharmacienne

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de
soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de
Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

M. Denis Thibeault

Biochimiste clinique

Laboratoire de biochimie et Programme provincial de
dosage des médicaments antirétroviraux, Centre
universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria

D^r Benoît Trottier

Médecin

Clinique médicale l'Actuel, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de
soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de
Montréal, Hôpital Saint-Luc et Hôpital Notre-Dame
Faculté de médecine, Université de Montréal

M^{me} Irina Tsarevsky

Agente de recherche et de planification

Service de lutte contre les infections transmissibles
sexuellement et par le sang,
ministère de la Santé et des Services sociaux

M. Louis-Philippe Vézina

Secrétaire du comité de rédaction

Rechercheur

Comité consultatif sur la prise en charge clinique
des personnes vivant avec le VIH
Programme national de mentorat sur le VIH/sida

Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH

D^r Jean-Guy Baril

Président

Médecin

Clinique médicale Quartier latin, Montréal

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang, ministère de la Santé et des Services sociaux

D^r Pierre Côté

Médecin

Clinique médicale Quartier latin, Montréal

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

Programme national de mentorat sur le VIH/sida

D^r Claude Fortin

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame

Membre liaison pour l'Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec

D^{re} Marie-Ève Goyer

Médecin

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Centre de recherche et d'aide pour narcomanes

Direction de santé publique de Montréal, secteur Vigie et protection

D^r Patrice Junod

Médecin

Clinique médicale l'Actuel, Montréal

D^r Richard Lalonde

Interniste infectiologue

Service des maladies virales chroniques, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria

D^r Normand Lapointe

Pédiatre et immunologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Centre maternel et infantile sur le sida

D^r Bernard Lessard

Médecin

Clinique médicale Quartier latin, Montréal

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

Membre liaison pour le Collège des médecins de famille du Canada

M. Ken Monteith

Directeur général

Coalition des organismes communautaires québécois de lutte contre le sida

D^r Alain Piché

Microbiologiste infectiologue

Clinique VIH-sida, Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke

D^{re} Danielle Rouleau

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

M. José Sousa

Représentant communautaire

Comité provincial sur les traitements

M^{me} Rachel Therrien

Pharmacienne

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu

D^r Benoît Trottier

Médecin

Clinique médicale l'Actuel, Montréal

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

D^{re} Sylvie Trottier

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier universitaire de Québec

M^{me} Irina Tsarevsky

Agente de recherche et de planification

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang, ministère de la Santé et des Services sociaux

D^r Chris Tsoukas

Interniste immunologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

Table des matières

1. Généralités	1
2. Lexique des paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques utilisés	4
3. Antirétroviraux analysés	7
4. Indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux	8
5. Prise de prélèvements sanguins.....	18
6. Collecte des données	19
7. Préparation et envoi des échantillons sanguins au laboratoire.....	21
8. Interprétation des concentrations plasmatiques des antirétroviraux	22
8.1. Valeurs visées pour les paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques des antirétroviraux	25
9. Ajustement posologique (prise de décision clinique) et suivi.....	27
10. Pour joindre un pharmacien	28
Résumé	29
Annexe 1. Formulaire de collecte de données aux fins de l'analyse et de l'interprétation des concentrations plasmatiques utilisé dans le cadre du Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux	30
Annexe 2. Bon de commande de formulaires – Collecte de données aux fins de l'analyse et de l'interprétation des concentrations plasmatiques	31
Annexe 3. Exemple de rapport d'interprétation (données fictives)	32
Annexe 4. Posologies et ajustements posologiques des antirétroviraux	34
Annexe 5. Interactions médicamenteuses	74

Liste des tableaux

Tableau 1. Code de classification des recommandations utilisé par les experts du groupe de travail.....	2
Tableau 2. Sommaire des indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux – inhibiteurs de la protéase.....	8
Tableau 3. Sommaire des indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux – inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, raltégravir et maraviroc.....	13
Annexe 4	
Tableau A4-1. Posologies des antirétroviraux chez l'adulte.....	35
Tableau A4-2. Posologies des principales combinaisons à base d'inhibiteurs de la protéase chez l'adulte.....	39
Tableau A4-3. Posologies des principales combinaisons à base de maraviroc chez l'adulte	44
Tableau A4-4. Posologies des antirétroviraux chez l'enfant	47
Tableau A4-5. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous dialyse	57
Tableau A4-6. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance hépatique	67
Annexe 5	
Tableau A5-1. Interactions des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).....	77
Tableau A5-2. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	79
Tableau A5-3. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec les autres antirétroviraux	84
Tableau A5-4. Interactions des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec d'autres médicaments.....	88
Tableau A5-5. Interactions des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) avec d'autres médicaments	93
Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments.....	104

Tableau A5-7. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec d'autres médicaments 134

1. Généralités

Le présent document a été rédigé par un groupe de travail interdisciplinaire du Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), sous la responsabilité du Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang du ministère de la Santé et des Services sociaux. Les principales recommandations relatives à la pharmacométrie clinique des antirétroviraux y sont présentées. Ce guide pratique est accessible sur les sites Web suivants : www.msss.gouv.qc.ca/documentation, www.pnmvs.org et www.apesquebec.org.

Le Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux donne, à toutes les personnes infectées par le VIH et vivant au Québec, accès à la pharmacométrie clinique des antirétroviraux depuis juin 2006. Basée sur la mesure des concentrations plasmatiques ainsi que sur les données cliniques et de résistance virale, la pharmacométrie clinique des antirétroviraux permet d'individualiser la posologie de ces médicaments afin d'améliorer la réponse aux traitements tout en limitant les effets indésirables et l'émergence de la résistance virale.

Ce document offre des outils aux cliniciens – médecins, pharmaciens et infirmiers – désirant avoir recours à la pharmacométrie clinique des antirétroviraux. On y retrouve principalement les indications pour procéder à la pharmacométrie clinique de ces médicaments, les valeurs cibles des paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques, les directives pour la collecte des données ainsi que pour la prise, la préparation et l'envoi des échantillons sanguins au laboratoire d'analyse et, enfin, des conseils sur l'interprétation et l'application des avis pharmacologiques. Deux séries de tableaux sont présentées en annexe ; l'une porte sur les posologies initiales recommandées pour chacun des antirétroviraux (voir l'[annexe 4](#)) et l'autre, sur les interactions médicamenteuses tout en spécifiant les associations qui nécessitent la pharmacométrie clinique des antirétroviraux (voir l'[annexe 5](#)).

Les recommandations émises sont fondées sur les données probantes ou sur l'opinion d'experts lorsque les études scientifiques sont limitées ou manquantes. Le présent rapport fait suite à une revue extensive de la littérature publiée ou présentée en date du 1^{er} mai 2012.

Le code de classification des recommandations permet d'attribuer une cote propre à chaque antirétroviral pouvant être analysé par le programme (voir la [section 4](#), « Indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux »). Chaque cote se compose d'une lettre et d'un chiffre romain ; la lettre correspond à la force de la recommandation tandis que le chiffre indique le niveau de fondement de la recommandation, établi en tenant compte du type et de la qualité des études (voir le [tableau 1](#)).

Tableau 1. Code de classification des recommandations utilisé par les experts du groupe de travail

Force de la recommandation	
A	Pharmacométrie clinique fortement recommandée
B	Pharmacométrie clinique modérément recommandée
C	Pharmacométrie clinique optionnelle
D	Pharmacométrie clinique déconseillée

Fondement de la recommandation	
I	Au moins une étude clinique prospective sur la pharmacométrie clinique des antirétroviraux dont des paramètres cliniques (morbidité, mortalité) ou biologiques (virologiques ou immunologiques) servent d'assises à la recommandation
II	Études cliniques rétrospectives ou observationnelles, ou données pharmacocinétiques servant d'assises à la recommandation
III	Opinion d'experts servant d'assises à la recommandation

Généralement, la pharmacométrie clinique des antirétroviraux est fortement recommandée (A) lorsque des études prospectives en démontrent clairement les bienfaits cliniques ou biologiques, lorsque des études pharmacocinétiques démontrent une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle dans des populations particulières ou lorsque s'observe une interaction médicamenteuse grave.

La pharmacométrie clinique des antirétroviraux est modérément recommandée (B) lorsqu'une association entre les paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques et soit la réponse virologique, soit la tolérabilité, ou les deux à la fois, est démontrée sans qu'une étude prospective mette en évidence le bénéfice clinique ou biologique de la pharmacométrie clinique ou lorsqu'il existe un potentiel de variabilité pharmacocinétique interindividuelle reliée à des populations particulières qui n'est pas appuyé par des données dans la littérature.

La pharmacométrie clinique des antirétroviraux est optionnelle (C) dans les situations suivantes : données discordantes dans la littérature ou peu d'études de bonne qualité sur la relation entre les paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques et soit la réponse virologique, soit la tolérabilité, ou les deux à la fois ; relation pharmacocinétique / pharmacodynamique bien démontrée mais absence d'études cliniques menées dans le contexte du suivi de routine de patients qui ont déjà présenté un échec virologique aux antirétroviraux ou chez qui s'observe une résistance virale ; potentiel de variabilité pharmacocinétique interindividuelle reliée à des populations particulières qui reste inconnu.

La pharmacométrie clinique des antirétroviraux est déconseillée (D) dans les situations suivantes : des études démontrent l'absence de relation entre les paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques et la réponse virologique et la tolérabilité; des études prospectives de bonne qualité ont démontré l'absence de bénéfice de la pharmacométrie clinique ; aucune étude clinique n'a été menée dans le contexte du suivi de routine de patients qui n'ont jamais présenté d'échec virologique aux antirétroviraux.

2. Lexique des paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques utilisés

Aire sous la courbe (ASC) : exposition totale au médicament pendant l'intervalle posologique, calculée en intégrant des mesures de la concentration répétées dans le temps suivant la prise d'un médicament.

Concentration maximale (C_{\max}) : la concentration la plus élevée dans l'intervalle posologique, généralement atteinte pendant la phase d'absorption.

Concentration minimale (C_{\min}) : la concentration la plus faible dans l'intervalle posologique, souvent mais pas obligatoirement synonyme de C_{tau} . Il s'agit du paramètre principalement utilisé pour déterminer le potentiel d'efficacité et de toxicité des antirétroviraux.

Concentration médiane (C_{all}) : médiane des concentrations obtenues au cours d'analyses répétées. Ce paramètre est utilisé pour l'interprétation des concentrations de raltégravir chez les patients ayant déjà présenté un échec virologique à trois classes d'antirétroviraux. Les concentrations utilisées pour ce calcul peuvent avoir été mesurées dans des échantillons prélevés à tout moment de l'intervalle posologique. La C_{all} ne doit pas être confondue avec le paramètre C_{ave} ($C_{\text{ave}} = \text{aire sous la courbe} \div \text{nombre d'heures dans l'intervalle posologique}$) parfois utilisé dans les études.

C_{tau} (C_{τ}) : la concentration à la fin de l'intervalle posologique, juste avant la dose suivante. Pour un antirétroviral pris deux fois par jour, il s'agit de la concentration obtenue 12 heures après la dose ($C_{\tau} = C_{12}$). De même, si l'antirétroviral est pris une fois par jour, C_{τ} correspond à la concentration 24 heures après la dose (C_{24}). Dans le présent document, l'abréviation C_{\min} est utilisée pour désigner à la fois la vraie C_{\min} et la C_{τ} .

Demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) : temps nécessaire pour que la concentration du médicament diminue de 50 %.

Quotient inhibiteur génotypique (GIQ) : paramètre pharmacocinétique / pharmacodynamique utilisé pour l'interprétation des concentrations de certains inhibiteurs de la protéase lorsque le gène de la protéase du virus présente des mutations. Le GIQ est calculé en divisant la concentration minimale de l'inhibiteur de la protéase par le nombre cumulatif de mutations de la protéase présentes et significatives selon l'étude clinique ayant permis de déterminer la valeur cible du GIQ de l'antirétroviral en question.

Quotient inhibiteur virtuel (vIQ) : paramètre pharmacocinétique / pharmacodynamique utilisé pour l'interprétation des concentrations de certains inhibiteurs de la protéase (darunavir) lorsque le gène de la protéase du virus présente des mutations. Le vIQ est calculé, sauf exception, en divisant la concentration minimale de l'inhibiteur de la protéase par la concentration, ajustée pour la liaison protéique, inhibant 50 % de la croissance du virus (IC_{50} ou EC_{50}) multipliée par l'index de résistance, soit le multiple de l'augmentation de l' IC_{50} (*fold-change* de l' IC_{50}), selon le phénotype virtuel.

Pharmacométrie clinique : la pharmacométrie est la discipline qui permet de quantifier la relation entre l'exposition à un médicament (pharmacocinétique), l'effet pharmacologique de celui-ci (pharmacodynamie), la variabilité inter- et intra-individuelle ainsi que les autres facteurs pouvant modifier la réponse au traitement, comme l'adhésion à la thérapie.

L'application clinique de la pharmacométrie (pharmacométrie clinique) est l'individualisation de la thérapie selon les données pharmacocinétiques, biologiques et cliniques. Dans le cas des antirétroviraux, les doses sont individualisées selon les concentrations plasmatiques, les données sur la réponse virologique, la résistance virale, les échecs virologiques antérieurs et les effets indésirables.

Temps de la C_{max} (T_{max}) : le temps requis pour atteindre la concentration maximale après l'administration d'une dose de médicament.

Variabilité pharmacocinétique interindividuelle : variabilité de la concentration d'un médicament ou d'un paramètre pharmacocinétique, ou des deux, entre différentes personnes. Définie par le coefficient de variation (CV), elle s'exprime en pourcentage ($\% CV = \text{écart-type} \div$

moyenne $\times 100$ %). Une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle est un facteur qui augmente l'utilité de la pharmacométrie clinique, car les concentrations obtenues après l'administration d'une dose peuvent varier grandement d'une personne à l'autre.

Variabilité pharmacocinétique intraindividuelle : variabilité de la concentration d'un médicament ou d'un paramètre pharmacocinétique, ou des deux, chez un même individu. La variabilité intraindividuelle des concentrations peut être causée, notamment, par une interaction médicamenteuse, une adhésion fluctuante, la légère variabilité inter-occasion produite par la méthode analytique ou plus d'un de ces facteurs en même temps. La variabilité est généralement définie par le coefficient de variation (CV) et est exprimée en pourcentage ($\% CV = \text{écart-type} \div \text{moyenne} \times 100$ %). Une grande variabilité pharmacocinétique intraindividuelle signifie que les concentrations mesurées au même moment de l'intervalle posologique chez un patient prenant toujours la même dose peuvent beaucoup fluctuer dans le temps. Quand un médicament a une grande variabilité pharmacocinétique intraindividuelle, tel que le raltégravir, il faut utiliser la pharmacométrie clinique avec prudence. Dans ce cas, il est toujours préférable de répéter l'analyse afin d'évaluer la variabilité pharmacocinétique intraindividuelle avant d'effectuer un ajustement posologique.

3. Antirétroviraux analysés

Les concentrations plasmatiques des antirétroviraux suivants sont analysées dans le cadre du Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux.

Antagoniste des co-récepteurs CCR5
Maraviroc
Inhibiteur de l'intégrase
Raltégravir
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
Éfavirenz
Étravirine
Névirapine
Inhibiteurs de la protéase
Atazanavir
Darunavir
Fosamprénavir
Indinavir
Lopinavir
Nelfinavir
Ritonavir
Saquinavir
Tipranavir

La mesure des concentrations plasmatiques des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et de l'enfuvirtide n'est pas effectuée dans le cadre de ce programme, car la relation entre la concentration plasmatique et la réponse virologique ou la toxicité de ces antirétroviraux n'est pas bien établie.

4. Indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux

Tableau 2. Sommaire des indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux – inhibiteurs de la protéase

	Atazanavir	Atazanavir / ritonavir	Darunavir / ritonavir	Fosamprenavir / ritonavir	Indinavir / ritonavir	Lopinavir / ritonavir	Nelfinavir	Saquinavir / ritonavir	Tipranavir / ritonavir
Suivi de routine – patients n’ayant jamais eu d’échec à la thérapie antirétrovirale¹	C-II ²	D-II	D-II	D-II ³	A-I	D-II ⁴	A-I	D-II ³	s. o. ⁵
Suivi de routine – patients chez qui le virus présente des mutations sur la protéase¹	A-II ⁶	C-II	C-II	C-II	A-II	C-II	s. o. ⁷	C-II	C-II
Échec virologique⁸	B-II	B-II	B-II	B-II	B-II	B-II	B-II	B-II	B-II
Effets indésirables⁹ :									
Diarrhée	D-II	D-II	D-II			D-II			
Dyslipidémie						C-II			
Effets dermatologiques			D-II		B-II ¹⁰				
Effets sur le système nerveux central									
Hépatotoxicité	D-II	D-II	D-II			D-II			
Hyperbilirubinémie	B-II	A-I			B-II				
Lipodystrophie						D-II	B-II ¹¹		
Nausées, vomissements	C-II	C-II		C-II	C-II	C-II			

**Tableau 2. Sommaire des indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux –
inhibiteurs de la protéase (suite)**

	Atazanavir	Atazanavir / ritonavir	Darunavir / ritonavir	Fosamprenavir / ritonavir	Indinavir / ritonavir	Lopinavir / ritonavir	Nelfinavir	Saquinavir / ritonavir	Tipranavir / ritonavir
Néphrotoxicité (néphrolithiase ou diminution de la fonction rénale)	B-III	B-III			A-I				
Interactions médicamenteuses¹²	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II
Particularités des patients :									
Sous dialyse ¹³	A-II	A-II	A-II	B-III	B-III	B-II	B-III	B-III	B-III
Relevant de la gériatrie (≥ 65 ans)	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III
Grossesse en cours ^{14,15}	B-II	B-II	B-II	B-III	B-II	B-II	B-II	B-II	B-III
Insuffisance hépatique, de modérée à aiguë ¹⁶	B-II ¹⁷	A-II ¹⁷	B-II ¹⁷	A-II	A-II	B-II	B-II	B-II ¹⁷	A-II ¹⁷
Insuffisance rénale	D-II	D-II	D-II	D-II	D-II	D-II	D-III	D-II	D-III
Malabsorption ¹⁸	B-III	B-III	B-III	B-III	B-III	B-III	B-III	B-II	B-III
Faible poids / obésité ¹⁹	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	B-II	C-III	C-III	C-III
Relevant de la pédiatrie ²⁰	A-III	A-III	A-II	A-III	A-III	A-II	A-III	A-III	A-III
Posologie hors monographie	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III
Vérification post-ajustement posologique²¹	A-III	A-III	A-III	A-III	A-I	A-III	A-I	A-III	A-III
Non-adhésion aux consignes posologiques²²	B-II	B-II	B-II	B-III	B-III	B-III	B-II	B-II	B-II

**Tableau 2. Sommaire des indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux –
inhibiteurs de la protéase (suite)**

CORRESPONDANCES :

Force de la recommandation

- A – Pharmacométrie clinique fortement recommandée
- B – Pharmacométrie clinique modérément recommandée
- C – Pharmacométrie clinique optionnelle
- D – Pharmacométrie clinique déconseillée

Fondement de la recommandation

- I – Au moins une étude clinique prospective sur la pharmacométrie clinique des antirétroviraux dont des paramètres cliniques (morbidité, mortalité) ou biologiques (virologiques ou immunologiques) servent d'assises à la recommandation
- II – Études cliniques rétrospectives ou observationnelles, ou données pharmacocinétiques servant d'assises à la recommandation
- III – Opinions d'experts servant d'assises à la recommandation

s. o. : sans objet

REMARQUES :

1. Si la pharmacométrie clinique est indiquée dans le cadre d'un suivi de routine, elle doit être effectuée aux semaines 4 et 12 après le début du traitement avec l'antirétroviral, puis au besoin, selon les avis pharmacologiques.
2. La pharmacométrie clinique de routine de l'atazanavir non potentialisé par le ritonavir est optionnelle chez les patients n'ayant jamais eu d'échec à la thérapie antirétrovirale. Toutefois, elle est déconseillée (D-III) si l'atazanavir est combiné à l'abacavir/lamivudine pour un traitement de maintenance.
3. La pharmacométrie clinique du fosamprenavir et du saquinavir est généralement déconseillée quand ces antirétroviraux sont pris deux fois par jour. Par contre, lorsque ceux-ci sont administrés à dose unique quotidienne, la pharmacométrie clinique est modérément recommandée (B-II).
4. Chez les patients n'ayant jamais eu d'échec à la thérapie antirétrovirale et recevant du lopinavir/ritonavir en solution liquide à dose unique quotidienne, la pharmacométrie clinique du lopinavir est modérément recommandée (B-II). Toutefois, avec la prise unique quotidienne de lopinavir/ritonavir en comprimés, la pharmacométrie clinique du lopinavir n'est pas requise (D-II).
5. Le tipranavir/ritonavir n'est pas indiqué pour le traitement de première intention du VIH, soit chez les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux.

Tableau 2. Sommaire des indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux – inhibiteurs de la protéase (suite)

<p>6. L'atazanavir non potentialisé par le ritonavir n'est pas recommandé chez les patients ayant déjà présenté un échec virologique aux inhibiteurs de la protéase. Toutefois, s'il est prescrit, la pharmacométrie clinique est fortement recommandée.</p> <p>7. Le nelfinavir n'est pas recommandé chez les patients ayant déjà présenté un échec virologique aux inhibiteurs de la protéase, car le risque de résistance au nelfinavir est élevé.</p> <p>8. Il est important de faire la pharmacométrie clinique le plus tôt possible après la constatation d'un blip virologique ou d'un échec virologique afin de limiter l'apparition de résistances aux antirétroviraux. Si la charge virale est plus élevée que 500 copies/ml, un génotype est recommandé.</p> <p>9. Dans la section « Effets indésirables », les cases vides indiquent l'absence de données dans la littérature.</p> <p>10. Les concentrations d'indinavir sont associées à l'apparition de certains effets indésirables dermatologiques tels que la sécheresse cutanée, l'alopecie et les chérites.</p> <p>11. Les concentrations de nelfinavir sont associées à l'apparition de la lipoatrophie (perte de masse graisseuse en périphérie) mais non à celle de la lipohypertrophie (accumulation de gras au niveau abdominal ou cervical).</p> <p>12. Voir les tableaux sur les interactions médicamenteuses (à l'annexe 5) afin de connaître les combinaisons de médicaments pour lesquelles la pharmacométrie clinique des antirétroviraux est indiquée. La force de la recommandation peut varier d'une interaction à l'autre.</p> <p>13. Il est recommandé de faire la pharmacométrie clinique de l'antirétroviral avant et après la séance de dialyse. Le jour de la dialyse, une dose d'antirétroviral devrait être prise après la séance.</p> <p>14. La force de recommandation peut être plus élevée (A-II ou A-III) s'il s'agit d'une patiente ayant déjà eu un échec virologique aux inhibiteurs de la protéase, chez qui le virus présente des mutations conférant de la résistance à l'inhibiteur de la protéase analysé ou qui présente ces deux conditions à la fois.</p> <p>15. Il est recommandé de faire un dosage pré-grossesse si possible (quand la grossesse est planifiée) ou au cours du 1^{er} trimestre. Refaire le dosage entre la 16^e et la 20^e semaine de gestation, au début du 3^e trimestre et environ 2 semaines après l'accouchement.</p>

**Tableau 2. Sommaire des indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux –
inhibiteurs de la protéase (suite)**

16. Pour l'indication « Insuffisance hépatique, de modérée à aiguë », la force de recommandation A est utilisée lorsqu'un ajustement posologique est recommandé dans la monographie du produit et la force de recommandation B est utilisée lorsqu'un ajustement posologique n'est pas recommandé d'emblée, mais qu'il faut prescrire le médicament avec prudence. La détermination du niveau d'insuffisance hépatique s'effectue selon le score Child-Pugh (voir l'[annexe 4](#), [tableau A4-6](#), section « Remarques »).
17. L'atazanavir, avec ou sans ritonavir, le darunavir/ritonavir, le saquinavir/ritonavir et le tipranavir/ritonavir sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique aiguë. De plus, le tipranavir/ritonavir est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée. Si ces médicaments sont tout de même prescrits, la pharmacométrie clinique est fortement recommandée (A-II).
18. La pharmacométrie clinique des antirétroviraux est indiquée dans les cas de gastrostomie, de jéjunostomie ou de syndrome de l'intestin court.
19. Le faible poids est défini par un indice de masse corporelle inférieur à 18,5 kg/m² et l'obésité, par un indice de masse corporelle de plus de 29,9 kg/m².
20. Il est fortement recommandé de faire un suivi systématique des concentrations plasmatiques des antirétroviraux tous les trois mois pendant l'enfance et l'adolescence (opinion d'experts).
21. Pour les inhibiteurs de la protéase, refaire la pharmacométrie clinique une semaine après l'ajustement posologique.
22. La pharmacométrie clinique est recommandée si un patient indique qu'il ne suit pas les consignes accompagnant la prise d'un médicament, par exemple s'il prend une dose trop forte ou trop faible, s'il saute des doses, s'il cesse de prendre du ritonavir sans l'avis de son médecin, s'il ne prend pas le ritonavir au même moment que l'inhibiteur de la protéase devant être potentialisé et s'il ne prend pas un médicament avec de la nourriture lorsque cela est requis.

**Tableau 3. Sommaire des indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux –
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, raltégravir et
maraviroc**

	Éfavirenz	Étravirine	Névirapine	Raltégravir	Maraviroc
Suivi de routine – patients n’ayant jamais eu d’échec à la thérapie antirétrovirale¹	D-II	s. o. ²	D-I ³	D-II	D-II
Suivi de routine – virus présentant des mutations qui confèrent de la résistance à l’antirétroviral analysé¹	s. o. ⁴	C-III	s. o. ⁴	s. o. ⁴	s. o.
Échec virologique⁵	B-II	B-III	B-II	B-III ⁶	B-II
Effets indésirables⁷ :					
Diarrhée					
Dyslipidémie					
Effets dermatologiques		D-II	s. o. ⁸		
Effets sur le système nerveux central	A-II				
Hépatotoxicité (excluant si associée à une réaction d’hypersensibilité)	B-II		B-II		
Hyperbilirubinémie					
Lipodystrophie	D-II				
Nausées, vomissements					
Néphrotoxicité (néphrolithiase ou diminution de la fonction rénale)					
Interactions médicamenteuses⁹	A-II	A-II	A-II	A-II ⁶	A-II
Particularités des patients :					
Sous dialyse ¹⁰	D-III	C-III	C-II	D-II	D-II

Tableau 3. Sommaire des indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux – inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, raltégravir et maraviroc (suite)

	Éfavirenz	Étravirine	Névirapine	Raltégravir	Maraviroc
Relevant de la gériatrie (≥ 65 ans)	C-III	C-III	C-III	C-II ⁶	C-III
Grossesse en cours ¹¹	B-II	B-III	B-II	B-III ⁶	B-III
Insuffisance hépatique, de modérée à aiguë ¹²	A-II ¹³	B-III	B-II ¹³	B-II ⁶	B-II
Insuffisance rénale	D-III	D-III	C-II	D-II	B-II ¹⁴
Malabsorption ¹⁵	B-III	B-III	B-III	B-III ⁶	B-III
Faible poids / obésité ¹⁶	B-II	C-III	C-III	C-II ⁶	C-III
Relevant de la pédiatrie ¹⁷	A-II	A-II	A-III	A-III ⁶	A-III
Posologie hors monographie	A-III	A-III	A-III	A-II ⁶	A-III
Vérification post-ajustement posologique¹⁸	A-III	A-III	A-III	A-III ⁶	A-III
Non-adhésion aux consignes posologiques¹⁹	B-III	B-II	B-III	B-III ⁶	B-III
<p>CORRESPONDANCES :</p> <p>Force de la recommandation A – Pharmacométrie clinique fortement recommandée B – Pharmacométrie clinique modérément recommandée C – Pharmacométrie clinique optionnelle D – Pharmacométrie clinique déconseillée</p> <p>Fondement de la recommandation I – Au moins une étude clinique prospective sur la pharmacométrie clinique des antirétroviraux dont des paramètres cliniques (morbidité, mortalité) ou biologiques (virologiques ou immunologiques) servent d'assises à la recommandation II – Études cliniques rétrospectives ou observationnelles, ou données pharmacocinétiques servant d'assises à la recommandation III – Opinions d'experts servant d'assises à la recommandation</p> <p>s. o. : sans objet</p>					

**Tableau 3. Sommaire des indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux –
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, raltégravir et
maraviroc (suite)**

REMARQUES :

1. Si la pharmacométrie clinique est indiquée dans le cadre d'un suivi de routine, elle doit être effectuée aux semaines 4 et 12 après le début du traitement avec l'antirétroviral, puis au besoin, selon les avis pharmacologiques.
2. L'étravirine n'est pas indiqué pour le traitement de première intention du VIH, soit chez les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux.
3. La pharmacométrie clinique de la névirapine est généralement déconseillée quand cet antirétroviral est pris deux fois par jour. Par contre, lorsque celui-ci est administré à dose unique quotidienne, la pharmacométrie clinique est modérément recommandée (B-II).
4. L'éfavirenz et la névirapine ne sont pas recommandés quand des mutations confèrent de la résistance à ces antirétroviraux. Le raltégravir n'est pas recommandé quand des mutations de l'intégrase confèrent de la résistance à ce médicament.
5. Il est important de faire la pharmacométrie clinique le plus tôt possible après la constatation d'un blip virologique ou d'un échec virologique afin de limiter l'apparition de résistances aux antirétroviraux. Si la charge virale est plus élevée que 500 copies/ml, un génotype est recommandé.
6. Pour le raltégravir, qui a une grande variabilité pharmacocinétique intraindividuelle, il est toujours souhaitable de faire l'analyse une deuxième fois avant d'envisager un ajustement posologique.
7. Dans la section « Effets indésirables », les cases vides indiquent l'absence de données dans la littérature.
8. La relation entre les concentrations plasmatiques de névirapine et l'apparition de rash a été établie. Toutefois, lorsqu'un rash se produit, il n'est pas recommandé de faire la pharmacométrie clinique de la névirapine. S'il s'agit d'un rash isolé se manifestant dans les deux premières semaines du traitement, il est recommandé de continuer la névirapine 200 mg une fois par jour jusqu'à la disparition complète du rash. Un traitement symptomatique peut être offert au patient (par exemple, de la diphenhydramine en cas de prurit). Lorsque le rash a disparu, la dose de névirapine peut être augmentée à 200 mg deux fois par jour ou à 400 mg une fois par jour. Cependant, si le rash s'accompagne d'autres signes et symptômes indicatifs d'une réaction d'hypersensibilité (fièvre, desquamation, angio-œdème, élévation des enzymes hépatiques, mucosite, etc.), la névirapine doit être abandonnée.

**Tableau 3. Sommaire des indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux –
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, raltégravir et
maraviroc (suite)**

9. Voir les tableaux sur les interactions médicamenteuses (à l'[annexe 5](#)) afin de connaître les combinaisons de médicaments pour lesquelles la pharmacométrie clinique des antirétroviraux est indiquée. La force de la recommandation peut varier d'une interaction à l'autre.
10. Il est recommandé de faire la pharmacométrie clinique de l'antirétroviral avant et après la séance de dialyse. Le jour de la dialyse, une dose d'antirétroviral devrait être prise après la séance.
11. Il est recommandé de faire un dosage pré-grossesse si possible (quand la grossesse est planifiée) ou au cours du 1^{er} trimestre. Refaire le dosage entre la 16^e et la 20^e semaine de gestation, au début du 3^e trimestre et environ 2 semaines après l'accouchement.
12. Pour l'indication « Insuffisance hépatique, de modérée à aiguë », la force de recommandation A est utilisée lorsqu'un ajustement posologique est recommandé dans la monographie du produit et la force de recommandation B est utilisée lorsqu'un ajustement posologique n'est pas recommandé d'emblée, mais qu'il faut prescrire le médicament avec prudence. La détermination du niveau d'insuffisance hépatique s'effectue selon le score Child-Pugh (voir l'[annexe 4, tableau A4-6](#), section « Remarques »).
13. L'éfavirenz et la névirapine sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique aiguë. De plus, l'éfavirenz est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée. Si ces médicaments sont tout de même prescrits, la pharmacométrie clinique est fortement recommandée (A-II).
14. Le maraviroc n'est pas recommandé si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/minute et si le patient prend également un puissant inhibiteur ou inducteur du cytochrome P450 3A4. Si le maraviroc est tout de même prescrit dans ce contexte, la pharmacométrie clinique est fortement recommandée (A-II).
15. La pharmacométrie clinique des antirétroviraux est indiquée dans les cas de gastrostomie, de jéjunostomie ou de syndrome de l'intestin court.
16. Le faible poids est défini par un indice de masse corporelle inférieur à 18,5 kg/m² et l'obésité, par un indice de masse corporelle de plus de 29,9 kg/m².
17. Il est fortement recommandé de faire un suivi systématique des concentrations plasmatiques des antirétroviraux tous les trois mois pendant l'enfance et l'adolescence (opinion d'experts).

**Tableau 3. Sommaire des indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux –
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, raltégravir et
maraviroc (suite)**

- | |
|--|
| <p>18. Pour le maraviroc et le raltégravir, refaire la pharmacométrie clinique une semaine après l'ajustement posologique. Pour l'éfavirenz, l'étravirine et la névirapine, refaire la pharmacométrie clinique trois semaines après l'ajustement posologique.</p> <p>19. La pharmacométrie clinique est recommandée si un patient indique qu'il ne suit pas les consignes accompagnant la prise d'un médicament, par exemple s'il prend une dose trop forte ou trop faible, s'il saute des doses et s'il ne prend pas un médicament avec de la nourriture lorsque cela est requis.</p> |
|--|

5. Prise de prélèvements sanguins

En général, le prélèvement sanguin devrait être pris le plus près possible de la fin de l'intervalle posologique, c'est-à-dire juste avant que le patient ne prenne la dose suivante d'antirétroviral (pré-dose). En effet, pour la majorité des antirétroviraux, l'interprétation des concentrations plasmatiques est basée sur la mesure de la concentration minimale (C_{\min}). Si un prélèvement pré-dose est impossible, le prélèvement sanguin peut être pris durant la phase d'élimination du médicament, soit entre 6 et 14 heures post-dose pour les antirétroviraux administrés deux fois par jour ou entre 12 et 26 heures post-dose pour ceux qui sont administrés une fois par jour.

Exceptionnellement, pour l'analyse de l'éfavirenz, le prélèvement doit être pris plus de 10 heures post-dose. Spécifiquement pour le raltégravir chez les personnes ayant déjà présenté un échec virologique à trois classes d'antirétroviraux, le prélèvement peut être pris entre 6 et 12 heures post-dose.

Lorsque le prélèvement a été pris pendant la phase d'élimination, la C_{\min} peut être extrapolée en utilisant la demi-vie d'élimination moyenne de l'antirétroviral. Toutefois, cette C_{\min} demeure une estimation basée sur des données de demi-vie populationnelles. Si le patient présente une demi-vie d'élimination de l'antirétroviral plus rapide ou plus lente que la moyenne populationnelle, la C_{\min} calculée sera, dans l'ordre, surestimée ou sous-estimée. Plus le prélèvement sera pris près de la fin de l'intervalle posologique, plus le calcul de la C_{\min} sera exact et meilleur sera l'avis pharmacologique.

Si la malabsorption d'un antirétroviral est soupçonnée, le prélèvement devrait être pris au temps requis pour atteindre la concentration maximale, soit le T_{\max} . Cette valeur est variable pour chaque antirétroviral.

Il est préférable d'éviter de faire la pharmacométrie clinique des antirétroviraux lorsqu'un patient est atteint de maladie infectieuse ou inflammatoire aiguë, car une augmentation temporaire de l'acide alpha-1-glycoprotéine peut être apparente et causer une augmentation transitoire de la concentration des antirétroviraux liés à cette protéine.

Un tube hépariné sans gel (sodique ou lithium) doit être utilisé pour effectuer le prélèvement. L'utilisation d'un autre type de tube n'a pas été approuvée et peut produire des concentrations erronées. Un seul tube est nécessaire, et ce, même si l'analyse est demandée pour plus d'un antirétroviral.

6. Collecte des données

Le clinicien doit remplir le formulaire de collecte de données (voir l'[annexe 1](#)) et joindre les deux premières copies au prélèvement sanguin qu'il envoie au laboratoire d'analyse du Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux. Toutes les parties du formulaire doivent être remplies ; elles sont **essentiels** à l'individualisation de l'avis pharmacologique faisant partie du rapport d'interprétation qui est acheminé au médecin traitant.

L'[annexe 1](#) reproduit le formulaire de collecte de données. Plusieurs de ces données influenceront directement sur l'avis pharmacologique, notamment :

- l'indication pour la pharmacométrie clinique de l'antirétroviral ;
- la prise de médicaments concomitants ;
- un échec virologique antérieur aux inhibiteurs de la protéase ;
- une résistance virale (mutations, index de résistance ou les deux, selon le cas)* ;
- l'adhésion à l'antirétroviral analysé ;
- l'heure et la date du prélèvement ;
- l'heure et la date de la dernière prise de l'antirétroviral analysé ;
- la posologie de l'antirétroviral analysé et la prise avec ou sans nourriture.

* Si le gène de la protéase du virus présente des mutations, le clinicien doit transcrire la liste complète et cumulative de ces mutations sur le formulaire de collecte de données (ou télécopier une copie de tous les génotypes effectués au numéro suivant : 514 843-2828). Si plusieurs génotypes ont été identifiés, toutes les mutations constatées doivent être inscrites, car même les mutations « archivées » doivent être prises en considération. Si l'antirétroviral analysé est l'étravirine, les mutations de la transcriptase inverse conférant de la résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse doivent être inscrites sur le formulaire de collecte de données. De plus, pour l'interprétation des concentrations de darunavir et d'étravirine, l'index de résistance (soit le multiple de l'augmentation de la concentration inhibant 50 % de la croissance du virus, ou *fold-change* de l'IC₅₀) devrait être indiqué sur ce formulaire si un phénotype virtuel a récemment été déterminé.

Lorsque le patient est atteint d'hypoalbuminémie aiguë, le clinicien est encouragé à inscrire le niveau d'albumine et d'acide alpha-1-glycoprotéine sur le formulaire de collecte de données, s'il dispose de ces données, car elles seront importantes pour l'interprétation des résultats.

**La pharmacométrie clinique des antirétroviraux et l'individualisation de la thérapie
antirétrovirale chez les adultes et les enfants vivant avec le VIH :
Guide pour les professionnels de la santé du Québec**

On peut obtenir des copies de ce formulaire en utilisant le bon de commande prévu à cette fin (voir l'[annexe 2](#)). Une fois rempli, le bon de commande doit être transmis au Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux par la poste, par télécopieur ou par courriel.

7. Préparation et envoi des échantillons sanguins au laboratoire

L'échantillon doit être centrifugé (de 1 000 à 1 300 g × 10 minutes à 4 °C) moins de 6 heures après le prélèvement, et 500 µL (0,5 ml) de plasma frais doit en être extrait puis placé dans un tube en polypropylène avec bouchon vissant, de type cryotube, d'un volume égal ou supérieur à 1,5 ml. Dans des conditions difficiles de prélèvement, le laboratoire peut accepter 200 µL (0,2 ml) de plasma frais, mais les essais de dosages pourraient être limités s'il est nécessaire de refaire les dosages.

Le cryotube de plasma identifié au nom du patient ainsi que les deux premières copies du formulaire de collecte de données doivent être envoyés au laboratoire d'analyse du Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux, à l'adresse ci-dessous :

Laboratoire central
Centre universitaire de santé McGill – Hôpital Royal Victoria
687, avenue des Pins Ouest, local C6.39
Montréal (Québec) H3A 1A1

Si l'échantillon est envoyé au laboratoire le jour du prélèvement, il peut être gardé au réfrigérateur jusqu'à son envoi ; si l'échantillon est expédié plus de 24 heures après le prélèvement, le plasma doit être congelé à ≤ -20 °C.

L'échantillon doit être envoyé au laboratoire du programme du lundi au mercredi, inclusivement, afin d'en assurer la réception avant la fin de semaine. Il faut expédier les échantillons à la température ambiante avec un sachet réfrigérant, selon les recommandations valant pour le matériel infectieux. Si la durée du transport prévu dépasse 24 heures, il faut inclure de la glace sèche dans la boîte et suivre les mesures de sécurité appropriées pour l'usage de la glace sèche. Il faut également éviter de soumettre l'échantillon de plasma à tout processus répétitif de décongélation et de congélation, car certains médicaments peuvent se dégrader durant ce processus.

Le résultat, accompagné d'un rapport d'interprétation, est transmis au médecin traitant par la poste. À la demande d'un médecin, un rapport peut exceptionnellement être envoyé par télécopieur ; l'adresse postale complète, le numéro de téléphone et le numéro de télécopieur doivent être inscrits sur le formulaire de collecte de données. Le délai prévu pour recevoir les résultats est de deux à trois semaines après l'arrivée des échantillons au laboratoire du programme.

8. Interprétation des concentrations plasmatiques des antirétroviraux

Les concentrations plasmatiques des antirétroviraux analysés sont interprétées par les pharmaciens du Service d'interprétation du Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux. Les résultats, accompagnés d'avis pharmacologiques, sont transmis au médecin traitant au moyen d'un rapport d'interprétation (voir l'[annexe 3](#)).

Les concentrations sont interprétées à l'aide des valeurs visées des paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques (voir la [section 8.1](#)). Ces valeurs ont été recensées au fil d'une revue exhaustive de la littérature scientifique. Si plusieurs études font état de valeurs cibles différentes pour un même antirétroviral, l'évaluation de la qualité des études (en particulier du devis et des analyses statistiques) permet de choisir la meilleure cible. Un algorithme d'interprétation et d'ajustement posologique, détaillé et fondé sur les données probantes, est rédigé pour les différents antirétroviraux.

En ce qui concerne les inhibiteurs de la protéase, la concentration minimale est le paramètre pharmacocinétique utilisé pour l'interprétation des concentrations plasmatiques quand les patients n'ont jamais eu d'échec virologique à ces inhibiteurs. Quand un patient a déjà eu un échec virologique aux inhibiteurs de la protéase ou que le virus présente des mutations conférant de la résistance à l'inhibiteur de la protéase analysé, le quotient inhibiteur génotypique devient le paramètre pharmacocinétique / pharmacodynamique de choix. Dans un tel contexte, ce paramètre est un meilleur déterminant de la réponse virologique. Dans le cas particulier du **darunavir**, le quotient inhibiteur virtuel peut également être utilisé pour interpréter le résultat de la concentration plasmatique. Pour calculer ce paramètre, il faut utiliser l'index de résistance (soit le multiple de l'augmentation de la concentration inhibant 50 % de la croissance du virus, ou *fold-change* de l'IC₅₀) du darunavir.

La concentration minimale est le paramètre pharmacocinétique utilisé pour l'interprétation des concentrations de **maraviroc**. Dans le cas du **raltégravir**, la concentration minimale est le paramètre utilisé chez les patients n'ayant jamais eu d'échec virologique aux antirétroviraux. En ce qui concerne les patients ayant eu un échec virologique à trois classes d'antirétroviraux, une étude a permis d'établir la relation entre la réponse virologique et la médiane des concentrations au terme d'analyses répétées (C_{all}) du raltégravir. La médiane des résultats permet de contrebalancer en partie la grande variabilité pharmacocinétique intraindividuelle de ce médicament.

Pour l'interprétation des concentrations d'**éfavirenz** ou de **névirapine**, il existe un index thérapeutique. Une concentration sous la valeur minimale visée augmente le risque d'échec virologique, tandis qu'une concentration supérieure à la valeur maximale visée augmente le risque d'effets indésirables.

Le VIH-1 peut être partiellement sensible à l'**étravirine** lorsque certaines mutations de la transcriptase inverse confèrent de la résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse de première génération. Le niveau de sensibilité à cet antirétroviral dépendra des mutations présentes. Pour l'interprétation des concentrations plasmatiques d'étravirine, la concentration minimale visée est individualisée pour chaque patient en fonction des données de résistance virale. Quand des mutations confèrent de la résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, il faut utiliser l'index de résistance (*fold-change* de l'IC₅₀) de l'étravirine.

La pharmacométrie clinique des antirétroviraux doit être utilisée avec prudence car, dans certains cas, il existe peu d'études cliniques ou pharmacocinétiques / pharmacodynamiques permettant de confirmer les valeurs cibles (voir, à la [section 8.1](#), les valeurs visées caractérisées par un astérisque).

Les interprétations pharmacologiques des concentrations plasmatiques tiennent compte de différents facteurs, dont les valeurs visées des paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques, l'indication pour la pharmacométrie clinique, l'échec virologique ou immunologique, la charge virale, le décompte des lymphocytes CD4+, une histoire d'échec virologique aux inhibiteurs de la protéase, la résistance virale, l'adhésion à l'antirétroviral analysé, les effets indésirables, l'âge, le poids, la surface corporelle (chez les enfants de moins de 15 ans), les conditions médicales pouvant influencer les concentrations plasmatiques (telles que la grossesse, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale et la co-infection soit par le virus de l'hépatite C, soit par le virus de l'hépatite B ou par les deux), des résultats antérieurs de pharmacométrie clinique, les interactions médicamenteuses entre l'antirétroviral analysé et les médicaments prescrits, en vente libre ou les produits de santé naturels, et la prise de l'antirétroviral avec ou sans nourriture.

Après des résultats sous-thérapeutiques ou suprathérapeutiques, le pharmacien peut formuler des suggestions de différents ordres : vérifier et encourager l'adhésion à l'antirétroviral analysé, augmenter ou diminuer la dose (en moyenne de 15 à 33 %, selon les formulations sur le marché), ajouter ou retirer le ritonavir, envisager une solution de rechange permettant d'éviter des interactions médicamenteuses, etc. Le pharmacien suggérera de refaire la pharmacométrie clinique après toute intervention afin de faire confirmer l'effet de celle-ci. De plus, à cause d'une variabilité pharmacocinétique intraindividuelle

possible, il peut être préférable dans certains cas de refaire une analyse avant de procéder à un ajustement posologique.

**8.1. Valeurs visées pour les paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques
des antirétroviraux**

Inhibiteurs de la protéase			
	Cmin visée si le patient n'a jamais eu d'échec virologique aux inhibiteurs de la protéase (mg/L)	Cmin visée si le patient a déjà eu un échec virologique aux inhibiteurs de la protéase (mg/L)	GIQ visé (mg/L/mutation)
Atazanavir	≥ 0,1*	≥ 0,15	≥ 0,1
Darunavir	ND	≥ 2,2*	≥ 2,15 (vIQ visé : ≥ 1,5)
Fosamprenavir	≥ 0,4	≥ 1,6	≥ 0,3
Indinavir	≥ 0,1	≥ 0,75	ND
Lopinavir	≥ 1,0*	≥ 5,0	≥ 2,1
Nelfinavir	≥ 0,8	s. o.	s. o.
Saquinavir	≥ 0,1*	≥ 0,1*	≥ 0,35*
Tipranavir	s. o.	≥ 20,5	≥ 14,5

CORRESPONDANCES :

Cmin : concentration minimale ; GIQ : quotient inhibiteur génotypique ; mg/L : milligramme par litre ; ND : non disponible ; s. o. : sans objet ; vIQ : quotient inhibiteur virtuel.

* Peu d'études cliniques ou pharmacocinétiques / pharmacodynamiques de qualité qui permettraient de confirmer cette valeur cible ont été publiées.

**La pharmacométrie clinique des antirétroviraux et l'individualisation de la thérapie
antirétrovirale chez les adultes et les enfants vivant avec le VIH :
Guide pour les professionnels de la santé du Québec**

Autres antirétroviraux			
	Valeur minimale visée – Concentration (mg/L)	Valeur maximale visée – Concentration (mg/L)	Valeur maximale visée si cirrhose – Concentration (mg/L)
Éfavirenz	≥ 1,0	4,0	s. o.
Étravirine	≥ 0,05 (ou, en cas de résistance, valeur visée = 0,05 × index de résistance)*	s. o.	s. o.
Maraviroc	≥ 0,05*	s. o.	s. o.
Névirapine	≥ 3,0	8,0	6,0
Raltégravir	Cmin ≥ 0,02 (si aucun échec virologique antérieur)* Call : ≥ 0,11 (si échec virologique antérieur à trois classes d'antirétroviraux)*	s. o.	s. o.

CORRESPONDANCES :

Call : concentration médiane ; Cmin : concentration minimale ; index de résistance : multiple de l'augmentation de la concentration inhibant 50 % de la croissance du virus (*fold-change* de l'IC₅₀) ; mg/L : milligramme par litre ; s. o. : sans objet.

* Peu d'études cliniques ou pharmacocinétiques / pharmacodynamiques de qualité qui permettraient de confirmer cette valeur cible ont été publiées.

9. Ajustement posologique (prise de décision clinique) et suivi

Les avis pharmacologiques émis par les pharmaciens du Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux sont limités par les données cliniques inscrites sur le formulaire de collecte de données. L'avis pharmacologique peut ne pas être adapté au patient s'il y manque des données importantes telles que le temps post-dose du prélèvement, l'histoire thérapeutique au regard de l'échec virologique aux inhibiteurs de la protéase, les mutations et les médicaments concomitants. De plus, l'avis pharmacologique tient compte des données publiées au moment de sa rédaction. De nouvelles données scientifiques peuvent influencer l'utilisation qui sera faite de la pharmacométrie clinique de l'antirétroviral ultérieurement.

La décision de suivre ou non les suggestions des pharmaciens du Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux revient au médecin traitant, en partenariat avec son patient. Le médecin et son patient doivent tenir compte de toutes les informations cliniques (réponse virologique et immunologique, adhésion au traitement, effets indésirables, préférences du patient) au moment d'évaluer les avantages et les désavantages d'un ajustement posologique.

Si un ajustement posologique ou une intervention sur l'adhésion au traitement sont effectués, il est souhaitable de refaire la pharmacométrie clinique de l'antirétroviral afin de vérifier l'effet de cet ajustement ou de cette intervention (A-III).

10. Pour joindre un pharmacien

Les pharmaciens du Service d'interprétation du Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux sont disponibles pour répondre à toutes les questions, qu'il s'agisse d'une question générale sur la pharmacométrie clinique des antirétroviraux ou d'une question précise au sujet d'un avis pharmacologique émis pour un patient. Les cliniciens peuvent communiquer avec les pharmaciens du programme, du lundi au vendredi, entre 9 heures et 16 heures.

Des demandes de formation continue sur la pharmacométrie clinique des antirétroviraux peuvent également être adressées aux pharmaciens du programme.

Coordonnées :

Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux
Institut thoracique de Montréal
Centre universitaire de santé McGill
3650, rue Saint-Urbain, local D 2.01
Montréal (Québec) H2X 2P4

Téléphone : 514 934-1934, poste 32168

Télécopieur : 514 843-2828

Courriel : vih.pharmacometrie@muhc.mcgill.ca

Site Web : www.cusm.ca/quebec_tdm

RÉSUMÉ

Le présent guide pratique contient les recommandations relatives à l'utilisation de la pharmacométrie clinique des antirétroviraux. Cet outil, reconnu au Québec et ailleurs dans le monde, permet d'individualiser la thérapie antirétrovirale chez les adultes et les enfants infectés par le VIH pour améliorer la réponse virologique aux antirétroviraux et limiter les effets indésirables de ceux-ci.

Il présente de nombreux tableaux visant à faciliter la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH. Les recommandations des experts sont basées sur les données publiées au moment de la rédaction (soit en date du 1^{er} mai 2012). Ce guide pratique sera mis à jour périodiquement. Toutefois, son contenu n'est pas exhaustif et ne couvre pas toutes les situations particulières.

Puisque les données sur la thérapie antirétrovirale évoluent rapidement, le médecin doit utiliser son jugement clinique et consulter d'autres sources de documentation, au besoin. Il peut recourir au réseau des unités hospitalières de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida en communiquant avec le Service spécialisé de consultation téléphonique sur le VIH/sida à l'intention des professionnels de la santé (Montréal : 514 849-5520 ; extérieur de Montréal : 1 800 363-4814). Le clinicien peut également participer au programme de formation du **Programme national de mentorat sur le VIH/sida**, volet VIH/sida et volet Hépatites, qui offre conférences, symposiums, ateliers de perfectionnement, stages cliniques et mentorat avec un professionnel de la santé (consulter le www.pnmvs.org). Enfin, le clinicien peut joindre un pharmacien du Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux pour des informations additionnelles ou de la formation sur la pharmacométrie clinique des antirétroviraux (514 934-1934, poste 32168).

Les références utilisées pour la rédaction de ce guide sont disponibles sur demande. Communiquez avec le Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux au 514-934-1934 poste 32168.

Annexe 1. Formulaire de collecte de données aux fins de l'analyse et de l'interprétation des concentrations plasmatiques utilisé dans le cadre du Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux

HME
 MCH
 HGM
 MGH
 HRV
 RVH
 HNM
 MNH
 ITM
 MCI
 CL
 LC



**PROGRAMME PROVINCIAL DE DOSAGE
DES MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX**
Collecte de données pour fin d'analyse et
interprétation des concentrations plasmatiques

Médecin requérant : _____ # Permis : _____
Clinique – Hôpital : _____ # Téléphone : _____
Adresse postale : _____ # Télécopieur : _____

RENSEIGNEMENTS SUR LE PATIENT:

Poids: _____ kg Taille : _____ m Grossesse : Si oui, # de semaines: _____
Race: Asiatique Autochtone Caucasienne Hispanique Noire Autre: _____
Indication : Contrôle Pédiatrie
 Échec virologique Posologie unique quotidienne
 Grossesse Toxicité/Effets indésirables (préciser) _____
 Insuffisance hépatique Validation post ajustement posologique
 Interaction médicamenteuse Autre (préciser) _____
Tous médicaments en cours (prescrit, en vente libre, produit naturel): _____

Échec virologique antérieur aux inhibiteurs de la protéase : Oui Non
Liste cumulative des mutations de la protéase OU télécopier tous les génotypes au (514) 843-2828:

Adhésion aux antirétroviraux : # doses manquées derniers 48 heures : _____ ; #doses manquées derniers 7 jours : _____

PRÉLÈVEMENT Date (AAAA / MM / JJ): / / Heure (00 :00): : :

Analyse demandée pour :	Dose (mg)	# prise / jour	DERNIÈRE PRISE		Avec repas?
			Date AAAA/MM/JJ	Heure 00 :00	
<input type="checkbox"/> Atazanavir	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Darunavir	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Éfavirenz	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Etravirine	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Fosamprenavir	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Indinavir	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Lopinavir	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Maraviroc	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Nelfinavir	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Névirapine	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Raltégravir	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Ritonavir	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Saquinavir	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Tipranavir	_____	_____	____/____/____	____:____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

COPIES BLANCHE ET JAUNE À LA RECEPTION CENTRALE DE L'HÔPITAL ROYAL VICTORIA / COPIE ROSE AU REQUÉRANT

Annexe 2. Bon de commande de formulaires – Collecte de données aux fins de l'analyse et de l'interprétation des concentrations plasmatiques

	
Centre universitaire de santé McGill McGill University Health Centre	
Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux	
BON DE COMMANDE POUR REQUÊTE	
Collecte de données pour fin d'analyse et interprétation des concentrations plasmatiques	
<u>Description</u>	<u>Quantité</u> (min 25)
<input type="checkbox"/> Requête – Français (MRC 0276)	_____
<input type="checkbox"/> Requête – Anglais (MCR 0277)	_____
Nom :	_____
Téléphone :	_____
Adresse postale complète	
Clinique / Hôpital :	_____
Département :	_____
#, Rue :	_____
# Local /Bureau :	_____
Ville :	_____
Code Postal :	_____
Pays :	_____
Veillez retourner ce formulaire par la poste, par télécopieur ou par courriel: Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux Institut thoracique de Montréal 3650 St. Urbain, D2.01 Montréal, Québec H2X 2P4 Téléphone : (514) 934-1934 poste 32168 Télécopieur : (514) 843-2828 Courriel : vjh.pharmacometrie@muhc.mcgill.ca	

Annexe 3. Exemple de rapport d'interprétation (données fictives)

Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux Centre Universitaire de Santé McGill



Médecin référent

Dr. Richard Lalonde

Rapport envoyé à

Dr. Richard Lalonde
Institut Thoracique de Montréal, CVI
3650 St-Urbain, J8.03
Montréal, Québec, H2X2P4
Téléphone (514) 843-2090
Télécopieur (514) 843-2092

Données patient

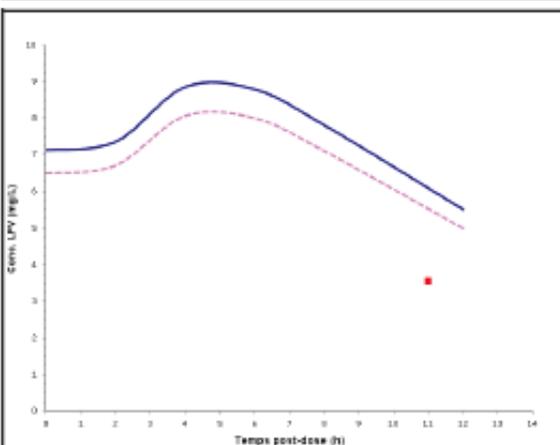
Nom, prénom	Exemple, Test
# Dossier médical	00001
# Assurance maladie	XXXX00000000
Date de naissance	
Sexe	Féminin
Poids(kg)	60,00
Surface corporelle	1,62

Données cliniques

Échec antérieur aux IP	Oui
Mutations de la protéase	L10I, M36I, I54V, L83P, L90M
Note	Phénytoïne

Lopinavir (LPV) 400/100 mg BID

Valeurs visées	Cmin visée(mg/L)	GIQ (mg/L/mut)
Sans échec antérieur aux IP	1,00	2,10
Avec échec antérieur aux IP	5,00	2,10



— Courbe de population lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID
- - - Courbe minimale visée si échec antérieur aux inhibiteurs de la protéase

Résultats des derniers prélèvements

Date du prélèvement	# Prélèvement	Indication	# Mutation GIQ	Dose (mg)	Temps post-dose(h)	Conc (mg/L)	GIQ (mg/L/mut)	Statut de l'interprétation
2011-03-14	11-001-0001	Interaction médicamenteuse	3	400 BID	11,00	3,56	1,10	Sous-Thérapeutique

Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux
Centre Universitaire de Santé McGill



Données patient

Nom, prénom	Exemple, Test
# Dossier médical	00001
# Assurance maladie	XXXX00000000
Date de naissance	

Avis pharmacologique (du dernier prélèvement)

La concentration de lopinavir 11 heures post-dose est sous la courbe minimale visée pour cette patiente avec échec virologique antérieur aux inhibiteurs de la protéase. De plus, le quotient inhibiteur génotypique de lopinavir est sous la valeur cible de plus de 2.1 mg/L/mutation. Par conséquent, ce résultat est sous-thérapeutique et peut prédisposer la patiente à un échec virologique et au développement de résistance. Suggérons de vérifier et encourager l'adhésion au lopinavir/ritonavir. Toutefois, cette concentration sous-thérapeutique est probablement secondaire à l'interaction médicamenteuse entre la phénytoïne et le lopinavir. La phénytoïne diminue la surface sous la courbe du lopinavir de 33%. De plus, le lopinavir/ritonavir peut diminuer la surface sous la courbe du phénytoïne de 31% (Lim et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2004;36:1034-1040). En fonction du type d'épilepsie, suggérons d'envisager une solution de rechange à la phénytoïne qui n'induit pas les CYP3A4 (i.e. acide valproïque, clobazam, gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam, prégabaline, topiramate ou vigabatrine). Si la phénytoïne est continuée, suggérons d'augmenter la dose de lopinavir/ritonavir à 600 mg / 150 mg deux fois par jour. Suggérons de répéter une analyse 1 semaine après l'ajustement posologique. De plus, suggérons d'effectuer la pharmacocinétique clinique de la phénytoïne et d'ajuster la dose au besoin.

Avertissement: La qualité de l'interprétation est fonction des données cliniques disponibles et des données dans la littérature au moment de la rédaction de l'interprétation. Il est la responsabilité du médecin traitant de considérer toutes les données du patient et de prendre une décision finale sur la meilleure gestion de la thérapie.

Légende des abréviations:

IP = Inhibiteurs de la Protéase

GIQ = Quotient Inhibiteur Génotypique

Cmin = Concentration minimale

Conc = Concentration

Cmax = Concentration maximale

Ind = Indécelable

Interprété par (pharm)

Validé par (pharm)

Date et heure de validation

Signature du pharmacien ayant fait la validation

Nancy Sheehan

Nancy Sheehan

2011-03-22 14:45

Annexe 4. Posologies et ajustements posologiques des antirétroviraux

Tableau A4-1. Posologies des antirétroviraux chez l'adulte

Nom générique	Nom commercial	Posologie adulte ¹
Antagoniste des co-récepteurs CCR5		
Maraviroc	Celsenti ^{MD}	300 mg BID (un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire en fonction des autres médicaments administrés ; pour les interactions médicamenteuses, voir les tableaux A4-3 , A5-3 et A5-7)
Inhibiteur de la fusion		
Enfuvirtide	Fuzeon ^{MD}	90 mg (1 ml) sous-cutané BID
Inhibiteur de l'intégrase		
Raltégravir	Isentress ^{MD}	400 mg BID
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Éfavirenz	Sustiva ^{MD}	600 mg DIE
Étravirine	Intelence ^{MD}	200 mg BID avec nourriture ou 400 mg DIE avec nourriture ²
Névirapine	Viramune ^{MD}	200 mg DIE × 14 jours, puis 200 mg BID ou 400 mg XR DIE
Rilpivirine	Edurant ^{MD}	25 mg DIE avec nourriture
Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Abacavir	Ziagen ^{MD}	300 mg BID ou 600 mg DIE
Didanosine	Videx EC ^{MD}	< 60 kg : 250 mg DIE ≥ 60 kg : 400 mg DIE
Lamivudine	3TC ^{MD}	150 mg BID ou 300 mg DIE < 50 kg : 2 mg/kg BID

Tableau A4-1. Posologies des antirétroviraux chez l'adulte (suite)

Nom générique	Nom commercial	Posologie adulte ¹
Stavudine	Zerit ^{MD}	< 60 kg : 30 mg BID ≥ 60 kg : 40 mg BID
Ténofovir disoproxil	Viread ^{MD}	300 mg DIE
Zidovudine	Rétrovir ^{MD}	300 mg BID ou 200 mg TID IV : de 1 à 2 mg/kg administrés en 1 heure toutes les 4 heures Pendant le travail et l'accouchement : Perfusion 2 mg/kg administrée en 1 heure, suivie de perfusion continue 1 mg/kg/heure jusqu'au clampage du cordon ombilical
Inhibiteurs de la protéase (IP)		
Atazanavir	Reyataz ^{MD}	400 mg DIE seul avec nourriture ³ ou 300 mg DIE et ritonavir 100 mg DIE avec nourriture
Darunavir	Prezista ^{MD}	600 mg BID et ritonavir 100 mg BID avec nourriture ou 800 mg DIE et ritonavir 100 mg DIE avec nourriture ⁴
Fosamprenavir	Telzir ^{MD}	700 mg BID et ritonavir 100 mg BID ou 1 400 mg DIE et ritonavir 200 mg DIE ⁵
Indinavir	Crixivan ^{MD}	800 mg TID seul à jeun ou 800 mg BID et ritonavir 100 à 200 mg BID
Lopinavir/ritonavir	Kaletra ^{MD}	lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg BID ou lopinavir 800 mg / ritonavir 200 mg DIE ⁶
Nelfinavir	Viracept ^{MD}	1 250 mg BID avec nourriture ou 750 mg TID avec nourriture
Saquinavir	Invirase ^{MD}	1 000 mg BID et ritonavir 100 mg BID avec nourriture

Tableau A4-1. Posologies des antirétroviraux chez l'adulte (suite)

Nom générique	Nom commercial	Posologie adulte ¹
Tipranavir	Aptivus ^{MD}	500 mg BID et ritonavir 200 mg BID avec nourriture
Co-formulations		
Abacavir/lamivudine	Kivexa ^{MD}	1 comprimé (600 mg / 300 mg) DIE
Abacavir/lamivudine/ zidovudine	Trizivir ^{MD}	1 comprimé (300 mg / 150 mg / 300 mg) BID
Éfavirenz/emtricitabine/ ténofovir disoproxil	Atripla ^{MD}	1 comprimé (600 mg / 200 mg / 300 mg) DIE
Emtricitabine/rilpivirine/ ténofovir disoproxil	Complera ^{MC}	1 comprimé (200 mg / 25 mg / 300 mg) DIE avec nourriture
Emtricitabine/ténofovir disoproxil	Truvada ^{MD}	1 comprimé (200 mg / 300 mg) DIE
Lamivudine/zidovudine	Combivir ^{MD}	1 comprimé (150 mg / 300 mg) BID
<p>REMARQUES :</p> <p>1. Les posologies conseillées dans le présent tableau sont les posologies de départ, avant la pharmacométrie clinique des antirétroviraux. Si ces médicaments sont combinés à d'autres antirétroviraux, ou si le patient présente une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique, il est possible que des ajustements posologiques soient recommandés d'emblée (voir les tableaux A4-2, A4-3, A4-5 et A4-6).</p> <p>Il s'agit des posologies par voie orale, sauf indication contraire.</p> <p>Ces posologies sont tirées des monographies des fabricants, du site www.hivclinic.ca ainsi que du <i>Petit guide des antirétroviraux</i>, consultable en ligne au www.guidetherapeutiquevih.ca.</p> <p>L'antirétroviral peut être pris avec ou sans nourriture quand aucune précision n'est donnée à ce sujet.</p>		

Tableau A4-1. Posologies des antirétroviraux chez l'adulte (suite)

2. La dose unique quotidienne d'étravirine peut être envisagée pour un patient n'ayant jamais eu d'échec virologique antérieur aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et quand le virus ne présente aucune mutation conférant de la résistance à cette classe d'antirétroviraux. La dose unique quotidienne d'étravirine ne devrait pas être prescrite à un patient qui prend du saquinavir/ritonavir, en raison des interactions médicamenteuses. La posologie unique quotidienne n'est pas mentionnée dans la monographie. La pharmacométrie clinique est fortement recommandée si la dose unique quotidienne est prescrite.
3. La prise d'atazanavir non potentialisé par le ritonavir n'est pas recommandée chez les patients ayant déjà présenté un échec virologique aux antirétroviraux.
4. Le darunavir/ritonavir en dose unique quotidienne peut être prescrit aux patients quand le virus ne présente aucune mutation virale conférant de la résistance au darunavir.
5. La prise de fosamprénavir/ritonavir en dose unique quotidienne n'est pas recommandée chez les patients ayant déjà présenté un échec virologique aux antirétroviraux.
6. Le lopinavir/ritonavir en dose unique quotidienne peut être prescrit quand le virus présente moins de trois mutations conférant de la résistance aux inhibiteurs de la protéase.

Tableau A4-2. Posologies des principales combinaisons à base d'inhibiteurs de la protéase chez l'adulte

Atazanavir (ATV)	Posologies conseillées ¹
Atazanavir + ritonavir (rtv)	ATV 300 mg + rtv 100 mg DIE
Atazanavir/rtv + éfavirenz (EFV)	Patients ayant déjà eu ou non un échec virologique aux antirétroviraux : ATV/rtv 400 mg/100 mg DIE + EFV 600 mg DIE ρ
Atazanavir/rtv + névirapine (NVP)	Patients n'ayant jamais eu d'échec virologique aux antirétroviraux : ATV/rtv 300/100 mg DIE + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE ρ Patients ayant déjà eu un échec virologique aux antirétroviraux : ATV/rtv 400/100 mg DIE + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE ρ
Atazanavir + rilpivirine (RPV)	ATV/rtv 300 mg/100 mg DIE ou ATV 400 mg DIE + RPV 25 mg DIE ρ
Atazanavir/rtv + ténofovir (TDF)	ATV/rtv 300/100 mg DIE + TDF 300 mg DIE

Tableau A4-2. Posologies des principales combinaisons à base d'inhibiteurs de la protéase chez l'adulte (suite)

Darunavir (DRV) ²	Posologies conseillées ¹
Darunavir + ritonavir (rtv)	DRV/rtv 600/100 mg BID ou DRV/rtv 800/100 mg DIE ²
Darunavir/rtv + éfavirenz (EFV)	DRV/rtv 600/100 mg BID ou DRV/rtv 800/100 mg DIE + EFV 600 mg DIE ²
Darunavir/rtv + étravirine (ETV)	DRV/rtv 600/100 mg BID ou DRV/rtv 800/100 mg DIE ² + ETV 200 mg BID ou ETV 400 mg DIE ³ ρ
Darunavir/rtv + névirapine (NVP)	DRV/rtv 600/100 mg BID ou DRV/rtv 800/100 mg DIE + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE ² ρ
Darunavir/rtv + rilpivirine (RPV)	DRV/rtv 600/100 mg BID ou DRV/rtv 800/100 mg DIE + RPV 25 mg DIE ² ρ
Fosamprénavir + ritonavir (rtv)	FPV/rtv 700/100 mg BID ou FPV/rtv 1 400/200 mg DIE ⁴
Fosamprénavir/rtv + éfavirenz (EFV)	FPV/rtv 700/100 mg BID ou FPV/rtv 1 400/300 mg DIE + EFV 600 mg DIE ⁴ ρ
Fosamprénavir/rtv + névirapine (NVP)	FPV/rtv 700/100 mg BID ou FPV/rtv 1 400/200 mg DIE + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE ⁴

Tableau A4-2. Posologies des principales combinaisons à base d'inhibiteurs de la protéase chez l'adulte (suite)

Lopinavir/ritonavir (LPV/rtv) ⁵	Posologies conseillées ¹
Lopinavir + rtv	LPV/rtv 400/100mg BID ou LPV/rtv 800/200 mg DIE ⁵
Lopinavir/rtv + éfavirenz (EFV)	Patients n'ayant jamais eu d'échec virologique aux antirétroviraux : LPV/rtv 400/100 mg BID + EFV 600 mg DIE ρ Patients ayant déjà eu un échec virologique aux antirétroviraux : LPV/rtv 500/125 mg BID + EFV 600 mg DIE ρ
Lopinavir/rtv + étravirine (ETV)	LPV/rtv 400/100 mg BID ou LPV/rtv 800/200 mg DIE ⁵ + ETV 200 mg BID ou ETV 400 mg DIE ³ ρ
Lopinavir/rtv + névirapine (NVP)	Patients n'ayant jamais eu d'échec virologique aux antirétroviraux : LPV/rtv 400/100 mg BID + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE ρ Patients ayant déjà eu un échec virologique aux antirétroviraux : LPV/rtv 500/125 mg BID + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE ρ
Lopinavir/rtv + rilpivirine (RPV)	LPV/rtv 400/100mg BID ou LPV/rtv 800/200 mg DIE ⁵ + RPV 25 mg DIE ρ

Tableau A4-2. Posologies des principales combinaisons à base d'inhibiteurs de la protéase chez l'adulte (suite)

Saquinavir (SQV) ⁶	Posologies conseillées ¹
Saquinavir + ritonavir (rtv)	SQV/rtv 1 000/100 mg BID ⁶
Saquinavir/rtv + éfavirenz (EFV)	SQV/rtv 1 000/100 mg BID + EFV 600 mg DIE ρ
Saquinavir/rtv + étravirine (ETV)	SQV/rtv 1 000/100 mg BID + ETV 200 mg BID ρ
Saquinavir/rtv + névirapine (NVP)	SQV/rtv 1 000/100 mg BID + NVP 200 mg BID ρ
Saquinavir/rtv + rilpivirine (RPV)	SQV/rtv 1 000/100 mg BID + RPV 25 mg DIE ρ
Tipranavir + ritonavir (rtv)	TPV/rtv 500/200 mg BID
Tipranavir/rtv + éfavirenz (EFV)	TPV/rtv 500/200 mg BID + EFV 600 mg DIE
Tipranavir/rtv + névirapine (NVP) ⁷	TPV/rtv 500/200 mg BID + NVP 200 mg BID ρ

**Tableau A4-2. Posologies des principales combinaisons à base d'inhibiteurs de la protéase
chez l'adulte (suite)**

REMARQUES :

1. Les posologies conseillées dans le présent tableau sont les posologies de départ, avant la pharmacométrie clinique des antirétroviraux et avant les ajustements posologiques recommandés selon les fonctions rénale et hépatique du patient (voir les tableaux [A4-5](#) et [A4-6](#)). Pour certaines de ces combinaisons, il est recommandé de faire la pharmacométrie clinique. Le symbole **p** signifie que la pharmacométrie clinique des antirétroviraux est conseillée. Si la pharmacométrie clinique montre une concentration plasmatique sous-thérapeutique ou supratherapeutique, un ajustement posologique peut se révéler nécessaire.
2. Le darunavir/ritonavir en dose unique quotidienne peut être prescrit quand aucune mutation virale conférant de la résistance au darunavir ne s'observe sur le virus.
3. La dose unique quotidienne d'étravirine peut être envisagée pour un patient n'ayant jamais eu d'échec virologique aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et quand le virus ne présente aucune mutation conférant de la résistance à cette classe d'antirétroviraux. La dose unique quotidienne d'étravirine ne devrait pas être prescrite à un patient qui prend du saquinavir/ritonavir, en raison des interactions médicamenteuses.
4. La prise unique quotidienne de fosamprénavir/ritonavir est réservée aux patients n'ayant jamais eu d'échec virologique aux antirétroviraux.
5. Le lopinavir/ritonavir en dose unique quotidienne peut être prescrit aux patients chez qui le virus a moins de trois mutations conférant de la résistance aux inhibiteurs de la protéase.
6. La prise unique quotidienne de saquinavir/ritonavir n'est pas recommandée, car elle entraîne des concentrations minimales inférieures à la prise biquotidienne de saquinavir/ritonavir.
7. La combinaison tipranavir/ritonavir et névirapine peut faire augmenter le risque d'hépatotoxicité ; il faut donc l'éviter mais, si ce n'est pas possible, un suivi étroit de la fonction hépatique est conseillé.

Tableau adapté avec permission de : J.G. BARIL *et al.*, *La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH : Guide pour les professionnels de la santé du Québec*, Québec, Direction des communications, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2010, 203 p., [En ligne], [www.msss.gouv.qc.ca] (Consulté le 23 octobre 2012).

Tableau A4-3. Posologies des principales combinaisons à base de maraviroc chez l'adulte

Maraviroc (MVC)	Posologies conseillées ¹
Maraviroc + éfavirenz (EFV)	MVC 600 mg BID + EFV 600 mg DIE ρ
Maraviroc + étravirine (ETV)	MVC 600 mg BID + ETV 200 mg BID ou ETV 400 mg DIE ² ρ
Maraviroc + névirapine (NVP)	MVC 300 mg BID + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE
Maraviroc + rilpivirine (RPV)	MVC 300 mg BID + RPV 25 mg DIE ³ ρ
Maraviroc + atazanavir (ATV)	MVC 150 mg BID + ATV/rtv 300/100 mg DIE ou MVC 150 mg BID + ATV 400 mg DIE ρ
Maraviroc + darunavir (DRV)/ ritonavir (rtv)	MVC 150 mg BID + DRV/rtv 600/100 mg BID, ou MVC 150 mg DIE ⁴ ou MVC 150 mg BID + DRV/rtv 800/100 mg DIE ⁵
Maraviroc + fosamprénavir(FPV)/rtv	MVC 300 mg BID ⁶ + FPV/rtv 700/100 mg BID ou MVC 300 mg BID + FPV/rtv 1400/200 mg DIE ⁷ ρ
Maraviroc + lopinavir(LPV)/rtv	MVC 150 mg BID + LPV/rtv 400/100 mg BID ou LPV/rtv 800/200 mg DIE ⁸ ρ
Maraviroc + saquinavir (SQV)/rtv	MVC 150 mg BID + SQV/rtv 1 000/100 mg BID ρ
Maraviroc + tipranavir (TPV)/rtv	MVC 300 mg BID + TPV/rtv 500/200 mg BID

**Tableau A4-3. Posologies des principales combinaisons à base de maraviroc chez l'adulte
(suite)**

Maraviroc (MVC)	Posologies conseillées ¹
Maraviroc + éfavirenz (EFV) + lopinavir (LPV)/rtv	<p>Patients n'ayant jamais eu d'échec virologique aux antirétroviraux :</p> <p>MVC 150 mg BID + EFV 600 mg DIE + LPV/rtv 400/100 mg BID p</p> <p>Patients ayant déjà eu un échec virologique aux antirétroviraux :</p> <p>MVC 150 mg BID + EFV 600 mg DIE + LPV/rtv 500/125 mg BID p</p>
Maraviroc + étravirine (ETV)+ darunavir (DRV)/rtv	MVC 150 mg BID + ETV 200 mg BID ou ETV 400 mg DIE ² + DRV/rtv 600/100 mg BID ou DRV/rtv 800/100 mg DIE ⁵ p
Maraviroc + névirapine (NVP)+ lopinavir (LPV)/rtv	<p>Patients n'ayant jamais eu d'échec virologique aux antirétroviraux :</p> <p>MVC 150 mg BID + NVP 200 mg BID ou NVP 400 mg DIE + LPV/rtv 400/100 mg BID p</p> <p>Patients ayant déjà eu un échec virologique aux antirétroviraux :</p> <p>MVC 150 mg BID + NVP 200 mg BID ou NVP 400 mg DIE + LPV/rtv 500/125 mg BID p</p>
Maraviroc + raltégravir (RAL)	MVC 300 mg BID + RAL 400 mg BID

REMARQUES :

1. Les posologies conseillées dans le présent tableau sont les posologies de départ, avant la pharmacométrie clinique des antirétroviraux et avant les ajustements posologiques recommandés selon les fonctions rénale et hépatique (voir les tableaux [A4-5](#) et [A4-6](#)). Pour certaines de ces combinaisons, il est recommandé de faire la pharmacométrie clinique. Le symbole **p** signifie que la pharmacométrie clinique des antirétroviraux est conseillée. Si la pharmacométrie clinique montre une concentration plasmatique sous-thérapeutique ou supratherapeutique, un ajustement posologique peut se révéler nécessaire.

Avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, il peut être nécessaire d'allonger l'intervalle posologique du maraviroc si le patient présente une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min). Pour les ajustements posologiques recommandés en cas d'insuffisance rénale, voir le tableau [A4-5](#) et la monographie du Celsentri^{MD}.

**Tableau A4-3. Posologies des principales combinaisons à base de maraviroc chez l'adulte
(suite)**

Lorsque le maraviroc est combiné avec un inhibiteur et un inducteur du CYP3A4, l'effet inhibiteur est plus important et la dose de maraviroc doit être réduite à 150 mg BID.

2. La dose unique quotidienne d'étravirine peut être envisagée pour un patient n'ayant jamais eu d'échec virologique aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et quand le virus ne présente aucune mutation conférant de la résistance à cette classe d'antirétroviraux. La dose unique quotidienne d'étravirine ne devrait pas être prescrite à un patient qui prend également du saquinavir/ritonavir, en raison des interactions médicamenteuses.
3. Il n'existe aucune donnée sur le potentiel d'interaction entre le maraviroc et la rilpivirine. Selon la monographie d'Edurant^{MD}, la rilpivirine ne devrait pas influencer le CYP3A4 aux doses prescrites. La dose standard de maraviroc (300 mg BID) est conseillée. Toutefois, des études avec d'autres substrats rapportent une induction faible du CYP3A4 par la rilpivirine. La pharmacométrie clinique du maraviroc est conseillée.
4. La dose unique quotidienne de maraviroc est à l'étude. En combinaison avec le darunavir/ritonavir 800/100 mg DIE, le maraviroc 150 mg DIE offre des concentrations minimales comparables à celles qui sont obtenues avec le maraviroc 300 mg BID sans inhibiteur de la protéase. La pharmacométrie clinique du maraviroc est conseillée.
5. Le darunavir/ritonavir en dose unique quotidienne peut être prescrit aux patients chez qui le virus ne présente aucune mutation conférant de la résistance au darunavir.
6. La dose de maraviroc en association avec le fosamprénavir/ritonavir 700/100 mg BID est controversée. Certaines études démontrent une diminution de la concentration de maraviroc, tandis qu'une étude récente démontre une augmentation significative de la concentration de maraviroc. Il est recommandé de faire la pharmacométrie clinique du maraviroc et du fosamprénavir deux semaines après le début de cette combinaison et d'ajuster la dose au besoin.
7. La prise unique quotidienne de fosamprénavir/ritonavir est réservée aux patients n'ayant jamais eu d'échec virologique aux antirétroviraux.
8. Le lopinavir/ritonavir en dose unique quotidienne peut être prescrit aux patients chez qui le virus a moins de trois mutations conférant de la résistance aux inhibiteurs de la protéase.

Tableau adapté avec permission de : J.G. BARIL *et al.*, *La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH : Guide pour les professionnels de la santé du Québec*, Québec, Direction des communications, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2010, 203 p., [En ligne], [www.msss.gouv.qc.ca] (Consulté le 23 octobre 2012).

Tableau A4-4. Posologies des antirétroviraux chez l'enfant

Nom générique	Nom commercial	Posologie pédiatrique ¹
Antagoniste des co-récepteurs CCR5		
Maraviroc	Celsenti ^{MD}	Non recommandé chez les enfants < 16 ans
Inhibiteur de la fusion		
Enfuvirtide	Fuzeon ^{MD}	<p>De ≥ 6 à < 16 ans :</p> <p>2,0 mg/kg SC BID (maximum 90 mg SC BID)</p> <p>ou selon la monographie du produit :</p> <p>de 11 à 15,5 kg : 27 mg BID</p> <p>de 15,6 à 20 kg : 36 mg BID</p> <p>de 20,1 à 24,5 kg : 45 mg BID</p> <p>de 24,6 à 29 kg : 54 mg BID</p> <p>de 29,1 à 33,5 kg : 63 mg BID</p> <p>de 33,6 à 38 kg : 72 mg BID</p> <p>de 38,1 à 42,5 kg : 81 mg BID</p> <p>≥ 42,6 kg : 90 mg BID</p>
Inhibiteur de l'intégrase		
Raltégravir	Isentress ^{MD}	<p>Efficacité et innocuité non établies chez les < 16 ans</p> <p>Posologies préliminaires (à l'étude)</p> <p>> 6 ans ou > 25 kg : 400 mg BID</p> <p>ou ≥ 12 ans : 8 mg/kg BID</p> <p>ρ</p>

Tableau A4-4. Posologies des antirétroviraux chez l'enfant (suite)

Nom générique	Nom commercial	Posologie pédiatrique ¹
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Éfavirenz	Sustiva ^{MD}	<p>De 3 à 18 ans (≥ 13 kg) :</p> <p>de 13 à < 15 kg : 200 mg DIE</p> <p>de 15 à < 20 kg : 250 mg DIE</p> <p>de 20 à < 25 kg : 300 mg DIE</p> <p>de 25 à < 32,5 kg : 350 mg DIE</p> <p>de 32,5 à < 40 kg : 400 mg DIE</p> <p>≥ 40 kg : 600 mg DIE</p> <p>ρ^2</p>
Étravirine	Intelence ^{MD}	<p>Non recommandé chez les patients < 18 ans</p> <p>Posologie préliminaire (à l'étude)</p> <p>De 6 à 17 ans : 5,2 mg/kg BID (maximum 200 mg BID) avec nourriture</p>
Névirapine	Viramune ^{MD}	<p>Traitement :</p> <p>≥ 15 jours à < 8 ans : de 150 à 200 mg/m² DIE (maximum 200 mg) \times 14 jours, puis de 150 à 200 mg/m² BID (maximum 200 mg BID)</p> <p>≥ 8 ans : 150 mg/m² DIE (maximum 200 mg) \times 14 jours, puis 150 mg/m² BID (maximum 200 mg BID)</p> <p>ρ</p> <p>Prévention de la transmission mère-enfant³ :</p> <p>Poids à la naissance entre 1,5 et 2 kg :</p> <p>Donner 3 doses de 8 mg : 1^{re} dose moins de 48 heures après la naissance, 2^e dose 48 heures après la 1^{re} dose et 3^e dose 96 heures après la</p>

Tableau A4-4. Posologies des antirétroviraux chez l'enfant (suite)

Nom générique	Nom commercial	Posologie pédiatrique ¹
		2 ^e dose Poids à la naissance > 2 kg : Donner 3 doses de 12 mg : 1 ^{re} dose moins de 48 heures après la naissance, 2 ^e dose 48 heures après la 1 ^{re} dose et 3 ^e dose 96 heures après la 2 ^e dose
Rilpivirine	Edurant ^{MD}	Non recommandé en pédiatrie Efficacité et innocuité non établies en pédiatrie
Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Abacavir	Ziagen ^{MD}	≥ 3 mois à < 12 ans : 8 mg/kg BID (maximum 300 mg BID) ≥ 12 ans : 300 mg BID
Didanosine	Videx EC ^{MD}	Chez les enfants pouvant avaler les capsules : de 20 à < 25 kg : 200 mg DIE de 25 à < 60 kg : 250 mg DIE ≥ 60 kg : 400 mg DIE
Lamivudine	3TC ^{MD}	De 0 à 4 semaines : 2 mg/kg BID de > 4 semaines à 12 ans et < 50 kg : 4 mg/kg BID (maximum 150 mg BID) > 50 kg : posologie adulte
Stavudine	Zerit ^{MD}	De 0 à < 14 jours : 0,5 mg/kg BID de ≥ 14 jours et < 30 kg : 1 mg/kg BID de ≥ 30 à < 60 kg : 30 mg BID de ≥ 60 kg : 40 mg BID

Tableau A4-4. Posologies des antirétroviraux chez l'enfant (suite)

Nom générique	Nom commercial	Posologie pédiatrique ¹
Ténofovir disoproxil	Viread ^{MD}	<p>≥ 12 ans et ≥ 35 kg : 300 mg DIE</p> <p>L'utilisation chez les enfants avant ou pendant la puberté est controversée à cause d'une possible diminution de la densité minérale osseuse.</p>
Zidovudine	Rétrovir ^{MD}	<p>De 4 kg à < 9 kg : 12 mg/kg BID</p> <p>de 9 kg à < 30 kg : 9 mg/kg BID</p> <p>≥ 30 kg : 300 mg BID ou 240 mg/m² BID</p> <p>Prévention de la transmission mère-enfant chez un nouveau-né non prématuré :</p> <p>Per os : 2 mg/kg q 6 heures × 6 semaines ou 4 mg/kg q 12 heures × 6 semaines</p> <p>IV : 1,5 mg/kg q 6 heures × 6 semaines</p> <p>Prévention de la transmission mère-enfant chez un nouveau-né prématuré (< 35 semaines d'âge gestationnel à la naissance) :</p> <p>< 30 semaines d'âge gestationnel à la naissance :</p> <p>Des jours 0 à 28 : 2 mg/kg po ou 1,5 mg/kg IV en 30 minutes q 12 heures, puis du jour 28 à 6 semaines : 2 mg/kg po ou 1,5 mg/kg IV en 30 minutes q 8 heures</p> <p>≥ 30 à < 35 semaines d'âge gestationnel à la naissance :</p> <p>Des jours 0 à 14 : 2 mg/kg po ou 1,5 mg/kg IV en 30 minutes q 12 heures, puis du jour 15 à 6 semaines : 2 mg/kg po ou 1,5 mg/kg IV en 30 minutes q 8 heures</p>

Tableau A4-4. Posologies des antirétroviraux chez l'enfant (suite)

Nom générique	Nom commercial	Posologie pédiatrique ¹
Inhibiteurs de la protéase (IP)		
Atazanavir	Reyataz ^{MD}	<p>Patients n'ayant jamais présenté d'échec virologique aux antirétroviraux :</p> <p>de 15 à < 25 kg : atazanavir 150 mg et ritonavir 80 mg DIE avec nourriture</p> <p>Patients ayant ou non déjà présenté un échec virologique aux antirétroviraux :</p> <p>de 25 à < 32 kg : atazanavir 200 mg et ritonavir 100 mg DIE avec nourriture</p> <p>de 32 à < 39 kg : atazanavir 250 mg et ritonavir 100 mg DIE avec nourriture</p> <p>≥ 39 kg : atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg DIE avec nourriture</p> <p>ρ</p> <p>Atazanavir sans ritonavir : non recommandé en pédiatrie</p>
Darunavir	Prezista ^{MD}	<p>< 3 ans : non recommandé</p> <p>De 3 à 6 ans : efficacité et innocuité non établies</p> <p>Patients de 6 à < 18 ans et ≥ 20 kg ayant déjà eu un échec virologique aux antirétroviraux :</p> <p>De ≥ 20 kg à < 30 kg : darunavir 375 mg et ritonavir 50 mg BID avec nourriture</p> <p>de ≥ 30 kg à < 40 kg : darunavir 450 mg et ritonavir 60 mg BID avec nourriture</p> <p>≥ 40 kg : darunavir 600 mg et ritonavir 100 mg BID avec nourriture</p> <p>ρ</p> <p>Posologie unquotidienne non recommandée</p>

Tableau A4-4. Posologies des antirétroviraux chez l'enfant (suite)

Nom générique	Nom commercial	Posologie pédiatrique ¹
Fosamprénavir	Telzir ^{MD}	<p>Patients de 6 à 18 ans n'ayant jamais eu d'échec virologique aux antirétroviraux :</p> <p>fosamprénavir 18 mg/kg et ritonavir 3 mg/kg BID (maximum fosamprénavir 700 mg et ritonavir 100 mg BID)</p> <p>ρ</p> <p>Posologie unique quotidienne ou sans ritonavir non recommandée en pédiatrie</p>
Indinavir	Crixivan ^{MD}	<p>Nouveau-nés : non recommandé</p> <p>De 3 à 16 ans : 500 mg/m² q 8 heures (de 300 à 500 mg/m² q 8 heures, maximum 800 mg q 8 heures) à jeun</p> <p>ou</p> <p>indinavir 500 mg/m² et ritonavir 100 mg/m² BID (maximum indinavir 800 mg et ritonavir 200 mg BID)</p> <p>ρ⁴</p>
Lopinavir/ritonavir	Kaletra ^{MD}	<p>De 14 jours à 12 mois :</p> <p>lopinavir 16 mg/kg et ritonavir 4 mg/kg BID ou lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m² BID avec nourriture</p> <p>> 12 mois à 18 ans :</p> <p>< 15 kg : lopinavir 12 mg/kg et ritonavir 3 mg/kg BID avec nourriture</p> <p>de ≥ 15 à 40 kg : lopinavir 10 mg/kg et ritonavir 2,5 mg/kg BID avec nourriture</p> <p>> 40 kg : posologie adulte</p> <p>ou</p>

Tableau A4-4. Posologies des antirétroviraux chez l'enfant (suite)

Nom générique	Nom commercial	Posologie pédiatrique ¹
		<p>lopinavir/ritonavir 230/57,5 mg/m² BID (maximum lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) avec nourriture</p> <p>Si combiné à l'éfavirenz ou à la névirapine chez un patient > 6 mois ayant déjà eu un échec virologique aux antirétroviraux :</p> <p>< 15 kg : lopinavir 13 mg/kg et ritonavir 3,25 mg/kg BID avec nourriture</p> <p>de ≥ 15 à 45 kg : lopinavir 11 mg/kg et ritonavir 2,75 mg/kg BID avec nourriture</p> <p>> 45 kg : lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID</p> <p>ou</p> <p>lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m² BID (maximum lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID) avec nourriture</p> <p>ρ</p> <p>Posologie unquotidienne non recommandée</p>
Nelfinavir	Viracept ^{MD}	<p>De 2 à 13 ans :</p> <p>de 45 à 55 mg/kg/dose BID avec nourriture</p> <p>> 13 ans : posologie adulte</p> <p>ρ</p>
Saquinavir	Invirase ^{MD}	<p>Nouveau-nés, nourrissons : non recommandé</p> <p>Enfants < 16 ans : données posologiques insuffisantes sur la combinaison avec le ritonavir ; efficacité et innocuité non établies ; non recommandé</p>

Tableau A4-4. Posologies des antirétroviraux chez l'enfant (suite)

Nom générique	Nom commercial	Posologie pédiatrique ¹
Tipranavir	Aptivus ^{MD}	De 2 à 18 ans : tipranavir 14 mg/kg et ritonavir 6 mg/kg BID avec nourriture ou tipranavir/ritonavir 375/150 mg/m ² BID (maximum tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID) avec nourriture p
Co-formulations		
Abacavir/lamivudine	Kivexa ^{MD}	Non recommandé, car un ajustement posologique d'une ou de plusieurs composantes est requis jusqu'à ce que le patient atteigne 38 kg. Prescrire l'abacavir et la lamivudine séparément.
Abacavir/lamivudine/ zidovudine	Trizivir ^{MD}	Non recommandé, car un ajustement posologique d'une ou de plusieurs composantes est requis jusqu'à ce que le patient atteigne 38 kg. Prescrire l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine séparément.
Éfavirenz/emtricitabine/ ténofovir disoproxil	Atripla ^{MD}	Non recommandé, car un ajustement posologique d'une ou de plusieurs composantes est requis jusqu'à ce que le patient atteigne 40 kg. L'utilisation du ténofovir chez les enfants avant ou pendant la puberté est controversée à cause d'une possible diminution de la densité minérale osseuse. L'emtricitabine n'est pas vendue au Canada autrement que co-formulée.

Tableau A4-4. Posologies des antirétroviraux chez l'enfant (suite)

Nom générique	Nom commercial	Posologie pédiatrique ¹
Emtricitabine/rilpivirine/ ténofovir disoproxil	Complera ^{MD}	<p>Non recommandé</p> <p>Efficacité et innocuité de la rilpivirine non établies en pédiatrie</p> <p>L'utilisation du ténofovir chez les enfants avant ou pendant la puberté est controversée à cause d'une possible diminution de la densité minérale osseuse.</p> <p>L'emtricitabine n'est pas vendue au Canada autrement que co-formulée.</p>
Emtricitabine/ténofovir disoproxil	Truvada ^{MD}	<p>Non recommandé, car un ajustement posologique d'une ou de plusieurs composantes est requis jusqu'à ce que le patient atteigne 12 ans ou 35 kg.</p> <p>L'utilisation du ténofovir chez les enfants avant ou pendant la puberté est controversée à cause d'une possible diminution de la densité minérale osseuse.</p> <p>L'emtricitabine n'est pas vendue au Canada autrement que co-formulée.</p>
Lamivudine/zidovudine	Combivir ^{MD}	<p>Non recommandé, car un ajustement posologique d'une ou de plusieurs composantes est requis jusqu'à ce que le patient atteigne 38 kg.</p> <p>Prescrire la lamivudine et la zidovudine séparément.</p>
<p>REMARQUES :</p> <p>1. Les posologies conseillées dans le présent tableau sont les posologies de départ, avant la pharmacométrie clinique des antirétroviraux. Si ces médicaments sont combinés à d'autres antirétroviraux il est possible que des ajustements posologiques soient recommandés d'emblée (par exemple, si le lopinavir/ritonavir est combiné à l'éfavirenz ou à la névirapine). Le symbole p signifie que la pharmacométrie clinique des antirétroviraux est conseillée. Si la pharmacométrie clinique montre une concentration plasmatique sous-thérapeutique ou supra-thérapeutique, un ajustement posologique peut se révéler nécessaire.</p>		

Tableau A4-4. Posologies des antirétroviraux chez l'enfant (suite)

Il s'agit de la posologie par voie orale, sauf indication contraire. L'antirétroviral peut être pris avec ou sans nourriture quand aucune précision n'est donnée à ce sujet.

Les posologies sont tirées des monographies des fabricants, du site www.hivclinic.ca, du *Petit guide des antirétroviraux* consultable en ligne au www.guidetherapeutiquevih.ca ainsi que des lignes directrices pédiatriques et périnatales états-uniennes suivantes :

PANEL ON ANTIRETROVIRAL THERAPY AND MEDICAL MANAGEMENT OF HIV-INFECTED CHILDREN, *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*, U.S. Department of Health and Human Services, 2011, [En ligne], [<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>] (Consulté le 20 août 2012) et

PANEL ON TREATMENT OF HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN AND PREVENTION OF PERINATAL TRANSMISSION, *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*, Department of Health and Human Services, 2011, [En ligne], [<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>] (Consulté le 20 août 2012).

2. La pharmacométrie clinique de l'éfavirenz est fortement recommandée en pédiatrie, car les doses recommandées dans la monographie du fabricant entraînent souvent des concentrations sous-thérapeutiques ou supratherapeutiques. Il faut utiliser les capsules d'éfavirenz, au lieu des comprimés, pour atteindre les posologies recommandées.
3. Recommandations états-uniennes sur l'utilisation de la névirapine en prophylaxie chez le nouveau-né d'une mère n'ayant pas pris d'antirétroviraux pendant sa grossesse ou n'ayant reçu que de la zidovudine intrapartum.
4. Les doses pédiatriques d'indinavir ne sont pas bien établies. La dose de 500 mg/m² a été étudiée, mais elle produit un plus haut taux de néphrolithiases. La pharmacométrie clinique est indiquée une semaine après le début de la prise d'indinavir (avec ou sans ritonavir) afin de vérifier la dose et de l'ajuster, au besoin.

Tableau A4-5. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous dialyse

Nom générique	Ajustement posologique recommandé – insuffisance rénale ^{1,2}	Ajustement posologique recommandé – dialyse ¹
Antagoniste des co-récepteurs CCR5		
Maraviroc	<p>Lorsque le maraviroc n'est pas administré en concomitance avec de puissants inhibiteurs ou inducteurs des CYP3A4, ou lorsqu'il est administré en concomitance avec du tipranavir/ritonavir ou de la névirapine :</p> <p>Clcr ≤ 80 ml/min : 300 mg q 12h</p> <p>Lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec de puissants inhibiteurs des CYP3A4 :</p> <p>Clcr de 30 à ≤ 80 ml/min : 150 mg q 12 h</p> <p>ρ</p> <p>Lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec de puissants inducteurs des CYP3A4 (excluant le tipranavir/ritonavir et la névirapine) :</p> <p>Clcr de 30 à ≤ 80 ml/min : 600 mg q 12 h</p> <p>ρ</p> <p>Lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec de puissants inhibiteurs ou inducteurs des CYP3A4 et Clcr < 30 ml/min : maraviroc non recommandé</p>	<p>Aucun ajustement posologique requis lorsque le maraviroc n'est pas administré en concomitance avec de puissants inhibiteurs ou inducteurs des CYP3A4, ou lorsqu'il est administré en concomitance avec du tipranavir/ritonavir ou de la névirapine</p> <p>Maraviroc non recommandé pour les patients prenant de puissants inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 et sous dialyse</p>
Inhibiteur de la fusion		
Enfuvirtide	Aucun ajustement posologique nécessaire	Aucun ajustement posologique nécessaire

Tableau A4-5. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous dialyse (suite)

Nom générique	Ajustement posologique recommandé – insuffisance rénale ^{1,2}	Ajustement posologique recommandé – dialyse ¹
Inhibiteur de l'intégrase		
Raltégravir	Aucun ajustement posologique nécessaire	Données limitées Aucun ajustement posologique nécessaire
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Éfavirenz	Aucun ajustement posologique nécessaire	Aucun ajustement posologique nécessaire
Étravirine	Aucun ajustement posologique nécessaire	Données limitées Aucun ajustement posologique nécessaire ρ
Névirapine	Clcr ≥ 20 ml/min : aucun ajustement posologique nécessaire Clcr < 20 ml/min : données limitées ; à prescrire avec prudence. ρ	Administration d'une dose supplémentaire de 200 mg après chaque séance d'hémodialyse ρ Dialyse péritonéale : aucun ajustement nécessaire ρ
Rilpivirine	Aucune donnée Aucun ajustement posologique nécessaire En cas d'insuffisance rénale aiguë : à prescrire avec prudence.	Aucune donnée Aucun ajustement posologique nécessaire ; à prescrire avec prudence.

Tableau A4-5. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous dialyse (suite)

Nom générique	Ajustement posologique recommandé – insuffisance rénale ^{1,2}	Ajustement posologique recommandé – dialyse ¹
Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Abacavir	Aucun ajustement posologique nécessaire À éviter chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale terminale.	Aucune donnée
Didanosine	<p>≥ 60 kg :</p> <p>Clcr ≥ 60 ml/min : 400 mg DIE</p> <p>Clcr de 30 à 59 ml/min : 200 mg DIE</p> <p>Clcr de 10 à 29 ml /min : 125 mg DIE</p> <p>Clcr < 10 ml /min : 125 mg DIE</p> <p>< 60 kg :</p> <p>Clcr ≥ 60 ml /min : 250 mg DIE</p> <p>Clcr de 10 à 59 ml/min : 125 mg DIE</p> <p>Clcr < 10 ml/min : non recommandé</p> <p>Enfants : il faut envisager une réduction de la dose.</p>	125 mg DIE (Note : Les jours d'hémodialyse, administrer la dose après la séance.)

Tableau A4-5. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous dialyse (suite)

Nom générique	Ajustement posologique recommandé – insuffisance rénale ^{1,2}	Ajustement posologique recommandé – dialyse ¹
Lamivudine	<p>Adultes et adolescents > 12 ans :</p> <p>Clcr ≥ 50 ml/min : 150 mg BID ou 300 mg DIE</p> <p>Clcr de 30 à 49 ml/min : 150 mg DIE</p> <p>Clcr de 15 à 29 ml/min : première dose de 150 mg, puis 100 mg DIE</p> <p>Clcr de 5 à 14 ml/min : première dose de 150 mg, puis 50 mg DIE</p> <p>Clcr < 5 ml/min : première dose de 50 mg, puis 25 mg DIE</p> <p>Enfants de 3 mois à 12 ans :</p> <p>Clcr de 30 à 50 ml/min : 4 mg/kg DIE</p> <p>Clcr de 15 à 29 ml/min : première dose de 4 mg/kg, puis 2,6 mg/kg DIE</p> <p>Clcr de 5 à 14 ml/min : première dose de 4 mg/kg, puis 1,3 mg/kg DIE</p> <p>Clcr < 5 ml/min : première dose de 1,3 mg/kg, puis 0,7 mg/kg DIE</p>	<p>Adultes et adolescents > 12 ans :</p> <p>25 mg DIE (Note : Les jours d'hémodialyse, administrer la dose après la séance.)</p> <p>Enfants de 3 mois à 12 ans : 0,7 mg/kg DIE (Note : Les jours d'hémodialyse, administrer la dose après la séance.)</p>
Stavudine	<p>≥ 60 kg :</p> <p>Clcr > 50 ml/min : 40 mg BID</p> <p>Clcr de 26 à 50 ml/min : 20 mg BID</p> <p>Clcr < 25 ml/min : 20 mg DIE</p>	<p>≥ 60 kg : 20 mg DIE</p> <p>< 60 kg : 15 mg DIE</p> <p>(Note : Les jours d'hémodialyse, administrer la dose après la séance.)</p>

Tableau A4-5. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous dialyse (suite)

Nom générique	Ajustement posologique recommandé – insuffisance rénale ^{1,2}	Ajustement posologique recommandé – dialyse ¹
	<p>< 60 kg :</p> <p>Clcr > 50 ml/min : 30 mg BID</p> <p>Clcr de 26 à 50 ml/min : 15 mg BID</p> <p>Clcr < 25 ml/min : 15 mg DIE</p> <p>Enfants : il faut envisager une réduction de la dose ou un allongement de l'intervalle entre l'administration des doses.</p>	
Ténofovir disoproxil	<p>Clcr ≥ 50 ml/min : 300 mg DIE</p> <p>Clcr de 30 à 49 ml/min : 300 mg q 48h</p> <p>Clcr de 10 à 29 ml/min : 300 mg q 72 à 96h</p> <p>Clcr < 10 ml/min : aucune donnée</p>	<p>300 mg tous les 7 jours ou après un total d'environ 12 heures d'hémodialyse (administrer après la séance)</p> <p>Dialyse péritonéale : aucune donnée</p>
Zidovudine	<p>Insuffisance rénale terminale :</p> <p>100 mg po q 6 à 8h, ou</p> <p>IV : 1 mg/kg q 6 à 8h</p>	<p>Hémodialyse ou dialyse péritonéale : 100 mg po q 6 à 8h, ou</p> <p>IV : 1 mg/kg q 6 à 8h</p> <p>(Note : Les jours d'hémodialyse, administrer une dose après la séance.)</p>

Tableau A4-5. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous dialyse (suite)

Nom générique	Ajustement posologique recommandé – insuffisance rénale ^{1,2}	Ajustement posologique recommandé – dialyse ¹
Inhibiteurs de la protéase (IP)		
Atazanavir	Aucun ajustement posologique nécessaire	<p>Patients n'ayant jamais eu d'échec virologique aux antirétroviraux : atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg DIE</p> <p>ρ</p> <p>Patients ayant déjà eu un échec virologique aux antirétroviraux : non recommandé</p>
Darunavir	Aucun ajustement posologique nécessaire	<p>Données limitées</p> <p>Administration d'une dose additionnelle de darunavir 600 mg avant l'hémodialyse à envisager</p> <p>ρ</p>
Fosamprenavir	Aucun ajustement posologique nécessaire	<p>Données limitées</p> <p>Aucun ajustement posologique nécessaire</p> <p>ρ</p>
Indinavir	Aucun ajustement posologique nécessaire	<p>Données limitées</p> <p>Aucun ajustement posologique nécessaire</p> <p>ρ</p>

Tableau A4-5. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous dialyse (suite)

Nom générique	Ajustement posologique recommandé – insuffisance rénale ^{1,2}	Ajustement posologique recommandé – dialyse ¹
Lopinavir/ ritonavir	Aucun ajustement posologique nécessaire	Données limitées et contradictoires Aucun ajustement posologique nécessaire ρ
Nelfinavir	Aucun ajustement posologique nécessaire	Données limitées et contradictoires Aucun ajustement posologique nécessaire ρ
Saquinavir	Aucun ajustement posologique nécessaire	Données limitées et contradictoires Aucun ajustement posologique nécessaire ρ
Tipranavir	Aucun ajustement posologique nécessaire	Données limitées Aucun ajustement posologique nécessaire ρ

Tableau A4-5. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous dialyse (suite)

Nom générique	Ajustement posologique recommandé – insuffisance rénale ^{1,2}	Ajustement posologique recommandé – dialyse ¹
Co-formulations		
Abacavir/ lamivudine	Clcr < 50 ml/min : co-formulation non recommandée, car un ajustement posologique de la lamivudine est nécessaire ; prescrire chaque composante séparément.	Co-formulation non recommandée, car un ajustement posologique de la lamivudine est nécessaire ; prescrire chaque composante séparément.
Abacavir/ lamivudine/ zidovudine	Clcr < 50 ml/min : co-formulation non recommandée, car un ajustement posologique de la lamivudine est nécessaire ; prescrire chaque composante séparément.	Co-formulation non recommandée, car un ajustement posologique de la lamivudine et de la zidovudine est nécessaire ; prescrire chaque composante séparément.
Éfavirenz/ emtricitabine/ ténofovir disoproxil	Clcr < 50 ml/min : co-formulation non recommandée, car un ajustement posologique de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil est nécessaire ; prescrire chaque composante séparément.	Non recommandé
Emtricitabine/ rilpivirine/ ténofovir disoproxil	Clcr < 50 ml/min : co-formulation non recommandée, car un ajustement posologique de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil est nécessaire ; prescrire chaque composante séparément.	Non recommandé

Tableau A4-5. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous dialyse (suite)

Nom générique	Ajustement posologique recommandé – insuffisance rénale ^{1,2}	Ajustement posologique recommandé – dialyse ¹
Emtricitabine/ ténofovir disoproxil	Clcr ≥ 50 ml/min : 1 comprimé DIE Clcr de 30 à 49 ml/min : 1 comprimé q 48h Clcr < 30 ml/min : non recommandé	Non recommandé
Lamivudine/ zidovudine	Clcr < 50 ml/min : co-formulation non recommandée, car un ajustement posologique de la lamivudine est nécessaire ; prescrire chaque composante séparément.	Co-formulation non recommandée, car un ajustement posologique de la lamivudine et de la zidovudine est nécessaire ; prescrire chaque composante séparément.

REMARQUES :

1. Les posologies conseillées dans le présent tableau sont les posologies de départ, avant la pharmacométrie clinique des antirétroviraux. Le symbole **p** indique qu'il faut faire la pharmacométrie clinique de l'antirétroviral.

Il s'agit de la posologie par voie orale, sauf indication contraire.

Les posologies sont tirées des monographies des fabricants, du site www.hivclinic.ca et du *Petit guide des antirétroviraux* consultable en ligne au www.guidetherapeutiquevih.ca.

2. Pour les ajustements posologiques, la fonction rénale est évaluée avec la clairance de la créatinine (Clcr), calculée selon l'équation de Cockcroft et Gault.

Clairance de la créatinine (ml/min) =

$$\frac{(140 - \hat{\text{âge}}) \times \text{poids idéal} \times 60}{49 \times \text{créatinine sérique}}$$

Femme : multiplié par 0,85

Âge exprimé en années

Créatinine sérique exprimée en µmol/L

Calcul du poids idéal :

Homme : 50 kg + (2,3 × nombre de pouces supérieur à 5 pieds)

Femme : 45,5 kg + (2,3 × nombre de pouces supérieur à 5 pieds)

**Tableau A4-5. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints
d'insuffisance rénale ou sous dialyse (suite)**

Référence : D.W. COCKCROFT et M.H. GAULT, « Prediction of creatinine clearance from serum creatinine », *Nephron*, vol. 16, n° 1, 1976, p. 31-41.

Une calculatrice médicale pour le calcul de la clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault) est disponible en ligne aux adresses suivantes : <http://www.globalrph.com/crcl.cgi> et <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr.cfm>.

Tableau A4-6. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance hépatique

Nom générique	Nom commercial	Ajustement posologique recommandé en cas d'insuffisance hépatique ¹
Antagoniste des co-récepteurs CCR5		
Maraviroc	Celsenti ^{MD}	Aucun ajustement posologique nécessaire À prescrire avec prudence. ρ
Inhibiteurs de la fusion		
Enfuvirtide	Fuzeon ^{MD}	Aucune donnée disponible
Inhibiteur de l'intégrase		
Raltégravir	Isentress ^{MD}	Child-Pugh, classe A : aucun ajustement posologique nécessaire Child-Pugh, classes B et C : à prescrire avec prudence. ρ
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Éfavirenz	Sustiva ^{MD}	Child-Pugh, classe A : à prescrire avec prudence. Child-Pugh, classes B et C : l'éfavirenz n'est pas recommandé.
Étravirine	Intelence ^{MD}	Child-Pugh, classes A et B : aucun ajustement posologique nécessaire ρ Child-Pugh, classe C : données limitées ; à prescrire avec prudence. ρ

Tableau A4-6. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance hépatique (suite)

Nom générique	Nom commercial	Ajustement posologique recommandé en cas d'insuffisance hépatique ¹
Névirapine	Viramune ^{MD}	Child-Pugh, classe A : aucun ajustement posologique nécessaire Child-Pugh, classe B : à prescrire avec prudence. ρ Child-Pugh, classe C ou AST/ALT plus de cinq fois la limite supérieure de la normale : la névirapine est contre-indiquée.
Rilpivirine	Edurant ^{MD}	Child-Pugh, classes A et B : aucun ajustement posologique nécessaire Child-Pugh, classe C : données limitées ; à prescrire avec prudence.
Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Abacavir	Ziagen ^{MD}	Child-Pugh, classe A : abacavir 200 mg BID Child-Pugh, classes B et C : l'abacavir est contre-indiqué.
Didanosine	Videx EC ^{MD}	Aucun ajustement posologique nécessaire À prescrire avec prudence.
Lamivudine	3TC ^{MD}	Aucun ajustement posologique nécessaire
Stavudine	Zerit ^{MD}	Aucun ajustement posologique nécessaire À prescrire avec prudence.
Ténofovir disoproxil	Viread ^{MD}	Aucun ajustement posologique nécessaire

Tableau A4-6. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance hépatique (suite)

Nom générique	Nom commercial	Ajustement posologique recommandé en cas d'insuffisance hépatique ¹
Zidovudine	Rétrovir ^{MD}	<p>Child-Pugh, classe A : aucun ajustement posologique nécessaire</p> <p>Child-Pugh, classes B et C : un ajustement posologique peut être nécessaire, mais aucune recommandation posologique n'a encore été définie.</p> <p>À prescrire avec prudence.</p>
Inhibiteurs de la protéase (IP)		
Atazanavir	Reyataz ^{MD}	<p>Child-Pugh, classe A : aucun ajustement posologique nécessaire</p> <p>Child-Pugh, classe B : atazanavir 300 mg DIE avec nourriture mais sans ritonavir</p> <p>À prescrire avec prudence.</p> <p>p</p> <p>Child-Pugh, classe C : l'atazanavir n'est pas recommandé.</p>

Tableau A4-6. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance hépatique (suite)

Nom générique	Nom commercial	Ajustement posologique recommandé en cas d'insuffisance hépatique ¹
Darunavir	Prezista ^{MD}	<p>Child-Pugh, classes A et B : à prescrire avec prudence.</p> <p>ρ</p> <p>Child-Pugh, classe C : le darunavir est contre-indiqué.</p>
Fosamprénavir	Telzir ^{MD}	<p>Child-Pugh, classe A : fosamprénavir 700 mg BID et ritonavir 100 mg DIE</p> <p>Child-Pugh, classe B : fosamprénavir 450 mg BID et ritonavir 100 mg DIE</p> <p>ρ</p> <p>Child-Pugh, classe C : fosamprénavir 300 mg BID et ritonavir 100 mg DIE</p> <p>ρ</p>
Indinavir	Crixivan ^{MD}	<p>Child-Pugh, classes A et B chez les patients ayant une cirrhose : indinavir 600 mg toutes les 8 heures à jeun, sans ritonavir</p> <p>ρ</p> <p>Child-Pugh, classe C : aucune donnée ; à prescrire avec prudence ; commencer par une dose d'indinavir 600 mg toutes les 8 heures à jeun, sans ritonavir.</p> <p>ρ</p>
Lopinavir / ritonavir	Kaletra ^{MD}	<p>À prescrire avec prudence.</p> <p>ρ</p>

Tableau A4-6. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance hépatique (suite)

Nom générique	Nom commercial	Ajustement posologique recommandé en cas d'insuffisance hépatique ¹
Nelfinavir	Viracept ^{MD}	À prescrire avec prudence. ρ
Saquinavir	Invirase ^{MD}	Child-Pugh, classes A et B : à prescrire avec prudence. ρ Child-Pugh, classe C : le saquinavir est contre-indiqué.
Tipranavir	Aptivus ^{MD}	Child-Pugh, classe A : à prescrire avec prudence. Child-Pugh, classes B et C : le tipranavir est contre-indiqué.
Co-formulations		
Abacavir/lamivudine	Kivexa ^{MD}	Child-Pugh, classe A : co-formulation non recommandée, car un ajustement posologique de l'abacavir est nécessaire ; prescrire chaque composante séparément. Child-Pugh, classes B et C : co-formulation non recommandée, car l'abacavir est contre-indiqué.
Abacavir/lamivudine/ zidovudine	Trizivir ^{MD}	Child-Pugh, classe A : co-formulation non recommandée, car un ajustement posologique de l'abacavir est nécessaire ; donner chaque composante séparément. Child-Pugh, classes B et C : co-formulation non recommandée, car l'abacavir est contre-indiqué.

Tableau A4-6. Ajustement posologique des antirétroviraux pour les patients atteints d'insuffisance hépatique (suite)

Nom générique	Nom commercial	Ajustement posologique recommandé en cas d'insuffisance hépatique ¹
Éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil	Atripla ^{MD}	Child-Pugh, classe A : à prescrire avec prudence. Child-Pugh, classes B et C : co-formulation non recommandée, car l'éfavirenz est à éviter.
Emtricitabine/rilpivirine/ténofovir disoproxil	Complera ^{MC}	Child-Pugh, classes A et B : aucun ajustement posologique nécessaire Child-Pugh, classe C : données limitées ; à prescrire avec prudence.
Emtricitabine/ténofovir disoproxil	Truvada ^{MD}	Aucun ajustement posologique nécessaire
Lamivudine/zidovudine	Combivir ^{MD}	Child-Pugh, classes B et C : la co-formulation peut ne pas être optimale, car un ajustement posologique peut être requis pour la zidovudine. À prescrire avec prudence.

REMARQUES :

1. Les posologies conseillées dans le présent tableau sont les posologies de départ, avant la pharmacométrie clinique des antirétroviraux. Le symbole **p** indique qu'il faut faire la pharmacométrie clinique de l'antirétroviral.

Il s'agit de la posologie par voie orale.

Les posologies sont tirées des monographies des fabricants, du site www.hivclinic.ca, et du *Petit guide des antirétroviraux* consultable en ligne au www.guidetherapeutiquevih.ca.

Le score Child-Pugh est utile pour guider les ajustements posologiques des médicaments métabolisés par le foie pour les patients qui présentent une maladie chronique hépatique. Il ne devrait pas être utilisé pour les personnes n'ayant aucun problème hépatique.

Détermination du score Child-Pugh :

	1 point	2 points	3 points
Bilirubine totale (en µmol/L) Patients sans syndrome de Gilbert et ne prenant ni de l'atazanavir ni de l'indinavir	< 34	34-50	> 50
Bilirubine totale (en µmol/L) Patients ayant un syndrome de Gilbert ou prenant de l'atazanavir ou de l'indinavir	< 68	68-119	> 119
Albumine sérique (en g/L)	> 35	28-35	< 28
Rapport normalisé international	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
Ascite	Absence	Légère	Aiguë
Encéphalopathie hépatique	Absence	Degré I - II	Degré III - IV

Adapté de : R.N. PUGH *et al.*, « Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices », *The British Journal of Surgery*, vol. 60, n° 8, août 1973, p. 646-649.

Les degrés de l'insuffisance hépatique – légère, modérée et aiguë – équivalent aux classes Child-Pugh A (score 5-6), B (score 7-9) et C (score 10-15), respectivement. Le degré est déterminé en prenant en compte la bilirubine totale, l'albumine sérique, le rapport normalisé international ainsi que la présence et le degré d'ascite et d'encéphalopathie hépatique. Le score est obtenu en additionnant le pointage qui correspond à chacun de ces items. Chez les patients atteints du syndrome de Gilbert ou recevant soit de l'indinavir, soit de l'atazanavir, les valeurs de la bilirubine totale sont modifiées.

Annexe 5. Interactions médicamenteuses

Tableaux des interactions médicamenteuses

Les tableaux [A5-1](#) à [A5-7](#) sont adaptés avec permission du guide *La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH : Guide pour les professionnels de la santé du Québec*. Pour plusieurs interactions médicamenteuses rapportées dans la littérature scientifique ou soupçonnées, la pharmacométrie clinique des antirétroviraux est recommandée afin d'évaluer l'importance de l'interaction chez un patient. Au besoin, un ajustement posologique visant à contrebalancer l'effet d'une interaction sera suggéré. Le symbole « **p** » apparaissant dans les tableaux indique qu'il est recommandé de faire la pharmacométrie clinique d'un antirétroviral.

Les données sur les interactions médicamenteuses évoluent rapidement. Le clinicien est invité à consulter plusieurs sources de référence, dont les sites Web ci-dessous qui sont révisés régulièrement.

Afin d'alléger le présent guide, ces tableaux ne sont pas référencés. Le lecteur intéressé à en connaître les sources est encouragé à consulter les sites Web spécialisés en matière d'interactions médicamenteuses des antirétroviraux, notamment :

- le Guide thérapeutique VIH : <http://www.guidetherapeutiquevih.com/> ;
- l'Université de Liverpool, HIV-druginteractions.org : <http://www.hiv-druginteractions.org/> ;
- la clinique d'immunodéficience du Toronto General Hospital :
http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact.html.

Symboles et abréviations utilisés

↔ : espacer la prise

↑ : augmentation

↓ : diminution

↓ possible : interaction théorique basée sur le métabolisme

↓ x % : renvoie à des études de pharmacocinétique (le nombre indique l'effet sur l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC), sauf indication contraire)

p : indication de mesurer la concentration plasmatique de l'antirétroviral (pharmacométrie clinique)

∅ : contre-indiqué

◆ : évaluer le rapport risques/bénéfices, recourir à une solution de rechange ou surveiller étroitement

Δ : ajustement posologique nécessaire

Cl : clairance du médicament

C_{min} : concentration minimale

C_{max} : concentration maximale

CYP : cytochrome P450

INTI : inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse

INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

IP : inhibiteurs de la protéase

NS : interaction non significative ; aucun ajustement nécessaire

NS? : interaction dont la signification clinique étant inconnue, aucun ajustement posologique n'est recommandé présentement

UGT : uridine diphosphate glucuronosyltransférase

Tableaux [A5-1](#) à [A5-7](#) adaptés avec permission de : J.G. BARIL *et al.*, *La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH : Guide pour les professionnels de la santé du Québec*, Québec, Direction des communications, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2010, 203 p., [En ligne], [www.msss.gouv.qc.ca] (Consulté le 23 octobre 2012).

Tableau A5-1. Interactions des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

	Abacavir (ABC)	Didanosine (ddI)	Emtricitabine (FTC)	Lamivudine (3TC)	Stavudine (d4T)	Ténofovir (TDF)	Zidovudine (ZDV)	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)	Rilpivirine (RPV)
Abacavir (ABC)				NS		NS	NS				
Didanosine (ddI)					◆ ¹	↑ 48-60 % ddI Δ ²	NS		NS		NS
Emtricitabine (FTC)				∅	NS	NS	NS				
Lamivudine (3TC)								NS			
Stavudine (d4T)							∅				
Ténofovir (TDF)								NS	NS		↑ 23 % TDF ³ NS
Zidovudine (ZDV)											
Éfavirenz (EFV)									∅	∅	∅
Étravirine (ETV)										∅	∅
Névirapine (NVP)											∅

Tableau A5-1. Interactions des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (suite)

Symboles et abréviations utilisés : cf. [page 76](#).

REMARQUES :

1. Toxicité additive : neuropathie périphérique, acidose lactique, pancréatite. Cette combinaison est contre-indiquée chez la femme enceinte.
2. En association avec le ténofovir, la dose de didanosine doit être réduite. Patient de plus de 60 kg : 250 mg par jour ; patient de moins de 60 kg : 200 mg par jour. Dans le cas d'une clairance de la créatinine < 60 ml/minute, la dose de didanosine doit être réduite davantage (consulter la monographie). Le ténofovir et la didanosine entérosoluble peuvent être pris ensemble avec de la nourriture. Cette combinaison d'INTI doit être prescrite avec prudence, car elle a donné lieu à des échecs thérapeutiques.
3. Puisqu'il y a une augmentation possible des concentrations de ténofovir, le risque de néphrotoxicité peut être plus élevé. Surveiller les signes de néphrotoxicité du ténofovir.

Tableau A5-2. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)¹

	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV/rtv)*	Fosampvénavir (FAPV/rtv)*	Indinavir (IDV) p	Lopinavir (LPV/rtv)*	Nelfinavir (NFV) p	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV/rtv)*
Abacavir (ABC)			NS					↓ 35-44 % ABC NS?
Didanosine (ddI)	↔ ²	↔ ²				↔ ²	↔ ²	↓ 33 % ddI NS? ↔ ²
Emtri- citabine (FTC)				NS				
Lamivudine (3TC)			NS			NS		NS
Stavudine (d4T)				NS				NS
Ténofovir (TDF)	↑ 24-37 % TDF ↓ 11-25 % ATV ↓ 20-40 % Cmin ATV Δ ³	↑ 22 % TDF NS ⁴	NS	NS	↑ 32 % TDF ↓ 20- 34 % Cmin LPV p ⁵	NS	NS	NS
Zidovudine (ZDV)	NS		NS	NS		NS		↓ 33-43 % ZDV NS?

Tableau A5-2. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)¹ (suite)

	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV/rtv)*	Fosampvénavir (FAPV/rtv)*	Indinavir (IDV) ρ	Lopinavir (LPV/rtv)*	Nelfinavir (NFV) ρ	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV/rtv)*
Éfavirenz (EFV)	<p>↓ 74 % ATV</p> <p>↓ 93 % Cmin ATV</p> <p>$\Delta \rho^6$</p>	NS	<p>↓ 36 % Cmin APV si DIE</p> <p>$\Delta \rho^7$</p>	<p>↓ 31 % IDV</p> <p>$\Delta \rho^8$</p>	<p>↓ 25 % LPV</p> <p>↓ 44 % Cmin LPV</p> <p>$\Delta \rho^9$</p>	<p>↓ 65 % Cmin NFV</p> <p>$\blacklozenge \rho^{10}$</p>	<p>↓ 62 % SQV</p> <p>$\Delta \rho^{11}$</p>	<p>↑ 19 % Cmin TPV</p> <p>NS</p>
Étravirine (ETV)	<p>↑ 30-50 % ETV</p> <p>↓ 38-47 % Cmin ATV</p> <p>\emptyset^{12}</p>	<p>↓ 30-37 % ETV</p> <p>↓ 49 % Cmin ETV</p> <p>NS¹³</p>	<p>↑ 69 % APV</p> <p>\emptyset^{14}</p>	<p>↑ 51 % ETV</p> <p>↓ 46 % IDV</p> <p>\emptyset^{15}</p>	<p>↑ 17 % ETV</p> <p>ρ^{16}</p>	<p>↓ possible NFV</p> <p>\emptyset^{17}</p>	<p>↓ 52 % SQV</p> <p>$\blacklozenge \rho^{18}$</p>	<p>↓ 76 % ETV</p> <p>\emptyset^{19}</p>
Névirapine (NVP)	<p>↓ 41 % Cmin ATV (avec rtv)</p> <p>↑ 25 % NVP</p> <p>ρ^{20}</p>	<p>↑ 47 % Cmin NVP</p> <p>ρ</p>	NS	<p>↓ 28 % IDV</p> <p>$\Delta \rho^{21}$</p>	<p>↓ 22 % LPV</p> <p>$\Delta \rho^{22}$</p>	<p>↓ 49 % NFV</p> <p>$\blacklozenge \rho$</p>	<p>↓ 27 % SQV</p> <p>$\Delta \rho^{23}$</p>	<p>↓ 0-20 % NVP</p> <p>NS? ρ^{24}</p>

Tableau A5-2. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)¹ (suite)

	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV/rtv)*	Fosampvénavir (FAPV/rtv)*	Indinavir (IDV) ρ	Lopinavir (LPV/rtv)*	Nelfinavir (NFV) ρ	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV/rtv)*
Rilpivirine (RPV)	↑ possible RPV ↓ possible ATV ◆	↑ 130 % RPV ↓ 11 % DRV ◆ ²⁵	↓ possible RPV ◆	↑ possible RPV ↓ possible IDV ◆	↑ 52 % RPV ◆ ²⁵	↑ possible RPV ↓ possible NFV ◆ ρ	↑ possible RPV ↓ possible SQV ◆	↓ possible RPV ◆

Symboles et abréviations utilisés : cf. [page 76](#).

* Dans toutes les interactions étudiées, le médicament est potentialisé par le ritonavir (rtv).

REMARQUES :

1. Pour les interactions médicamenteuses entre deux IP, consulter un pharmacien en téléphonant au Service spécialisé de consultation téléphonique sur le VIH/sida à l'intention des professionnels de la santé (Montréal : 514 849-5520 ; extérieur de Montréal : 1 800 363-4814) ou consulter les sites Web spécialisés en matière d'interactions médicamenteuses des antirétroviraux cités au début de la présente annexe.
2. Séparer la prise [didanosine une heure avant ou deux heures après l'inhibiteur de la protéase (IP)]. La didanosine doit être prise à jeun et l'IP, avec de la nourriture.
3. L'atazanavir doit idéalement être potentialisé par le ritonavir pour éviter une diminution de son efficacité. Posologie : atazanavir 300 mg DIE + ritonavir 100 mg DIE + ténofovir 300 mg DIE avec nourriture. Pour les patients ayant déjà présenté un échec virologique aux antirétroviraux, cette dose peut être insuffisante. La pharmacométrie clinique de l'atazanavir peut être envisagée. Une augmentation de la néphrotoxicité est possible avec la combinaison atazanavir et ténofovir. Un suivi étroit de la fonction rénale est recommandé.
4. Puisqu'il y a augmentation possible des concentrations de ténofovir, le risque de néphrotoxicité peut être plus élevé. Surveiller les signes de néphrotoxicité du ténofovir.
5. L'interaction peut mener à des concentrations sous-thérapeutiques de lopinavir chez un patient ayant déjà présenté un échec virologique aux IP. La pharmacométrie clinique du lopinavir est recommandée chez ces patients. Le risque de néphrotoxicité peut être plus élevé (un cas de syndrome de Fanconi a été rapporté). Surveiller les signes de néphrotoxicité au ténofovir. Un suivi étroit de la créatinine est recommandé.

Tableau A5-2. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)¹ (suite)

6. L'atazanavir doit être potentialisé avec le ritonavir pour éviter une diminution de son efficacité. La posologie recommandée pour les patients ayant ou non déjà eu un échec virologique aux antirétroviraux est : atazanavir 400 mg DIE + ritonavir 100 mg DIE + éfavirenz 600 mg DIE. La pharmacométrie clinique de l'atazanavir est recommandée.
7. Cette association peut être prise aux posologies suivantes :
 - éfavirenz 600 mg DIE + fosamprénavir 1 400 mg DIE + ritonavir 300 mg DIE ;
 - éfavirenz 600 mg DIE + fosamprénavir 700 mg BID + ritonavir 100 mg BID.La pharmacométrie clinique de l'éfavirenz et du fosamprénavir est recommandée.
8. L'association de l'indinavir non potentialisé et de l'éfavirenz n'est pas recommandée. La posologie habituelle d'indinavir/ritonavir, 800/100 mg BID, peut être insuffisante pour les patients ayant déjà présenté un échec virologique aux antirétroviraux. L'augmentation de la dose de ritonavir à 200 mg BID sera alors nécessaire. La pharmacométrie clinique de l'indinavir est recommandée.
9. Pour les patients n'ayant jamais eu d'échec virologique aux antirétroviraux, l'association lopinavir/ritonavir peut être utilisée en combinaison avec l'éfavirenz sans ajustement posologique. Pour ceux qui ont déjà eu un échec virologique aux antirétroviraux, la dose de lopinavir/ritonavir doit être augmentée à 500/125 mg BID s'ils prennent concomitamment de l'éfavirenz 600 mg DIE. La prise unique quotidienne de lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée avec l'éfavirenz. La pharmacométrie clinique du lopinavir est recommandée pour les patients ayant déjà eu un échec virologique aux antirétroviraux.
10. Cette combinaison doit être prescrite avec précaution ; il faut en évaluer les risques et les bénéfices. L'ajustement posologique est mal connu. La pharmacométrie clinique du nelfinavir est fortement recommandée.
11. Le saquinavir doit être potentialisé avec le ritonavir pour éviter une diminution de son efficacité. La dose adéquate n'est pas établie mais, si la combinaison devait être utilisée, elle devrait être la suivante : éfavirenz 600 mg DIE + saquinavir 1 000 mg BID + ritonavir 100 mg BID. La pharmacométrie clinique du saquinavir est recommandée.
12. En combinaison avec atazanavir/ritonavir, l'aire sous la courbe de l'étravirine est de 100 % supérieure à celle qui est rapportée dans les études de phase III (combinaison avec darunavir/ritonavir). Selon la monographie du fabricant, l'étravirine ne devrait pas être administrée avec l'atazanavir/ritonavir.
13. Dans les études de phase III, tous les patients recevaient du darunavir/ritonavir avec l'étravirine. L'efficacité et la tolérabilité de cette association ont été jugées adéquates. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.
14. Selon la monographie du fabricant, l'étravirine ne devrait pas être administrée avec le fosamprénavir, car cette combinaison entraîne une augmentation des concentrations d'amprénavir. La signification clinique de cette interaction est inconnue.
15. L'association étravirine/indinavir entraîne des concentrations plasmatiques d'étravirine 130 % supérieures aux concentrations obtenues dans les études de phase III (combinaison avec darunavir/ritonavir). L'étravirine ne devrait pas être prise avec l'indinavir.
16. En combinaison avec le lopinavir/ritonavir, l'aire sous la courbe de l'étravirine est de 85 % supérieure à celle qui est rapportée dans les études de phase III (combinaison avec darunavir/ritonavir). Le fabricant recommande d'utiliser la combinaison étravirine et lopinavir/ritonavir avec prudence. La pharmacométrie clinique de l'étravirine est recommandée.

Tableau A5-2. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)¹ (suite)

17. L'étravirine ne devrait pas être administrée avec un inhibiteur de la protéase non potentialisé, dont le nelfinavir.
18. Les concentrations de saquinavir peuvent être insuffisantes lorsqu'il est combiné avec l'étravirine. Le saquinavir devrait toujours être potentialisé par le ritonavir. L'effet sur les concentrations d'étravirine est mal connu. La pharmacométrie clinique du saquinavir est recommandée.
19. L'étravirine ne devrait pas être administrée avec le tipranavir/ritonavir.
20. La posologie de cette combinaison reste à déterminer. Les patients ayant déjà eu un échec virologique aux antirétroviraux peuvent avoir besoin de doses plus élevées d'atazanavir (atazanavir/ritonavir 400/100 mg DIE). La pharmacométrie clinique de l'atazanavir et de la névirapine est recommandée.
21. L'association de l'indinavir non potentialisé et de la névirapine n'est pas recommandée. La posologie habituelle d'indinavir/ritonavir, 800/100 mg BID, peut être insuffisante pour des patients ayant déjà eu un échec virologique aux antirétroviraux. Une augmentation de la dose de ritonavir à 200 mg BID peut être nécessaire. La pharmacométrie clinique de l'indinavir est recommandée.
22. Il ne semble pas nécessaire d'augmenter la dose de lopinavir/ritonavir pour les patients n'ayant jamais eu d'échec virologique antérieur aux antirétroviraux et qui prennent de la névirapine. Toutefois, pour ceux qui ont déjà eu un tel échec, il est recommandé d'augmenter la dose de lopinavir/ritonavir à 500/125 mg BID lorsque celui-ci est pris avec de la névirapine. La pharmacométrie clinique du lopinavir est recommandée.
23. Le saquinavir doit être potentialisé avec le ritonavir pour éviter une diminution de son efficacité. La dose adéquate n'est pas établie mais, si la combinaison devait être utilisée, elle devrait être la suivante : névirapine 200 mg BID + saquinavir 1 000 mg BID + ritonavir 100 mg BID. L'administration de névirapine 400 mg DIE semble influencer davantage la pharmacocinétique du saquinavir que celle de névirapine 200 mg BID. La pharmacométrie clinique du saquinavir est recommandée.
24. La signification clinique de cette interaction aux doses usuelles de tipranavir/ritonavir est inconnue. La dose adéquate n'est pas établie mais, si la combinaison devait être utilisée, elle devrait être la suivante : névirapine 200 mg BID + tipranavir 500 mg BID + ritonavir 200 mg BID. La pharmacométrie clinique de la névirapine est recommandée.
25. La signification clinique de cette interaction est inconnue. Le risque d'allongement de l'intervalle QTc peut être plus élevé pour le patient, en particulier si celui-ci présente d'autres facteurs de risque (désordres électrolytiques, prise d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc ou augmentant les concentrations de rilpivirine). Il est recommandé de surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'arythmies.

Tableau A5-3. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec les autres antirétroviraux

	Enfuvirtide (ENF)	Maraviroc (MVC)	Raltégravir (RAL)
Abacavir (ABC)			
Didanosine (ddI)			
Emtricitabine (FTC)		NS	
Lamivudine (3TC)		NS	NS
Stavudine (d4T)			
Ténofovir (TDF)		NS	↑ 49 % RAL NS ¹
Zidovudine (ZDV)		NS	
Éfavirenz (EFV)	NS ²	↓ 42-51 % MVC $\Delta \rho^3$	↓ 36 % RAL NS? ρ^4
Étravirine (ETV)	NS	↓ 53 % MVC $\Delta \rho^3$	NS
Névirapine (NVP)	NS ²	NS ⁵	NS? ρ^6
Rilpivirine (RPV)		↓ possible MVC NS? ρ	↑ 9 % RAL ↑ 12 % RPV NS

Tableau A5-3. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec les autres antirétroviraux (suite)

	Enfuvirtide (ENF)	Maraviroc (MVC)	Raltégravir (RAL)
Atazanavir (ATV)		↑ 257-388 % MVC (ATV vs ATV/rtv) $\Delta \rho^7$	↑ 41-72 % RAL (ATV/rtv vs ATV) NS ⁸
Darunavir [DRV/ritonavir (rtv)]		↑ 305 % MVC $\Delta \rho^7$	NS?
Fosampvénavir (FAPV/rtv)	NS ²	↓ 66 % à ↑ 249 % MVC ↓ 21-35 % APV $\Delta \rho^9$	
Indinavir (IDV) ρ		↑ possible MVC $\Delta \rho^7$	↑ possible RAL NS? ¹⁰
Lopinavir (LPV/rtv)	NS	↑ 165-295 % MVC $\Delta \rho^7$	NS
Nelfinavir (NFV) ρ	NS ²	↑ possible MVC $\Delta \rho^7$	↓ possible RAL NS? ρ^{11}
Saquinavir (SQV/rtv)	NS	↑ 730-877 % MVC $\Delta \rho^7$	
Tipranavir (TPV/rtv)	↑ 0-50 % TPV NS? ¹²	NS ⁵	↓ 24 % RAL NS ¹³

Tableau A5-3. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec les autres antirétroviraux (suite)

	Enfuvirtide (ENF)	Maraviroc (MVC)	Raltégravir (RAL)
Enfuvirtide (ENF)			
Maraviroc (MVC)			↓ 37 % RAL ↓ 14 % MVC NS? p^{14}

Symboles et abréviations utilisés : cf. [page 76](#).

REMARQUES :

1. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Dans une étude, on a constaté une élévation des concentrations de raltégravir quand le patient prend aussi du ténofovir sans que celle-ci soit associée à une augmentation des effets indésirables.
2. L'enfuvirtide est lié à 92 % aux protéines plasmatiques. Selon la monographie de Fuzeon^{MD}, l'éfavirenz, la névirapine, l'amprénavir et le nelfinavir ne déplacent pas l'enfuvirtide de ses liaisons aux protéines plasmatiques. De plus, l'enfuvirtide ne déplace pas l'éfavirenz et l'amprénavir de leurs liaisons aux protéines plasmatiques. Dans une étude *in vivo*, l'enfuvirtide s'est révélé sans effet sur la voie métabolique des CYP3A4, des CYP2D6 et de la N-acétyltransférase.
3. Selon la monographie de Celsenti^{MD}, la dose de maraviroc recommandée avec un inducteur des CYP3A4 ou de la glycoprotéine-p (sans inhibiteur des CYP3A4) est de 600 mg BID. La pharmacométrie clinique du maraviroc est recommandée.
4. La signification clinique de cette interaction est inconnue. Selon la monographie d'Isentress^{MD}, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Néanmoins, il faut utiliser cette combinaison avec précaution et surveiller la réponse virologique du patient de près. La pharmacométrie clinique du raltégravir est conseillée.
5. Selon la monographie de Celsenti^{MD}, la dose de maraviroc recommandée quand le patient prend aussi de la névirapine ou du tipranavir/ritonavir est de 300 mg BID.
6. Selon la monographie d'Isentress^{MD}, les inducteurs modérés de l'UGT1A1, tels que la névirapine, peuvent être pris avec le raltégravir sans ajustement posologique. Toutefois, il faut utiliser cette combinaison avec précaution et surveiller la réponse virologique du patient de près. La pharmacométrie clinique du raltégravir est conseillée.
7. Selon la monographie de Celsenti^{MD}, la dose de maraviroc recommandée avec un inhibiteur des CYP3A4 ou de la glycoprotéine-p (avec ou sans inducteur des CYP3A4) est de 150 mg BID. La pharmacométrie clinique du maraviroc est conseillée.

**Tableau A5-3. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec les autres antirétroviraux
(suite)**

8. L'atazanavir est un inhibiteur de l'UGT1A1, alors que le ritonavir est un inducteur de l'UGT1A1. Malgré l'augmentation des concentrations de raltégravir, la combinaison avec l'atazanavir 400 mg DIE ou l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg DIE était bien tolérée dans les études menées par le fabricant. Selon la monographie, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
9. Les données sur l'interaction entre le fosamprénavir/ritonavir et le maraviroc sont contradictoires. La dose de maraviroc avec la prise de fosamprénavir/ritonavir 700/100 mg BID est controversée. Il est recommandé de commencer avec la dose standard de maraviroc 300 mg BID et de l'ajuster, au besoin, selon les résultats de pharmacométrie clinique. Avec la prise de fosamprénavir/ritonavir 1 400/200 mg DIE, l'interaction est non significative et la dose de maraviroc conseillée est alors de 300 mg BID. Dans tous les cas, la pharmacométrie clinique du maraviroc et du fosamprénavir est fortement conseillée.
10. L'indinavir est un puissant inhibiteur de l'UGT1A1 et peut augmenter les concentrations plasmatiques de raltégravir. La signification clinique de cette interaction est inconnue.
11. Le nelfinavir est un inducteur des UGT. Cette combinaison médicamenteuse n'a pas été étudiée. La signification clinique de cette interaction potentielle est inconnue. Il est recommandé d'utiliser cette combinaison avec précaution et de surveiller la réponse virologique du patient de près. La pharmacométrie clinique du raltégravir est conseillée.
12. Les données relatives à l'interaction entre l'enfuvirtide et le tipranavir/ritonavir sont contradictoires. Le mécanisme et la signification clinique de cette interaction sont mal connus.
13. Dans les études cliniques, cette diminution des concentrations de raltégravir n'est pas associée à une diminution de l'efficacité de celui-ci.
14. La signification clinique de cette interaction est inconnue. Il est recommandé d'utiliser cette combinaison avec précaution et de surveiller la réponse virologique du patient de près. La pharmacométrie clinique du raltégravir et du maraviroc est conseillée.

Tableau A5-4. Interactions des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec d'autres médicaments

	Abacavir (ABC)	Didanosine (ddI)	Emtricitabine (FTC) ou lamivudine (3TC)	Stavudine (d4T)	Ténofovir (TDF)	Zidovudine (ZDV)
Acide valproïque						↑ 80 % ZDV ◆ ¹
Alcool	↑ 41 % ABC NS	↑ risque de pancréatite ◆		↑ risque de pancréatite ◆		
Allopurinol		↑ 122 % ddI Δ ²				
Atovaquone						↑ 31 % ZDV NS? ¹
Clarithromycine						↓ 0-25 % ZDV NS? ³
Doxorubicine				◆ ⁴		◆ ⁴
Fluconazole						↑ 74 % ZDV ◆ ⁵
Ganciclovir Valganciclovir		↑ 50-111 % ddI Δ ◆ ⁶			↑ possible de néphrotoxicité ◆ ⁷	↑ toxicité hématologique ◆ ⁸

Tableau A5-4. Interactions des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec d'autres médicaments (suite)

	Abacavir (ABC)	Didanosine (ddI)	Emtricitabine (FTC) ou lamivudine (3TC)	Stavudine (d4T)	Ténofovir (TDF)	Zidovudine (ZDV)
Inhibiteurs de la protéase anti-VHC Bocéprévir Télaprévir		∅ ou ↔ ⁹			↑ 5 % TDF avec bocéprévir ↑ 30 % TDF avec télaprévir ◆ ¹⁰	↑ possible toxicité hématologique ◆ ⁸
Médicaments hématotoxiques						↑ toxicité hématologique ◆ ⁸
Médicaments néphrotoxiques					↑ risque de néphrotoxicité ◆ ⁷	
Médicaments pouvant provoquer des neuropathies périphériques		↑ risque de neuropathie périphérique ◆ ¹¹		↑ risque de neuropathie périphérique ◆ ¹¹		
Médicaments pouvant provoquer une pancréatite		↑ risque de pancréatite ◆ ¹²	↑ risque de pancréatite ◆ ¹²	↑ risque de pancréatite ◆ ¹²		

Tableau A5-4. Interactions des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec d'autres médicaments (suite)

	Abacavir (ABC)	Didanosine (ddI)	Emtricitabine (FTC) ou lamivudine (3TC)	Stavudine (d4T)	Ténofovir (TDF)	Zidovudine (ZDV)
Méthadone	↑ 22 % CI méthadone NS? ¹³	↓ 0-57 % ddI ↓ 59 % méthadone NS? ♦ ¹⁴		↓ 25 % stavudine NS	NS	↑ 29-43 % ZDV ♦ ¹⁵
Probénécide					↑ possible néphrotoxicité	↑ 80 % ZDV ♦ ¹
Ribavirine	♦ ¹⁶	↑ toxicité mitochondriale ∅ ¹⁷	NS? ♦ ¹⁸	NS? ♦ ^{18,19}		↑ toxicité hématologique ♦ ^{8,18}
Rifabutine		NS				NS
Rifampicine					NS	↓ 47 % ZDV ♦ Δ ²⁰

Symboles et abréviations utilisés : cf. [page 76](#).

REMARQUES :

1. Surveiller les signes et les symptômes de toxicité hématologique de la zidovudine.
2. Signification clinique inconnue. Surveiller les signes et les symptômes de toxicité de la didanosine. Une diminution de 50 % de la dose de didanosine peut être nécessaire.
3. Signification clinique inconnue. Aucun ajustement de dose n'est recommandé. Surveiller l'efficacité clinique de la zidovudine.
4. Selon des études *in vitro*, la doxorubicine pourrait inhiber l'activation de la stavudine et de la zidovudine. Surveiller l'efficacité virologique et immunologique de la stavudine et de la zidovudine. Augmentation possible du risque d'hématotoxicité. Surveiller les signes et les symptômes de toxicité hématologique.

Tableau A5-4. Interactions des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec d'autres médicaments (suite)

5. Interaction constatée surtout avec des doses de fluconazole de plus de 400 mg DIE. Surveiller les signes et les symptômes de toxicité hématologique.
6. Une diminution de 50 % de la dose de didanosine peut s'avérer nécessaire. Paradoxalement, des cas de diminution des CD4+ ont été rapportés avec cette combinaison. Il faut évaluer les risques et les bénéfices. Envisager une solution de rechange. Si la combinaison est maintenue, surveiller étroitement les signes et les symptômes de toxicité mitochondriale (neuropathies périphériques, pancréatite, hyperlactatémie et acidose lactique) ainsi que la numération des CD4+.
7. Augmentation du risque de néphrotoxicité avec la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, acyclovir et valacyclovir à dose élevée, adéfovir, aminosides, amphotéricine B, cidofovir, cisplatine, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir, indinavir, interleukine II et pentamidine IV). Surveiller étroitement la fonction rénale.
8. Augmentation du risque de toxicité hématologique avec la prise concomitante de médicaments hématotoxiques (dapsons, antinéoplasiques, sulfaméthoxazole/triméthoprim, ganciclovir, valganciclovir, bocéprévir, télaprévir, linézolide, peginterféron alfa, ribavirine, primaquine, pyriméthamine, rifabutine, zidovudine). Éviter cette combinaison si possible ou surveiller étroitement la formule sanguine complète. Dans certains cas, une solution de rechange peut s'avérer nécessaire.
9. Les inhibiteurs de la protéase NS3/4A doivent toujours être donnés en association avec la ribavirine et le peginterféron alfa-2a ou -2b afin de prévenir l'apparition de résistances. Il faut éviter de combiner la didanosine et la ribavirine parce que le risque de toxicité mitochondriale est élevé. Si la didanosine est prescrite, elle doit être espacée de la prise du bocéprévir et du télaprévir d'au moins deux heures car la didanosine doit être prise à jeun et les inhibiteurs de la protéase NS3/4A, avec de la nourriture.
10. Le risque de néphrotoxicité peut être plus élevé avec la prise concomitante de télaprévir et de ténofovir. Surveiller les signes de néphrotoxicité au ténofovir. Surveiller étroitement la fonction rénale.
11. Augmentation du risque de neuropathies périphériques avec la prise concomitante de médicaments (stavudine, didanosine, isoniazide, primidone, sulfaméthoxazole/triméthoprim, nitrofurantoïne, thalidomide, cisplatine, éthionamide, vinblastine, vincristine, éthambutol et phénytoïne) ou quand le patient présente des conditions médicales causant également des neuropathies périphériques (diabète, éthylisme ou déficience en vitamine B). Surveiller étroitement l'apparition de neuropathies périphériques et envisager une solution de rechange. La diminution de la dose de didanosine et de stavudine peut être nécessaire.
12. Augmentation du risque de pancréatite avec la prise concomitante de médicaments (pentamidine IV, didanosine, lamivudine, stavudine, ribavirine, hydroxyurée, acide valproïque, sulfaméthoxazole/triméthoprim et isotrétinoïne) ou de substances (alcool et tabac), ou quand le patient présente des conditions médicales causant des pancréatites (hypertriglycéridémie). Surveiller les taux d'amylase et de lipase régulièrement.
13. Signification clinique inconnue. Surveiller les signes et les symptômes de sevrage à la méthadone à partir de dix à quatorze jours après l'introduction de l'abacavir et ajuster la dose de méthadone au besoin.
14. Les études ne démontrent aucun signe ni symptôme de sevrage à la méthadone. Signification clinique inconnue. Surveiller la réponse virologique et immunologique des antirétroviraux. Surveiller les signes et les symptômes de sevrage à la méthadone à partir de dix à quatorze jours après l'introduction de la didanosine et ajuster la dose de méthadone au besoin.

Tableau A5-4. Interactions des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec d'autres médicaments (suite)

15. Une augmentation de 43 % de l'aire sous la courbe de la zidovudine est constatée avec l'utilisation épisodique de la méthadone et de 29 % avec l'utilisation régulière de la méthadone. Surveiller les signes et les symptômes de toxicité hématologique de la zidovudine.
16. Dans une étude, l'utilisation concomitante d'abacavir et de peg-interféron/ribavirine était associée à une augmentation du risque de non-réponse au traitement de l'hépatite C (VHC). Cette association est controversée, car d'autres études ne démontrent aucune influence de l'abacavir sur la réponse à la thérapie anti-hépatite C. Signification clinique inconnue. Surveiller étroitement la réponse virologique contre le VHC.
17. Augmentation du risque de toxicité mitochondriale (acidose lactique pouvant être fatale, hyperlactatémie, neuropathie périphérique, pancréatite et stéatose hépatique). Éviter cette combinaison si possible.
18. Selon des études *in vitro*, la ribavirine pourrait inhiber l'activation de la lamivudine, de la stavudine et de la zidovudine. Signification clinique inconnue. Surveiller étroitement la réponse virologique et immunologique des antirétroviraux.
19. Des cas de décompensation hépatique ont été rapportés avec la prise concomitante de ribavirine et de stavudine. Envisager une solution de rechange à la stavudine si possible. Si ces médicaments sont pris ensemble, surveiller de près la fonction hépatique du patient.
20. Signification clinique inconnue. Surveiller étroitement la réponse virologique et immunologique de la zidovudine. Peut nécessiter une augmentation de la dose de zidovudine.

Tableau A5-5. Interactions des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) avec d'autres médicaments

	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)	Rilpivirine (RPV)
Analgésiques¹ Buprénorphine Fentanyl Méthadone	↓ 50 % buprénorphine ² ↓ possible fentanyl ↓ 60 % méthadone Δ♦ ³	↓ possible buprénorphine ↓ possible fentanyl NS avec méthadone Δ♦ ³	↓ possible buprénorphine ↓ possible fentanyl ↓ 40 % méthadone Δ♦ ³	↓ possible buprénorphine ↓ possible fentanyl ↓ 16 % méthadone Δ♦ ³
Antiacides, anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	NS avec antiacides et anti- H2	NS avec anti-H2 ↑ 41 % ETV avec oméprazole ⁴		↓ 76 % RPV avec famotidine 40 mg 2 h pré- RPV ↔♦ ⁵ ↓ 40 % RPV avec oméprazole IPP : ∅ ⁵
Antiarythmiques	↓ possible antiarythmiques ♦ ⁶	↓ possible antiarythmiques ♦ ⁶	↓ possible antiarythmiques ♦ ⁶	↓ possible antiarythmiques ♦ ⁶

Tableau A5-5. Interactions des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) avec d'autres médicaments (suite)

	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)	Rilpivirine (RPV)
Anticonvulsivants	Inducteurs du CYP3A4 :	Inducteurs du CYP3A4 :	Inducteurs du CYP3A4 :	Inducteurs du CYP3A4 : Ø
<u>Inducteurs du CYP3A4</u>	↓ possible EFV	↓ possible ETV	↓ possible NVP	↓ possible RPV
Carbamazépine	↑ possible phénobarbital, phénytoïne	↓ possible carbamazépine, felbamate, clobazam, clonazépam, éthosuximide	↓ possible carbamazépine, felbamate, clobazam, clonazépam, éthosuximide	↓ possible carbamazépine, felbamate, clobazam, clonazépam, éthosuximide, phénobarbital, primidone
Felbamate				
Oxcarbazépine	↓ possible carbamazépine, felbamate, clobazam, clonazépam, éthosuximide	◆ ρ ⁷	◆ ρ ⁷	
Phénobarbital				◆ ⁷
Phénytoïne Primidone				
<u>Autres</u>				
Acide valproïque	◆ ρ ⁷			
Clobazam Clonazépam				
Éthosuximide				
Lamotrigine				
Antidépresseurs	↓ ou ↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4	↓ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4	↓ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4	↓ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4
	↓ 55 % bupropion	NS avec paroxétine	↑ possible bupropion	↓ possible bupropion et moclobémide
	↓ 39 % sertraline	Δ ⁸	Δ ⁸	Δ ⁸
	Δ ⁸			

Tableau A5-5. Interactions des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) avec d'autres médicaments (suite)

	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)	Rilpivirine (RPV)
Antifongiques⁹	↓ 20-40 % caspofongine Δ ¹⁰	↓ possible caspofongine	↓ 20-40 % caspofongine Δ ¹⁰	↓ possible caspofongine ♦
Anidulafungine	NS avec fluconazole	↑ 86 % ETV avec fluconazole ♦ ¹²	↑ 95-110 % NVP avec fluconazole ♦ ρ	↑ possible RPV avec fluconazole et itraconazole
Caspofongine				
Fluconazole				
Itraconazole	↓ 39 % itraconazole ♦	↑ possible ETV avec itraconazole	↓ 61 % itraconazole ♦	↓ possible itraconazole ♦
Kétoconazole		↓ possible itraconazole ♦		
Micafungine	↓ possible kétoconazole ♦	↑ possible ETV avec kétoconazole	↓ 72 % kétoconazole ♦	↑ 49 % RPV avec kétoconazole ♦
Posaconazole		↓ possible kétoconazole ♦		↓ 24 % kétoconazole
Voriconazole	↓ possible micafungine ♦	↓ possible micafungine ♦	↓ possible micafungine ♦	↓ possible micafungine ♦
	↑ possible EFV avec posaconazole ρ	↑ possible ETV avec posaconazole	↑ possible NVP avec posaconazole ρ	↑ possible RPV avec posaconazole
	↓ 50 % posaconazole ♦	↓ possible posaconazole ♦	↓ possible posaconazole ♦	↓ possible posaconazole ♦

Tableau A5-5. Interactions des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) avec d'autres médicaments (suite)

	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)	Rilpivirine (RPV)
	<p>↑ 44 % EFV avec voriconazole ρ</p> <p>↓ 77 % voriconazole Δ¹¹</p>	<p>↑ 36 % ETV avec voriconazole</p> <p>↑ possible voriconazole \blacklozenge¹³</p>	<p>↑ possible NVP avec voriconazole ρ</p> <p>↓ possible voriconazole \blacklozenge¹⁴</p>	<p>↑ possible RPV avec voriconazole</p> <p>↓ possible voriconazole \blacklozenge¹⁴</p>
Benzodiazépines (BZD) et somnifères	<p>↓ possible BZD et autres somnifères¹⁵</p> <p>↑ possible diazépam¹⁵</p>	<p>↓ possible BZD et autres somnifères¹⁵</p> <p>↑ possible diazépam¹⁵</p>	<p>↓ possible BZD et autres somnifères¹⁵</p>	<p>↓ possible BZD et autres somnifères¹⁵</p> <p>↓ possible diazépam¹⁵</p>
Bêta-bloquants	<p>↑ possible carvedilol</p> <p>↓ possible bisoprolol</p> <p>Δ</p>	<p>↑ possible carvedilol</p> <p>↓ possible bisoprolol</p> <p>Δ</p>	<p>↓ possible bisoprolol</p> <p>Δ</p>	<p>↓ possible bisoprolol</p> <p>Δ</p>
Bloqueurs des canaux calciques (BCC) Amlodipine Diltiazem Féلودipine Isradipine Nicardipine Nifédipine Nimodipine Nisoldipine Vérapamil	<p>↓ 69 % diltiazem</p> <p>↓ possible des autres BCC</p> <p>Δ</p>	<p>↓ possible BCC</p> <p>Δ</p>	<p>↓ possible BCC</p> <p>Δ</p>	<p>↓ possible BCC</p> <p>Δ</p>

Tableau A5-5. Interactions des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) avec d'autres médicaments (suite)

	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)	Rilpivirine (RPV)
Clopidogrel	↑ possible du métabolite actif du clopidogrel NS?	↓ ou ↑ possible du métabolite actif du clopidogrel ◆ ¹⁶	↑ possible du métabolite actif du clopidogrel NS?	↑ possible du métabolite actif du clopidogrel NS?
Contraceptifs oraux	↑ 37 % éthinyloestradiol	↑ 22 % éthinyloestradiol ↓ 5 % noréthindrone	↓ 19-29 % éthinyloestradiol ↓ 18 % noréthindrone ◆ ¹⁷	↑ 14 % éthinyloestradiol ↓ 11 % noréthindrone NS
Corticostéroïdes	↓ possible corticostéroïdes ↓ possible EFV	↓ possible corticostéroïdes ↓ possible ETV	↓ possible corticostéroïdes ↓ possible NVP	↓ possible corticostéroïdes ↓ possible RPV dexaméthasone ∅
Dérivés de l'ergotamine	↓ ou ↑ possible dérivés de l'ergotamine ∅ ^{18, 19}	↓ possible dérivés de l'ergotamine ◆ ¹⁹	↓ possible dérivés de l'ergotamine ◆ ¹⁹	↓ possible dérivés de l'ergotamine ◆ ¹⁹

Tableau A5-5. Interactions des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) avec d'autres médicaments (suite)

	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)	Rilpivirine (RPV)
Hypolipémiants	<p>↓ 43 % atorvastatine</p> <p>↓ 58 % simvastatine</p> <p>↓ 44 % pravastatine</p> <p>↑ possible fluvastatine</p> <p>Δ²⁰</p>	<p>↓ 37% atorvastatine</p> <p>↓ possible des autres inhibiteurs HMGC_o-A-réductase</p> <p>↑ possible fluvastatine</p> <p>Δ²⁰</p>	<p>↓ possible inhibiteurs HMGC_o-A-réductase</p> <p>Δ²⁰</p>	<p>↓ possible inhibiteurs HMGC_o-A-réductase</p> <p>atorvastatine NS</p> <p>Δ²⁰</p>
Immuno-suppresseurs	<p>↓ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus</p> <p>◆²¹</p> <p>↑ possible EFV avec cyclosporine</p> <p>NS? ρ</p>	<p>↓ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus</p> <p>◆²¹</p> <p>↑ possible ETV avec cyclosporine</p> <p>NS?</p>	<p>↓ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus</p> <p>◆²¹</p> <p>↑ possible NVP avec cyclosporine NS? ρ</p> <p>↑ 13 % NVP avec mofétil-mycophénolate NS</p>	<p>↓ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus</p> <p>◆²¹</p> <p>↑ possible RPV avec cyclosporine NS?</p>
Inhibiteurs de phosphodiesterase 5 (IPDE5)	<p>↓ possible IPDE5</p> <p>Δ²²</p>	<p>↓ 57 % sildénafil</p> <p>↓ possible des autres IPDE5</p> <p>Δ²²</p>	<p>↓ possible IPDE5</p> <p>Δ²²</p>	<p>sildénafil</p> <p>NS</p> <p>↓ possible des autres IPDE5</p> <p>Δ²²</p>
<p>Sildénafil (Viagra^{MD})</p> <p>Sildénafil (Revatio^{MD})</p> <p>Tadalafil (Cialis^{MD})</p> <p>Tadalafil (Adcirca^{MD})</p> <p>Vardénafil (Levitra^{MD})</p>				

Tableau A5-5. Interactions des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) avec d'autres médicaments (suite)

	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)	Rilpivirine (RPV)
Inhibiteurs de la protéase anti-VHC				
Bocéprévir	↓ 19 %	↑ 10 %	↓ possible	↓ possible
Télaprévir	bocéprévir ↓ 26 % télaprévir	bocéprévir ↓ 16 % télaprévir	bocéprévir et télaprévir ↑ ou ↓ possible	bocéprévir ↓ 8 % télaprévir
	↑ 20 % EFV avec bocéprévir	↓ 23 % ETV avec bocéprévir	NVP avec bocéprévir et télaprévir	↑ ou ↓ possible RPV avec bocéprévir
	↓ 7 % EFV avec télaprévir	↓ 6 % ETV avec télaprévir	◆ ρ^{23}	↑ 79 % RPV avec télaprévir
	◆ $\Delta \rho^{23}$	◆ ρ^{23}		◆ ^{23,24}
Macrolides et kétolides				
	↑ possible EFV avec télithromycine et érythromycine	↑ 42 % ETV avec clarithromycine	↑ 26 % NVP avec clarithromycine	↑ possible RPV avec clarithromycine, télithromycine et érythromycine
	↓ 39 % clarithromycine	↑ possible ETV avec télithromycine et érythromycine	↑ possible NVP avec télithromycine et érythromycine	↓ possible clarithromycine
	↑ 34 % 14-OH- clarithromycine	↓ 39 % clarithromycine	↓ 29 % clarithromycine	↑ possible 14-OH- clarithromycine
	◆ ²⁵	↑ 21 % 14-OH- clarithromycine	↑ 27 % 14-OH- clarithromycine	◆ ²⁵
		◆ ²⁵	◆ ²⁵	

Tableau A5-5. Interactions des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) avec d'autres médicaments (suite)

	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)	Rilpivirine (RPV)
Neuroleptiques	↑ ou ↓ possible pimozide, quétiapine, aripiprazole, clozapine, ziprasidone ∅ avec pimozide ²⁶	↓ possible pimozide, quétiapine, aripiprazole, clozapine, ziprasidone ²⁶	↓ possible pimozide, quétiapine, aripiprazole, clozapine, ziprasidone ²⁶	↓ possible pimozide, quétiapine, aripiprazole, clozapine, ziprasidone ²⁶
Rifabutine	↓ 38 % rifabutine Δ ²⁷	↓ 37 % ETV p ou ∅ ²⁸	NS	↓ 46 % RPV ∅
Rifampicine	↓ 26 % EFV Δ p ²⁹	↓ possible étravirine ∅	↓ 20-58 % NVP ∅	↓ 80 % RPV ∅
Rosiglitazone	NS	↑ possible rosiglitazone Δ	NS	
Warfarine	↑ ou ↓ possible warfarine ³⁰	↑ possible warfarine ³⁰	↓ possible warfarine ³⁰	

Symboles et abréviations utilisés : cf. [page 76](#).

REMARQUES :

1. Aucune interaction significative n'est soupçonnée entre les INNTI et la morphine, l'hydromorphone, la codéine, le tramadol, l'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
2. Malgré la diminution de la concentration plasmatique de buprénorphine, aucun symptôme de sevrage n'a été constaté dans une étude.
3. Surveiller les signes de sevrage aux opiacés à partir de dix à quatorze jours après l'introduction de l'antirétroviral et ajuster la dose de l'opiacé au besoin. Si une augmentation de la dose de méthadone est requise, il est recommandé de procéder par palier de 10 mg toutes les 48 à 72 heures.
4. L'interaction oméprazole et étravirine n'est probablement pas significative, mais elle pourrait le devenir s'il y a prise concomitante d'un autre médicament susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques d'étravirine. À prescrire avec prudence.

Tableau A5-5. Interactions des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) avec d'autres médicaments (suite)

5. En même temps qu'ils font diminuer l'acidité gastrique, ces agents peuvent faire diminuer l'absorption de la rilpivirine. Administrer la rilpivirine deux heures avant les antiacides (Maalox^{MD} ou Tums^{MD}). Les anti-H2 (cimétidine, famotidine, nizatidine et ranitidine) devraient être pris entre quatre et douze heures après la dose de rilpivirine. Les inhibiteurs de pompe à protons (esomeprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole et rabéprazole) sont contre-indiqués avec la rilpivirine.
6. Les INNTI peuvent réduire l'effet des antiarythmiques substrats du CYP3A4 (disopyramide, flécaïnide, amiodarone, quinidine, propafénone, mexilétine et lidocaïne). Surveiller l'efficacité clinique des antiarythmiques avec les INNTI autres que la delavirdine.
7. Avec la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, le felbamate, la primidone et l'oxcarbazépine, il y a risque de diminution de la surface sous la courbe des INNTI et risque de diminution de l'efficacité antirétrovirale. Les solutions de rechange sont l'acide valproïque, le clobazam, la gabapentine, le lacosamide, la lamotrigine, le lévétiracétam, la prégabaline, le topiramate et la vigabatrine. Dans certains cas, les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants peuvent également être modifiées. La pharmacométrie clinique ainsi que le suivi de l'efficacité et de l'innocuité des anticonvulsivants et des INNTI sont recommandés.
8. Antidépresseurs métabolisés par le CYP3A4 : amitriptyline, clomipramine, imipramine, nortriptyline, sertraline, trazodone et venlafaxine. Il est recommandé de commencer avec des doses plus faibles d'antidépresseurs, d'augmenter ces doses graduellement et de les ajuster selon la réponse du patient et l'apparition d'effets indésirables. Le citalopram, l'escitalopram et la mirtazapine provoqueraient moins cette interaction en raison de voies métaboliques multiples.
9. L'éfavirenz, la névirapine, l'étravirine et la rilpivirine peuvent diminuer les concentrations plasmatiques et l'efficacité des antifongiques métabolisés par le CYP3A4 : itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole et micafungine. Les solutions de rechange conseillées sont le fluconazole, l'amphotéricine B (désoxycholate ou formulations lipidiques), l'anidulafungine et la caspofongine. L'itraconazole et le kétoconazole sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des INNTI. À prescrire avec prudence et suivre étroitement la fonction hépatique.
10. L'utilisation d'une dose quotidienne de 70 mg de caspofongine est conseillée.
11. Augmenter la dose de voriconazole à 400 mg BID. Faire la pharmacométrie clinique de l'éfavirenz et du voriconazole, et ajuster les doses au besoin. Suivre de près l'efficacité du voriconazole.
12. L'interaction fluconazole (≥ 200 mg DIE) et étravirine peut être significative, surtout s'il y a prise concomitante d'un autre médicament susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques d'étravirine. À prescrire avec prudence.
13. La signification clinique de l'interaction entre voriconazole et étravirine est inconnue. L'interaction peut devenir significative s'il y a prise concomitante d'un autre médicament susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques d'étravirine. À prescrire avec prudence et suivre la fonction hépatique de près. La pharmacométrie clinique du voriconazole est conseillée.
14. La pharmacométrie clinique du voriconazole est conseillée. Suivre de près l'efficacité de ce médicament.

Tableau A5-5. Interactions des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) avec d'autres médicaments (suite)

15. Un changement de la dose peut être nécessaire pour l'alprazolam, le chlordiazépoxide, le clonazépam, le clorazébate, le diazépam, l'estazolam, le flurazépam, la buspirone, le zolpidem, la zopiclone et le trazodone. Il est possible de recourir à une solution de rechange (benzodiazépines glucuronidées : lorazépam, oxazépam ou témazépam) qui ne demande pas de modification de la dose. Une dose unique de midazolam peut convenir dans le contexte d'une procédure médicale.
16. L'efficacité du clopidogrel peut se trouver diminuée avec la prise d'étravirine. Si possible, éviter de prescrire du clopidogrel ou le faire avec prudence. Surveiller les signes et les symptômes d'échec au traitement. Une augmentation de la dose de clopidogrel peut être nécessaire.
17. Diminution possible de l'efficacité des contraceptifs oraux. Une protection supplémentaire est requise. Le dépo-médroxyprogestérone (Dépo-Provera^{MD}) peut constituer une solution de rechange.
18. Les dérivés de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine et méthylergonovine) sont contre-indiqués avec l'éfavirenz en raison du risque de vasoconstriction prolongée.
19. Les solutions de rechange sont le sumatriptan, le rizatriptan ou le zolmitriptan. Le naratriptan est métabolisé par le CYP3A4. Une surveillance s'impose s'il est associé à un INNTI, car les concentrations et l'efficacité du naratriptan peuvent être réduites.
20. Des doses plus élevées d'hypolipémiants, avec une surveillance accrue des toxicités, peuvent être nécessaires pour atteindre les objectifs thérapeutiques.
21. Surveiller étroitement les concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs ainsi que leur efficacité et leur innocuité, et ajuster la posologie au besoin.
22. Utiliser les doses usuelles d'IPDE5. Il est possible que l'effet soit moindre ou d'une durée plus courte et que le patient ait besoin de doses plus fortes.
23. Les effets cliniques des interactions entre les inhibiteurs de la protéase (IP) anti-VHC (bocéprévir et télaprévir) et les INNTI sont inconnus. Une diminution de la réponse virologique des IP anti-VHC et des antirétroviraux est possible. La diminution de la concentration d'étravirine peut être significative soit si le patient prend d'autres médicaments pouvant faire diminuer ces concentrations (par exemple, du darunavir), soit si le VIH du patient présente des mutations conférant de la résistance à l'étravirine, soit si ces deux conditions coexistent. Il est recommandé de suivre de près la réponse virologique anti-VHC et anti-VIH, et de faire la pharmacométrie clinique des INNTI. La dose de télaprévir recommandée avec l'éfavirenz est de 1 125 mg toutes les huit heures, avec de la nourriture.
24. Selon le fabricant, une augmentation de l'aire sous la courbe et de la concentration minimale de rilpivirine d'une telle ampleur n'augmente pas de façon significative le risque d'allongement de l'intervalle QTc. Cependant, il est recommandé de suivre de près les signes et les symptômes d'arythmies chez les patients présentant de multiples facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc (prédisposition cardiaque, désordres électrolytiques, prise d'autres médicaments augmentant l'intervalle QTc) ou prenant d'autres médicaments pouvant augmenter les concentrations de rilpivirine.

Tableau A5-5. Interactions des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) avec d'autres médicaments (suite)

25. La portée clinique des changements constatés avec la clarithromycine et la 14-OH clarithromycine est inconnue. Cependant, il est possible que l'efficacité de la clarithromycine contre *Mycobacterium avium complexe* s'en trouve réduite. Il est recommandé de choisir une solution de rechange telle que l'azithromycine. L'efficacité de la clarithromycine contre les infections bactériennes à Gram négatif ne devrait pas être altérée. La prise concomitante de rilpivirine avec les macrolides, excluant l'azithromycine, pourrait augmenter le risque de prolongation de l'intervalle QT. À prescrire avec précaution.
26. Le pimozide est contre-indiqué avec l'éfavirenz en raison du risque de prolongation de l'intervalle QT s'il y a augmentation des concentrations de pimozide après une inhibition de son métabolisme.
27. Augmenter la dose de rifabutine à 450 mg DIE. Cette recommandation s'applique seulement aux régimes thérapeutiques qui ne comprennent aucun IP. La pharmacométrie clinique de la rifabutine est recommandée.
28. L'utilisation concomitante d'étravirine et de rifabutine est à éviter si le patient prend un autre inducteur du métabolisme de l'étravirine tel que le darunavir, le saquinavir ou le tipranavir.
29. En général, il est recommandé de commencer l'éfavirenz à 800 mg DIE et de faire un dosage plasmatique de l'éfavirenz après trois semaines. Un ajustement posologique à la baisse peut être nécessaire si la concentration d'éfavirenz est supérieure à 4 mg/L. Pour les patients de petits poids (< 60 kg), une dose de 600 mg DIE peut être suffisante.
30. Après l'introduction d'un INNTI, suivre étroitement le rapport normalisé international (RNI) ainsi que les signes et les symptômes de l'efficacité et de l'innocuité de la warfarine. Ajuster la dose de warfarine au besoin.

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments

	Atazanavir (ATV et ATV/rtv)	Darunavir (DRV/rtv)	Fosamprenavir (FPV/rtv)	Indinavir (IDV/rtv)	Lopinavir (LPV/rtv)
Analgésiques¹	↑ 67 % buprénorphine ²	↑ possible buprénorphine ²	↑ ou ↓ possible buprénorphine ²	↑ possible buprénorphine ²	↑ 15 % buprénorphine ²
Buprénorphine Codéine Fentanyl Hydromorphone Oxycodone Mépéridine Méthadone Morphine Tramadol	ATV/rtv : ↓ métabolite actif codéine et tramadol ³	↓ métabolite actif codéine et tramadol ³	↓ métabolite actif codéine et tramadol ³	↓ métabolite actif codéine et tramadol ³	↓ métabolite actif codéine et tramadol ³
	↑ possible fentanyl	↑ possible fentanyl ♦ ⁴	↓ ou ↑ possible fentanyl	↑ possible fentanyl	↑ possible fentanyl
	♦ ⁴		♦ ⁴	♦ ⁴	♦ ⁴
	ATV/rtv : ↓ possible morphine et hydromorphone	↓ possible morphine et hydromorphone	↓ possible morphine et hydromorphone	↓ possible morphine et hydromorphone	↓ possible morphine et hydromorphone
	ATV/rtv : ↑ possible oxycodone	↑ possible oxycodone	↑ possible oxycodone	↑ possible oxycodone	↑ possible oxycodone
	ATV/rtv : ↑ métabolite neurotoxique de la mépéridine	↑ métabolite neurotoxique de la mépéridine	↑ métabolite neurotoxique de la mépéridine	↑ métabolite neurotoxique de la mépéridine	↑ métabolite neurotoxique de la mépéridine
	♦ ⁵	♦ ⁵	♦ ⁵	♦ ⁵	♦ ⁵
	ATV et ATV/rtv : NS avec méthadone	↓ 16 % méthadone NS? ⁶	↓ 18 % R-méthadone et ↓ 42 % S-méthadone NS? ⁶	↓ possible méthadone NS? ⁶	↓ 26-53 % méthadone Δ ⁶

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Atazanavir (ATV et ATV/rtv)	Darunavir (DRV/rtv)	Fosamprenavir (FPV/rtv)	Indinavir (IDV/rtv)	Lopinavir (LPV/rtv)
Antiacides, anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	<p>↓ possible ATV avec antiacides</p> <p>↔⁷</p> <p>ATV : ↓ 41 % ATV avec famotidine</p> <p>Δ ↔ ρ⁸</p> <p>ATV/rtv : avec famotidine, ↓18 % et ↓ 28 % Cmin ATV vs ATV/rtv</p> <p>ρ⁹</p> <p>ATV : ↓ 94 % ATV avec oméprazole 40 mg DIE</p> <p>∅</p> <p>ATV/rtv : ↓ 76 % ATV avec oméprazole 40 mg DIE</p> <p>∅</p> <p>ATV/rtv : ↓ 27 % ATV avec oméprazole 20 mg DIE</p> <p>♦ ρ⁹</p>	<p>NS avec ranitidine</p> <p>NS avec oméprazole</p>	<p>NS avec antiacides</p> <p>↓ 30 % APV avec ranitidine</p> <p>♦ ρ</p> <p>NS avec ésoméprazole</p>	<p>↓ possible IDV avec antiacides</p> <p>↔⁷</p> <p>↓ possible IDV avec anti-H2</p> <p>↔ ρ¹⁰</p> <p>↓ 47 % IDV avec oméprazole 40 mg DIE vs IDV sans ritonavir</p> <p>♦ ρ¹¹</p>	<p>NS avec ranitidine</p> <p>↓ 8 % LPV avec oméprazole 40 mg DIE</p> <p>NS</p>

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Atazanavir (ATV et ATV/rtv)	Darunavir (DRV/rtv)	Fosamprenavir (FPV/rtv)	Indinavir (IDV/rtv)	Lopinavir (LPV/rtv)
Antiarythmiques et digoxine	↑ possible antiarythmiques et digoxine ◆ ¹²	↑ possible anti-arythmiques et digoxine ◆ ¹²	↑ possible antiarythmiques et digoxine ◆ ¹²	↑ possible antiarythmiques et digoxine ◆ ¹²	↑ possible antiarythmiques et digoxine ◆ ¹²
Anticonvulsivants	Inducteurs du CYP3A4 :	Inducteurs du CYP3A4 :	Inducteurs du CYP3A4 :	Inducteurs du CYP3A4 :	Inducteurs du CYP3A4 :
<u>Inducteurs du CYP3A4</u>	↓ possible ATV	↓ possible DRV	↓ possible APV	↓ possible IDV	↓ possible LPV
Carbamazépine Felbamate Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone	↑ possible carbamazépine, felbamate	↑ 45 % carbamazépine ↑ possible felbamate	↑ ou ↓ possible carbamazépine, felbamate	↑ possible carbamazépine, felbamate	↑ possible carbamazépine, felbamate
	↓ possible phénobarbital, phénytoïne	↓ possible phénobarbital, phénytoïne	↓ possible phénobarbital	↓ possible phénobarbital, phénytoïne	↓ possible phénobarbital
	◆ ρ ¹³	◆ ρ ¹³	↓ 22 % phénytoïne ◆ ρ ¹³	◆ ρ ¹³	◆ ρ ¹³
<u>Autres</u>					↓ 33 % LPV/rtv avec phénytoïne ↓ 31 % phénytoïne
Acide valproïque Clobazam Clonazépam Éthosuximide Lamotrigine	ATV/rtv : ↓ possible acide valproïque, ↓ 32 % lamotrigine	↓ possible acide valproïque, lamotrigine	↓ possible acide valproïque, lamotrigine	↓ possible acide valproïque, lamotrigine	◆ Δ ρ ¹⁴ ↓ possible acide valproïque ↓ 56 % Cmin lamotrigine
	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Atazanavir (ATV et ATV/rtv)	Darunavir (DRV/rtv)	Fosamprenavir (FPV/rtv)	Indinavir (IDV/rtv)	Lopinavir (LPV/rtv)
	↑ possible clobazam, clonazépam, éthosuximide Δ	↑ possible clobazam, clonazépam, éthosuximide Δ	↑ ou ↓ possible clobazam, clonazépam, éthosuximide Δ	↑ possible clobazam, clonazépam, éthosuximide Δ	↑ possible clobazam, clonazépam, éthosuximide Δ
Antidépresseurs	↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6 Δ ¹⁵	↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6 Δ ¹⁵ ↓ 39 % paroxétine Δ ↓ 49 % sertraline Δ	↑ ou ↓ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6 Δ ¹⁵ ↓ 55 % paroxétine Δ	↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6 Δ ¹⁵	↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6 Δ ¹⁵ ↓ 57 % bupropion Δ

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Atazanavir (ATV et ATV/rtv)	Darunavir (DRV/rtv)	Fosamprenavir (FPV/rtv)	Indinavir (IDV/rtv)	Lopinavir (LPV/rtv)
Antifongiques¹⁶	ATV/rtv : NS avec fluconazole			NS avec fluconazole	NS avec fluconazole
Anidulafungine Caspofongine Fluconazole Itraconazole Kétoconazole Micafungine Posaconazole Voriconazole	↑ possible ATV avec itraconazole ρ ↑ possible itraconazole ¹⁷ NS ATV avec kétoconazole ↑ possible kétoconazole ¹⁷ ↑ possible micafungine ◆ ¹⁶ ↑ possible ATV avec posaconazole ρ ↑ possible posaconazole ◆ ¹⁶ ↑ possible ATV avec voriconazole ρ	↑ possible DRV avec itraconazole ↑ possible itraconazole ¹⁷ ↑ 42 % DRV avec kétoconazole ↑ 212 % kétoconazole ◆ ¹⁷ ↑ possible micafungine ◆ ¹⁶ ↑ possible DRV avec posaconazole ↑ possible posaconazole ◆ ¹⁶ ↑ possible DRV avec voriconazole	↑ ou ↓ possible itraconazole ¹⁷ NS APV avec kétoconazole ↑ 169 % kétoconazole ◆ ¹⁷ ↑ ou ↓ possible micafungine ◆ ¹⁶ ↑ possible APV avec posaconazole ↑ ou ↓ possible posaconazole ◆ ¹⁶ ↑ possible APV avec voriconazole	NS IDV avec itraconazole ↑ possible itraconazole ¹⁷ ↑ 49 % IDV avec kétoconazole ρ ↑ 62 % kétoconazole ◆ ¹⁷ ↑ possible micafungine ◆ ¹⁶ ↑ possible IDV avec posaconazole ρ ↑ possible posaconazole ◆ ¹⁶ ↑ possible IDV avec voriconazole ρ	↑ 100 % itraconazole ◆ ¹⁷ NS LPV avec kétoconazole ↑ 204 % kétoconazole ◆ ¹⁷ ↑ possible micafungine ◆ ¹⁶ ↑ possible LPV avec posaconazole ρ ↑ possible posaconazole ◆ ¹⁶ ↑ possible LPV avec voriconazole ρ

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Atazanavir (ATV et ATV/rtv)	Darunavir (DRV/rtv)	Fosamprenavir (FPV/rtv)	Indinavir (IDV/rtv)	Lopinavir (LPV/rtv)
	ATV : ↑ possible voriconazole ATV/rtv : ↓ possible voriconazole ◆ Δ ¹⁸	↓ possible voriconazole ◆ Δ ¹⁸	↓ possible voriconazole ◆ Δ ¹⁸	↓ possible voriconazole ◆ Δ ¹⁸	↓ possible voriconazole ◆ Δ ¹⁸
Benzodiazépines (BZD) et somnifères	↑ possible BZD ou autres somnifères métabolisés par CYP3A4 ATV/rtv : ↓ possible BZD conjuguées et métabolisées par CYP2C19 Δ ¹⁹ midazolam et triazolam ∅	↑ possible BZD ou autres somnifères métabolisés par CYP3A4 ↓ possible BZD conjuguées et métabolisées par CYP2C19 Δ ¹⁹ midazolam et triazolam ∅	↑ ou ↓ possible BZD ou autres somnifères métabolisés par CYP3A4 ↓ possible BZD conjuguées et métabolisées par CYP2C19 Δ ¹⁹ midazolam et triazolam ∅	↑ possible BZD ou autres somnifères métabolisés par CYP3A4 ↓ possible BZD conjuguées et métabolisées par CYP2C19 Δ ¹⁹ midazolam et triazolam ∅	↑ possible BZD ou autres somnifères métabolisés par CYP3A4 ↓ possible BZD conjuguées et métabolisées par CYP2C19 Δ ¹⁹ midazolam et triazolam ∅

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Atazanavir (ATV et ATV/rtv)	Darunavir (DRV/rtv)	Fosamprenavir (FPV/rtv)	Indinavir (IDV/rtv)	Lopinavir (LPV/rtv)
Bêta-bloquants	<p>ATV : ↑ possible bisoprolol, carvedilol</p> <p>ATV/rtv : ↑ possible bêta-bloquants métabolisés par CYP2D6</p> <p>ATV/rtv : ↑ ou ↓ possible labétolol et propranolol</p> <p>Δ²⁰</p>	<p>↑ possible bêta-bloquants métabolisés par CYP2D6</p> <p>↑ ou ↓ possible labétolol et propranolol</p> <p>Δ²⁰</p>	<p>↑ possible bêta-bloquants métabolisés par CYP2D6</p> <p>↑ ou ↓ possible bisoprolol, carvedilol, labétolol et propranolol</p> <p>Δ²⁰</p>	<p>↑ possible bêta-bloquants métabolisés par CYP2D6</p> <p>↑ ou ↓ possible labétolol et propranolol</p> <p>Δ²⁰</p>	<p>↑ possible bêta-bloquants métabolisés par CYP2D6</p> <p>↑ ou ↓ possible labétolol et propranolol</p> <p>Δ²⁰</p>
Bloqueurs des canaux calciques (BCC) Amlodipine Diltiazem Féلودipine Isradipine Nicardipine Nifédipine Nimodipine Nisoldipine Vérapamil	<p>↑ 125 % diltiazem</p> <p>↑ possible des autres BCC</p> <p>Δ²¹</p>	<p>↑ possible BCC</p> <p>Δ²¹</p>	<p>↑ ou ↓ possible BCC</p> <p>Δ²¹</p>	<p>↑ 90 % amlodipine</p> <p>↑ 43 % diltiazem</p> <p>↑ possible des autres BCC</p> <p>Δ²¹</p>	<p>↑ possible BCC</p> <p>Δ²¹</p>

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Atazanavir (ATV et ATV/rtv)	Darunavir (DRV/rtv)	Fosamprenavir (FPV/rtv)	Indinavir (IDV/rtv)	Lopinavir (LPV/rtv)
Clopidogrel	<p>ATV : ↓ possible du métabolite actif du clopidogrel</p> <p>ATV/rtv : ↑ou ↓ possible du métabolite actif du clopidogrel</p> <p>◆²²</p>	<p>↑ou ↓ possible du métabolite actif du clopidogrel</p> <p>◆²²</p>	<p>↑ou ↓ possible du métabolite actif du clopidogrel</p> <p>◆²²</p>	<p>↑ou ↓ possible du métabolite actif du clopidogrel</p> <p>◆²²</p>	<p>↑ou ↓ possible du métabolite actif du clopidogrel</p> <p>◆²²</p>
Contraceptifs oraux	<p>↑ 48 % éthinyloestradiol</p> <p>↑ 110 % noréthindrone</p> <p>◆²³</p>	<p>↓ 44 % éthinyloestradiol</p> <p>↓ 14 % noréthindrone</p> <p>◆²⁴</p>	<p>↓ 37 % éthinyloestradiol</p> <p>↓ 37 % noréthindrone</p> <p>◆^{24,25}</p>	<p>↑ 22 % éthinyloestradiol</p> <p>↑ 26 % noréthindrone</p> <p>NS</p>	<p>↓ 42 % éthinyloestradiol</p> <p>↓ 17 % noréthindrone</p> <p>◆²⁴</p>

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Atazanavir (ATV et ATV/rtv)	Darunavir (DRV/rtv)	Fosamprenavir (FPV/rtv)	Indinavir (IDV/rtv)	Lopinavir (LPV/rtv)
Corticostéroïdes	<p>↑ possible corticostéroïdes</p> <p>↓ possible ATV</p> <p>Δ²⁶</p>	<p>↑ possible corticostéroïdes</p> <p>↓ possible DRV</p> <p>Δ²⁶</p>	<p>↑ ou ↓ possible corticostéroïdes</p> <p>↓ possible APV</p> <p>Δ²⁶</p>	<p>↑ possible corticostéroïdes</p> <p>↓ possible IDV</p> <p>Δ²⁶</p>	<p>↑ possible corticostéroïdes</p> <p>↓ possible LPV</p> <p>Δ²⁶</p>
Dérivés de l'ergotamine	<p>↑ dérivés de l'ergotamine</p> <p>Ø²⁷</p>	<p>↑ dérivés de l'ergotamine</p> <p>Ø²⁷</p>	<p>↑ dérivés de l'ergotamine</p> <p>Ø²⁷</p>	<p>↑ dérivés de l'ergotamine</p> <p>Ø²⁷</p>	<p>↑ dérivés de l'ergotamine</p> <p>Ø²⁷</p>
Hypolipidémiants	<p>↑ possible atorvastatine, pravastatine et rosuvastatine</p> <p>ATV/rtv possible</p> <p>↓ fluvastatine</p> <p>Δ ou Ø²⁸</p>	<p>atorvastatine 10 mg avec DRV/rtv = 40 mg sans DRV/rtv</p> <p>↑ variable et significative (moyenne 81 %, écart 57-679 %) pravastatine</p> <p>↑ possible rosuvastatine</p> <p>↓ possible fluvastatine</p> <p>Δ ou Ø²⁸</p>	<p>↑ 153 % atorvastatine 10 mg</p> <p>↑ possible pravastatine et rosuvastatine</p> <p>↓ possible fluvastatine</p> <p>Δ ou Ø²⁸</p>	<p>↑ possible atorvastatine, pravastatine et rosuvastatine</p> <p>↓ possible fluvastatine</p> <p>Δ ou Ø²⁸</p>	<p>↑ 488 % atorvastatine</p> <p>↑ 33 % pravastatine</p> <p>↑ 100 % rosuvastatine</p> <p>↓ possible fluvastatine</p> <p>Δ ou Ø²⁸</p>

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Atazanavir (ATV et ATV/rtv)	Darunavir (DRV/rtv)	Fosamprenavir (FPV/rtv)	Indinavir (IDV/rtv)	Lopinavir (LPV/rtv)
Immunosuppresseurs Cyclosporine Mofétilmycophénolate Sirolimus Tacrolimus	ATV et ATV/rtv : ↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ATV/rtv : ↓ possible mofétilmyco- phénolate ♦ ²⁹ ↑ possible ATV avec cyclosporine ρ	↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmyco- phénolate ♦ ²⁹ ↑ possible DRV avec cyclosporine	↓ ou ↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmyco- phénolate ♦ ²⁹ ↑ possible APV avec cyclosporine	↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmyco- phénolate ♦ ²⁹ ↑ possible IDV avec cyclosporine ρ	↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmyco- phénolate ♦ ²⁹ ↑ possible LPV avec cyclosporine ρ
Inhibiteur phosphodiesterase 5 (IPDE5) Sildénafil (Viagra^{MD}) Sildénafil (Revatio^{MD}) Tadalafil (Cialis^{MD}) Tadalafil (Adcirca^{MD}) Vardénafil (Levitra^{MD})	↑ possible IPDE5 Δ ♦ ³⁰	↑ 400 % sildénafil ↑ possible des autres IPDE5 Δ ♦ ³⁰	↑ possible IPDE5 Δ ♦ ³⁰	↑ 340 % sildénafil ↑ 1 600 % vardénafil ↑ possible des autres IPDE5 Δ ♦ ³⁰	↑ sildénafil 1100 % ↑ possible des autres IPDE5 Δ ♦ ³⁰

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Atazanavir (ATV et ATV/rtv)	Darunavir (DRV/rtv)	Fosamprenavir (FPV/rtv)	Indinavir (IDV/rtv)	Lopinavir (LPV/rtv)
Inhibiteurs de la protéase anti-VHC					
Bocéprévir	ATV/rtv : ↓ 35 % ATV et ↓ 49 % Cmin ATV avec bocéprévir ρ ♦ ³¹	↓ 44 % DRV avec bocéprévir ρ ♦ ³¹ ↓ 32 % bocéprévir NS? ♦ ³¹	↑ ou ↓ possible FPV avec bocéprévir ↑ ou ↓ possible bocéprévir ∅ ³¹	↑ ou ↓ possible IDV avec bocéprévir ↑ ou ↓ possible bocéprévir ∅ ³¹	↓ 34 % LPV avec bocéprévir ρ ♦ ³¹ ↓ 45 % bocéprévir ♦ ³¹
Télaprévir	↓ 5 % bocéprévir NS ATV/rtv : ↑ 17 % ATV et ↑ 16 à 85 % Cmin ATV avec télaprévir ρ ↓ 20 % télaprévir ♦ ³²	↓ 40 % DRV avec télaprévir ↓ 35 % télaprévir ∅ ³²	↓ 47 % APV avec télaprévir ↓ 32 % télaprévir ∅ ³²	↑ ou ↓ possible IDV avec télaprévir ρ ↑ ou ↓ possible télaprévir ∅ ³²	↑ 6 % LPV avec télaprévir ↓ 54 % télaprévir ∅ ³²

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Atazanavir (ATV et ATV/rtv)	Darunavir (DRV/rtv)	Fosamprenavir (FPV/rtv)	Indinavir (IDV/rtv)	Lopinavir (LPV/rtv)
Macrolides et kétolides	<p>↑ 28 % ATV avec clarithromycine</p> <p>↑ possible ATV avec télithromycine et érythromycine</p> <p>ρ</p> <p>↑ 94 % clarithromycine</p> <p>↓ 62 % 14-OH-clarithromycine</p> <p>Δ³³</p>	<p>↑ possible DRV avec télithromycine et érythromycine</p> <p>↑ 57 % clarithromycine</p> <p>↓ 14-OH-clarithromycine à des niveaux indécélables</p> <p>Δ³³</p>	<p>↑ 18 % APV avec clarithromycine</p> <p>↑ possible APV avec télithromycine et érythromycine</p> <p>↓ 35 % 14-OH-clarithromycine</p> <p>NS</p>	<p>↑ 29 % IDV avec clarithromycine</p> <p>↑ possible IDV avec télithromycine et érythromycine</p> <p>ρ</p> <p>↑ 53 % clarithromycine</p> <p>↓ 49 % 14-OH-clarithromycine</p> <p>Δ³³</p>	<p>↑ possible LPV avec clarithromycine, télithromycine, et érythromycine</p> <p>ρ</p> <p>↑ possible clarithromycine et ↓ possible 14-OH-clarithromycine</p> <p>Δ³³</p>
Neuroleptiques	<p>ATV ↑ possible quétiapine, aripiprazole, clozapine, ziprasidone</p> <p>ATV/rtv ↑ possible quétiapine, ziprasidone et neuroleptiques métabolisés par CYP2D6</p> <p>∅ avec pimozide</p> <p>Δ³⁴</p>	<p>↑ possible quétiapine, ziprasidone et neuroleptiques métabolisés par CYP2D6</p> <p>∅ avec pimozide</p> <p>Δ³⁴</p>	<p>↑ ou ↓ possible quétiapine et ziprasidone</p> <p>↑ possible neuroleptiques métabolisés par CYP2D6</p> <p>∅ avec pimozide</p> <p>Δ³⁴</p>	<p>↑ possible quétiapine, ziprasidone et neuroleptiques métabolisés par CYP2D6</p> <p>∅ avec pimozide</p> <p>Δ³⁴</p>	<p>↑ possible quétiapine, ziprasidone et neuroleptiques métabolisés par CYP2D6</p> <p>∅ avec pimozide</p> <p>Δ³⁴</p>

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Atazanavir (ATV et ATV/rtv)	Darunavir (DRV/rtv)	Fosamprenavir (FPV/rtv)	Indinavir (IDV/rtv)	Lopinavir (LPV/rtv)
Rifabutine	<p>↑ 110 % rifabutine</p> <p>↓ 15 % ATV</p> <p>Δ³⁵</p>	<p>rifabutine 150 mg tous les 2 jours avec DRV/rtv vs rifabutine 300 mg DIE seul :</p> <p>↓ 7 % rifabutine</p> <p>↑ 3% DRV</p> <p>Δ³⁵</p>	<p>↑ 193-204 % rifabutine</p> <p>↓ 0-15 % APV</p> <p>Δ³⁵</p>	<p>↑ 55-173 % rifabutine</p> <p>↓ 32 % IDV</p> <p>ρ</p> <p>Δ³⁵</p>	<p>↑ 300 % rifabutine</p> <p>↑ 17 % LPV</p> <p>Δ³⁵</p>
Rifampicine	<p>↓ 72-90 % ATV</p> <p>∅</p>	<p>↓ possible DRV</p> <p>∅</p>	<p>↓ 82 % APV</p> <p>∅</p>	<p>↓ 89-92 % IDV</p> <p>↑ 73 % rifampicine</p> <p>∅</p>	<p>↓ 75 % LPV/rtv</p> <p>∅</p>
Rosiglitazone	<p>ATV : ↑ 35 % rosiglitazone</p> <p>ATV/rtv : ↓ 17 % rosiglitazone</p> <p>NS</p>	<p>↓ possible rosiglitazone</p>			NS
Warfarine	<p>↑ ou ↓ possible warfarine</p> <p>Δ selon rapport normalisé international</p>	<p>↓ 21 % S- warfarine</p> <p>Δ selon rapport normalisé international</p>	<p>↑ ou ↓ possible warfarine</p> <p>Δ selon rapport normalisé international</p>	<p>↑ ou ↓ possible warfarine</p> <p>Δ selon rapport normalisé international</p>	<p>↓ 21 % warfarine</p> <p>Δ selon rapport normalisé international</p>

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/rtv)	Tipranavir (TPV/rtv)
Analgésiques narcotiques¹	↑ possible buprénorphine ²	↑ possible buprénorphine ²	↓ ou ↑ possible buprénorphine ²
Buprénorphine		↓ métabolite actif codéine et tramadol ³	↓ métabolite actif codéine et tramadol ³
Codéine			
Fentanyl	↑ possible fentanyl	↑ possible fentanyl	↓ ou ↑ possible fentanyl
Hydromorphone	◆ ⁴	◆ ⁴	◆ ⁴
Oxycodone		↓ possible morphine et hydromorphone	↓ possible morphine et hydromorphone
Mépidine		↑ possible oxycodone	↑ possible oxycodone
Méthadone		↑ métabolite neurotoxique de la mépidine	↑ métabolite neurotoxique de la mépidine
Morphine	↓ possible morphine et hydromorphone	◆ ⁵	◆ ⁵
Tramadol		↓ possible méthadone NS? ⁶	↓ 48 % R-méthadone Δ ⁶
	↑ métabolite neurotoxique de la mépidine	◆ ⁵	◆ ⁵
	◆ ⁵		
	↓ 43 % R-méthadone NS? ⁶		

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/rtv)	Tipranavir (TPV/rtv)
Antiacides, anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	<p>↓ 36 % NFV avec oméprazole 40 mg DIE</p> <p>∅</p>	<p>↑ 54-82 % SQV avec oméprazole 40 mg DIE</p> <p>NS?</p>	<p>↓ 25 % TPV avec antiacides</p> <p>↔⁷</p> <p>NS avec oméprazole</p>
Antiarythmiques et digoxine	<p>↑ possible antiarythmiques et digoxine</p> <p>◆¹²</p>	<p>↑ possible antiarythmiques et digoxine</p> <p>◆¹²</p>	<p>↑ possible antiarythmiques et digoxine</p> <p>◆¹²</p>

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/rtv)	Tipranavir (TPV/rtv)
Anticonvulsivants	Inducteurs du CYP3A4 :	Inducteurs du CYP3A4 :	Inducteurs du CYP3A4 :
<u>Inducteurs 3A4</u>	↓ possible NFV	↓ possible SQV	↓ possible TPV
Carbamazépine	↑ possible carbamazépine, felbamate	↑ possible carbamazépine, felbamate	↑ ou ↓ possible carbamazépine, felbamate
Felbamate	↓ possible phénobarbital	↓ possible phénobarbital, phénytoïne	↓ possible phénobarbital, phénytoïne
Oxcarbazépine	↓ 29 % phénytoïne	◆ p ¹³	◆ p ¹³
Phénobarbital	◆ p ¹³	↓ possible acide valproïque, lamotrigine	↓ possible acide valproïque, lamotrigine
Phénytoïne	↓ possible acide valproïque, lamotrigine	Δ	Δ
Primidone	Δ	↑ possible clobazam, clonazépam, éthosuximide	↑ ou ↓ possible clobazam, clonazépam, éthosuximide
<u>Autres</u>	↑ possible clobazam, clonazépam, éthosuximide	Δ	Δ
Acide valproïque	Δ		
Clobazam			
Clonazépam			
Éthosuximide			
Lamotrigine			

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/rtv)	Tipranavir (TPV/rtv)
Antidépresseurs	<p>↑ possible</p> <p>antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et du bupropion</p> <p>Δ¹⁵</p>	<p>↑ possible</p> <p>antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6</p> <p>Δ¹⁵</p>	<p>↑ possible</p> <p>antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6</p> <p>Δ¹⁵</p>
<p>Antifongiques¹⁶</p> <p>Anidulafungine Caspofongine Fluconazole Itraconazole Kétoconazole Micafungine Posaconazole Voriconazole</p>	<p>NS ? avec itraconazole</p> <p>NS avec kétoconazole</p> <p>↑ possible micafungine</p> <p>◆¹⁶</p>	<p>↑ 30 % SQV avec fluconazole 400 mg</p> <p>NS¹⁶</p> <p>↑ possible SQV avec itraconazole</p> <p>↑ possible itraconazole</p> <p>◆¹⁷</p> <p>NS avec kétoconazole</p> <p>↑ 168 % kétoconazole</p> <p>◆¹⁷</p> <p>↑ possible micafungine</p> <p>◆¹⁶</p>	<p>↑ 56 % TPV avec fluconazole^{16,17}</p> <p>↑ possible TPV avec itraconazole</p> <p>↑ ou ↓ possible itraconazole</p> <p>◆¹⁷</p> <p>↑ ou ↓ possible kétoconazole</p> <p>◆¹⁷</p> <p>↑ ou ↓ possible micafungine</p> <p>◆¹⁶</p>

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/rtv)	Tipranavir (TPV/rtv)
	<p>↑ possible NFV et M8 avec posaconazole</p> <p>↑ possible posaconazole</p> <p>◆ ¹⁶</p>	<p>↑ possible SQV avec posaconazole</p> <p>↑ possible posaconazole</p> <p>◆ ¹⁶</p>	<p>↑ possible TPV avec posaconazole</p> <p>↑ ou ↓ possible posaconazole</p> <p>◆ ¹⁶</p>
	<p>↑ possible NFV avec voriconazole</p> <p>↑ ou ↓ possible M8 avec voriconazole</p> <p>↓ possible voriconazole</p> <p>◆ Δ</p>	<p>↑ possible SQV avec voriconazole</p> <p>↓ possible voriconazole</p> <p>◆ Δ¹⁸</p>	<p>↑ possible TPV avec voriconazole</p> <p>↓ possible voriconazole</p> <p>◆ Δ¹⁸</p>

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/rtv)	Tipranavir (TPV/rtv)
Benzodiazépines (BZD) et somnifères	<p>↑ possible BZD ou autres somnifères métabolisés par 3A4</p> <p>↓ possible BZD conjuguées Δ^{19}</p> <p>midazolam et triazolam</p> <p>∅</p>	<p>↑ possible BZD ou autres somnifères métabolisés par 3A4</p> <p>↓ possible BZD conjuguées et métabolisés par 2C19 Δ^{19}</p> <p>midazolam et triazolam</p> <p>∅</p>	<p>↑ ou ↓ possible BZD ou autres somnifères métabolisés par 3A4</p> <p>↓ possible BZD conjuguées et métabolisés par 2C19 Δ^{19}</p> <p>midazolam et triazolam</p> <p>∅</p>
Bêta-bloquants	<p>↓ possible labétolol Δ^{20}</p>	<p>↑ possible bêta-bloquants métabolisés par CYP2D6</p> <p>↑ ou ↓ possible labétolol et propranolol Δ^{20}</p>	<p>↑ possible bêta-bloquants métabolisés par CYP2D6</p> <p>↑ ou ↓ possible bisoprolol, carvedilol, labétolol et propranolol Δ^{20}</p>

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/rtv)	Tipranavir (TPV/rtv)
Bloqueurs des canaux calciques (BCC) Amlodipine Diltiazem Félodipine Isradipine Nicardipine Nifédipine Nimodipine Nisoldipine Vérapamil	↑ possible BCC Δ ²¹	↑ possible BCC Δ ²¹	↑ ou ↓ possible BCC Δ ²¹
Clopidogrel	↓ ou ↑ possible du métabolite actif du clopidogrel ♦ ²²	↑ ou ↓ possible du métabolite actif du clopidogrel ♦ ²²	↑ ou ↓ possible du métabolite actif du clopidogrel ♦ ²²
Contraceptifs oraux	↓ 47 % éthynyl-œstradiol ↓ 18 % noréthindrone ♦ ²⁴	↓ possible éthynyl-œstradiol ↓ possible noréthindrone ♦ ²⁴	↓ 50 % éthynyl-œstradiol ♦ ²⁴

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/rtv)	Tipranavir (TPV/rtv)
Corticostéroïdes	<p>↑ possible corticostéroïdes</p> <p>↓ possible NFV</p> <p>Δ²⁶</p>	<p>↑ possible corticostéroïdes</p> <p>↓ possible SQV</p> <p>Δ²⁶</p>	<p>↑ ou ↓ possible corticostéroïdes</p> <p>↓ possible TPV</p> <p>Δ²⁶</p>
Dérivés de l'ergotamine	<p>↑ dérivés de l'ergotamine</p> <p>∅²⁷</p>	<p>↑ dérivés de l'ergotamine</p> <p>∅²⁷</p>	<p>↑ dérivés de l'ergotamine</p> <p>∅²⁷</p>
Hypolipidémiants	<p>↑ 74 % atorvastatine 10 mg</p> <p>↑ 209 % atorvastatine 40 mg</p> <p>↑ 506 % simvastatine</p> <p>↓ 47 % pravastatine</p> <p>↓ possible fluvastatine</p> <p>↓ possible fibrates</p> <p>Δ ou ∅²⁸</p>	<p>↑ 3 059 % simvastatine</p> <p>↑ 293 % atorvastatine</p> <p>↓ 50 % pravastatine</p> <p>↑ possible rosuvastatine</p> <p>↓ possible fluvastatine</p> <p>Δ ou ∅²⁸</p>	<p>↑ 940 % atorvastatine</p> <p>↑ 37 % rosuvastatine</p> <p>↓ possible fluvastatine</p> <p>Δ ou ∅²⁸</p>

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/rtv)	Tipranavir (TPV/rtv)
Immuno- suppresseurs Cyclosporine Mofétilmyco- phénolate Sirolimus Tacrolimus	↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmyco- phénolate ♦ ²⁹ ↑ possible NFV avec cyclosporine	↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmyco- phénolate ♦ ²⁹ ↑ possible SQV avec cyclosporine	↑ ou ↓ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmyco- phénolate ♦ ²⁹ ↑ possible TPV avec cyclosporine
Inhibiteur phosphodiesterase 5 (IPDE5) Sildénafil (Viagra) Sildénafil (Revatio) Tadalafil (Cialis) Tadalafil (Adcirca) Vardénafil	↑ possible IPDE5 Δ♦ ³⁰	↑ 210 % sildénafil ↑ possible des autres IPDE5 Δ♦ ³⁰	↑ ou ↓ possible IPDE5 Δ♦ ³⁰

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/rtv)	Tipranavir (TPV/rtv)
Inhibiteurs de la protéase anti-VHC Bocéprévir Télaprévir	↑ ou ↓ possible NFV avec bocéprévir	↑ ou ↓ possible SQV avec bocéprévir	↑ ou ↓ possible TPV avec bocéprévir
	↑ ou ↓ possible bocéprévir	↑ ou ↓ possible bocéprévir	↑ ou ↓ possible bocéprévir
	∅ ³¹	∅ ³¹	∅ ³¹
	↑ ou ↓ possible NFV avec télaprévir	↑ ou ↓ possible SQV avec télaprévir	↑ ou ↓ possible TPV avec télaprévir
	↑ ou ↓ possible télaprévir	↑ ou ↓ possible télaprévir	↑ ou ↓ possible télaprévir
	∅ ³²	∅ ³²	∅ ³²
Macrolides et kétolides	↓ 28 % NFV avec azithromycine		
	p		
	↑ 112 % azithromycine		
	↑ possible NFV avec clarithromycine, télithromycine et érythromycine	↑ 177 % SQV avec clarithromycine ↑ possible SQV avec télithromycine et érythromycine	↑ 66 % TPV avec clarithromycine ↑ possible TPV avec télithromycine et érythromycine

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/rtv)	Tipranavir (TPV/rtv)
	<p>↑ possible clarithromycine</p> <p>↓ possible 14-OH-clarithromycine</p> <p>Δ³³</p>	<p>↑ 45 % clarithromycine</p> <p>↓ 24 % 14-OH-clarithromycine</p> <p>Δ³³</p>	<p>↑ 19 % clarithromycine</p> <p>↓ 95 % 14-OH-clarithromycine</p> <p>Δ³³</p>
Neuroleptiques	<p>↑ possible quétiapine, aripiprazole, clozapine et ziprasidone</p> <p>∅ avec pimozide</p> <p>Δ³⁴</p>	<p>↑ possible quétiapine, ziprasidone et neuroleptiques métabolisés par CYP2D6</p> <p>∅ avec pimozide</p> <p>Δ³⁴</p>	<p>↑ ou ↓ possible quétiapine et ziprasidone</p> <p>↑ possible neuroleptiques métabolisés par CYP2D6</p> <p>∅ avec pimozide</p> <p>Δ³⁴</p>
Rifabutine	<p>↑ 207 % rifabutine</p> <p>↓ 32 % NFV</p> <p>ρ Δ³⁶</p>	<p>↑ 200 % rifabutine</p> <p>↓ 45-47 % SQV</p> <p>ρ Δ³⁵</p>	<p>↑ 190 % rifabutine</p> <p>Δ³⁵</p>
Rifampicine	<p>↓ 82 % NFV</p> <p>∅</p>	<p>↓ 46-84 % SQV</p> <p>∅³⁷</p>	<p>↓ 80 % TPV</p> <p>∅</p>

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/rtv)	Tipranavir (TPV/rtv)
Rosiglitazone	NS		
Warfarine	↑ ou ↓ possible warfarine Δ selon rapport normalisé international	↑ ou ↓ possible warfarine Δ selon rapport normalisé international	↓ possible warfarine Δ selon rapport normalisé international

Symboles et abréviations utilisés : cf. [page 76](#).

REMARQUES :

1. Aucune interaction n'est soupçonnée entre les inhibiteurs de la protéase et l'acétaminophène ou entre les inhibiteurs de la protéase et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
2. Malgré une augmentation de la concentration plasmatique de buprénorphine, on n'a pas constaté de signes ni de symptômes de toxicité, sauf dans le cas de l'atazanavir/ritonavir ; 30 % des patients ont montré des signes de surdosage et leur posologie a dû être ajustée.
3. Le ritonavir peut faire diminuer la conversion de la codéine et du tramadol en leur métabolite actif et, donc, faire diminuer l'efficacité de ces agents. Recourir à une solution de rechange parmi les analgésiques.
4. Risque de sédation excessive, diminution de la vigilance et dépression respiratoire prolongée ou récurrente. Choisir une solution de rechange ou diminuer la dose si des effets indésirables se manifestent. S'il s'agit d'une nouvelle association, commencer avec la plus petite dose possible et augmenter celle-ci selon l'efficacité et les effets indésirables. Un décès consécutif à l'utilisation du lopinavir/ritonavir avec le fentanyl a été rapporté.
5. La mépéridine est à éviter pour les patients prenant du ritonavir ou des combinaisons avec ritonavir, car elle conduit à un taux élevé de normépéridine (métabolite neurotoxique) et augmente le risque de convulsions. Cette interaction est également possible avec le nelfinavir. La mépéridine peut être utilisée avec l'atazanavir non potentialisé.
6. Surveiller les signes de sevrage aux opiacés et ajuster la dose de méthadone au besoin. Malgré les variations des concentrations plasmatiques de méthadone, peu de patients ont eu besoin d'une augmentation de la dose dans les cas rapportés. Il y a un plus grand risque de signes et de symptômes de sevrage avec le tipranavir/ritonavir.

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

7. Les antiacides (Maalox^{MD}, Tums^{MD}, etc.) doivent être pris au minimum deux heures après ou deux heures avant l'atazanavir, l'indinavir et le tipranavir.
8. Dans les cas de prise concomitante d'un anti-H2 (cimétidine, famotidine, nizatidine ou ranitidine), l'atazanavir/ritonavir (300/100 mg DIE) est préférable. Si le patient ne prend pas de ritonavir, les anti-H2 doivent être pris deux heures après et dix heures avant l'atazanavir. La pharmacométrie clinique de l'atazanavir est recommandée.
9. En général, un ajustement posologique n'est pas nécessaire. Toutefois, les concentrations peuvent se révéler sous-thérapeutiques chez des patients présentant une résistance virale ou prenant du ténofovir. La pharmacométrie clinique de l'atazanavir est alors conseillée.
10. La prise des anti-H2 deux heures après et dix heures avant l'indinavir/ritonavir est préférable. La pharmacométrie clinique de l'indinavir est recommandée.
11. L'indinavir associé au ritonavir est préférable ; faire la pharmacométrie clinique de l'indinavir.
12. Les inhibiteurs de la protéase peuvent faire augmenter significativement les concentrations plasmatiques des antiarythmiques (disopyramide, flécaïnide, amiodarone, quinidine, propafénone, mexilétiline et lidocaïne), ce qui peut entraîner des effets secondaires graves. Si les antiarythmiques sont prescrits, leur effet doit être suivi étroitement et les doses, ajustées à la baisse au besoin. Si elle est indiquée, la digoxine peut être prise avec tous les inhibiteurs de la protéase, mais elle demande un suivi de la digoxinémie ainsi que des signes et des symptômes de toxicité.
13. Avec la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, le felbamate, la primidone et l'oxcarbazépine, il y a risque de diminution de la surface sous la courbe des inhibiteurs de la protéase et risque de diminution de l'efficacité antivirale. Les solutions de rechange sont l'acide valproïque, le clobazam, la gabapentine, le lacosamide, la lamotrigine, le lévétiracétam, la prégabaline, le topiramate et la vigabatrine. Dans certains cas, les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants seront modifiées. La pharmacométrie clinique des anticonvulsivants et des inhibiteurs de la protéase ainsi que le suivi de leur efficacité et de leur innocuité sont recommandés.
14. Prescrire, si possible, un autre anticonvulsivant. L'augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 600/150 mg (trois comprimés) BID est conseillée, particulièrement pour les patients ayant déjà pris des antirétroviraux. La pharmacométrie clinique du lopinavir et de la phénytoïne sont recommandées. Le lopinavir/ritonavir en prise unique quotidienne ne devrait pas être prescrit.
15. Antidépresseurs métabolisés par le CYP3A4 : amitriptyline, clomipramine, imipramine, nortriptyline, sertraline, trazodone et venlafaxine.

Antidépresseurs métabolisés par le CYP2D6 : désipramine, doxépine, duloxétine, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, maprotiline, nortriptyline, paroxétine, trazodone, trimipramine et venlafaxine.

Il est recommandé de commencer avec des doses plus faibles d'antidépresseurs, de les augmenter graduellement puis de les ajuster selon la réponse du patient et l'apparition d'effets indésirables. Le citalopram, l'escitalopram et la mirtazapine provoqueraient moins cette interaction en raison de voies métaboliques multiples. Toutefois, si plusieurs des voies métaboliques sont inhibées à la fois (CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19, par exemple), des interactions significatives sont tout de même possibles avec ces antidépresseurs.

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

16. Les inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir peuvent faire augmenter les concentrations plasmatiques et l'efficacité des antifongiques métabolisés par le CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole, posaconazole et micafungine). En revanche, le fosamprenavir et le tipranavir peuvent faire diminuer les concentrations plasmatiques de ces antifongiques. Les antifongiques moins vulnérables aux interactions médicamenteuses sont le fluconazole, l'amphotéricine B (désoxycholate et formulations lipidiques), l'anidulafungine et la caspofongine.
17. Le fluconazole peut être utilisé aux doses usuelles. Des doses de kétoconazole ou d'itraconazole supérieures à 200 mg ne sont pas recommandées. Les doses des inhibiteurs de la protéase n'ont pas à être ajustées. Il faut surveiller les effets indésirables possibles, comme les effets gastro-intestinaux et hépatiques.
18. Le ritonavir 100 mg BID provoque une diminution de 39 % de l'aire sous la courbe du voriconazole. Toute combinaison comprenant du ritonavir peut faire diminuer les concentrations de voriconazole ; il faut envisager une solution de rechange. Si le voriconazole est prescrit, la pharmacométrie clinique du voriconazole et de l'inhibiteur de la protéase est recommandée ainsi que l'ajustement posologique au besoin. Il est recommandé de surveiller les signes et les symptômes d'échec au traitement.
19. Une diminution de la dose peut être nécessaire pour les benzodiazépines et les somnifères métabolisés par le CYP3A4 : alprazolam, buspirone, chlordiazépoxyde, clonazépam, clorazébate, diazépam, estazolam, flurazépam, trazodone, zolpidem et zopiclone. Il est possible d'avoir recours à une solution de rechange, soit les benzodiazépines glucuronidées (lorazépam, oxazépam et témazépam). Le ritonavir et le nelfinavir peuvent faire diminuer les concentrations des benzodiazépines glucuronidées, et le ritonavir peut faire diminuer les concentrations des benzodiazépines métabolisées par le CYP2C19 (diazépam). Le midazolam et le triazolam sont contre-indiqués. Une dose unique de midazolam peut cependant convenir dans le contexte d'une intervention médicale.
20. Interaction possible avec les bêta-bloquants métabolisés par le CYP2D6 (bisoprolol, carvedilol, labétalol, métoprolol, pindolol, propranolol et timolol). Une diminution de la dose peut être nécessaire. Suivre leur effet sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque ainsi que leurs effets secondaires. L'aténolol, le nadolol et le sotalol sont des solutions de rechange. L'atazanavir peut augmenter l'intervalle PR à l'ECG et causer un effet additif aux bêta-bloquants.
21. Les inhibiteurs de la protéase peuvent accroître de façon significative l'effet des bloqueurs des canaux calciques (amlodipine, diltiazem, félodipine, isradipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine et vérapamil). Suivre l'effet sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque ainsi que les effets secondaires des bloqueurs des canaux calciques. L'atazanavir peut augmenter l'intervalle PR à l'ECG et causer un effet additif aux bloqueurs des canaux calciques.
22. Le clopidogrel est une prodrogue et doit être transformé en métabolite actif, un dérivé thiol. Le métabolisme est médié principalement par le CYP2C19 et de façon moindre par les CYP 3A, 2B6 et 1A2. Les inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir peuvent faire augmenter les concentrations du métabolite actif par induction des CYP 2C19, 2B6 et 1A2. Les effets indésirables du clopidogrel, notamment les hémorragies, peuvent augmenter (ces effets peuvent être particulièrement importants avec la prise de tipranavir). Toutefois, les inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir et le nelfinavir peuvent également faire diminuer les concentrations du métabolite actif par inhibition du CYP3A4 et faire augmenter le risque d'échec thérapeutique. L'effet net de l'interaction est inconnu. Il est recommandé de suivre le patient de près pour surveiller la manifestation d'effets indésirables. En cas d'échec thérapeutique, envisager une solution de rechange au clopidogrel ou augmenter la dose de clopidogrel.

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

23. Prescrire un contraceptif oral à faible dose d'éthinylœstradiol afin d'éviter les effets indésirables des contraceptifs hormonaux combinés.
24. Les solutions de rechange sont recommandées, par exemple le Depo-Provera^{MD} ou un système intra-utérin avec lévonorgestrel.
25. Des cas de toxicité hépatique ont été rapportés chez des patientes prenant du fosamprénavir et des contraceptifs oraux.
26. Prescrire la dose minimale efficace du corticostéroïde et pour la durée la plus courte possible. À long terme, une diminution de l'efficacité de l'inhibiteur de la protéase est possible, bien que théorique, par induction du CYP3A4 et de la glycoprotéine-p. Le fluticasone par inhalation (Flovent^{MD} et Flonase^{MD}) a été associé à la diminution du cortisol endogène, à l'insuffisance surrénalienne et au syndrome de Cushing chez les patients prenant du ritonavir. Cette combinaison n'est pas recommandée à moins que les bénéfices du corticostéroïde dépassent les risques d'effets systémiques. Les conséquences de cette interaction pourraient être moins importantes avec le budésonide (Pulmicort^{MD}), le ciclésone (Alvesco^{MD}) et la béclo méthasone (Béconase^{MD} et Qvar^{MD}). Le patient ne devrait pas cesser de prendre du fluticasone sans l'avis de son médecin, l'arrêt soudain de ce médicament pouvant mener à une grave détérioration de l'état de santé. Il est recommandé de diminuer lentement le corticostéroïde pour éviter les symptômes de sevrage (fatigue, perte de poids, étourdissements, faiblesse, hypotension posturale et crise adrénalienne aiguë).
27. Les dérivés de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine et méthylergonovine) sont contre-indiqués en raison du risque de vasoconstriction prolongée. Les solutions de rechange sont le sumatriptan, le rizatriptan et le zolmitriptan. Le naratriptan est métabolisé par le CYP3A4 et les concentrations de naratriptan peuvent augmenter avec les inhibiteurs de la protéase. Une surveillance s'impose s'il est associé à un inhibiteur de la protéase. Le frovatriptan et le zolmitriptan sont métabolisés par le CYP1A2 et le ritonavir pourrait diminuer leurs concentrations et leur efficacité.
28. La simvastatine et la lovastatine sont contre-indiquées avec les inhibiteurs de la protéase. Il est recommandé de prescrire l'atorvastatine avec prudence et de commencer avec 10 mg. Les enzymes hépatiques et la créatine kinase doivent être surveillées. La fluvastatine est métabolisée surtout par le CYP2C9 et s'avère donc une solution de rechange présentant peu de risques. La concentration de la fluvastatine peut être diminuée avec le nelfinavir ou le ritonavir (induction du CYP2C9). Une augmentation de la dose de fluvastatine peut s'avérer nécessaire. Le darunavir/ritonavir et le lopinavir/ritonavir augmentent la concentration de la pravastatine, alors que la combinaison nelfinavir/saquinavir la diminue. On constate une grande variabilité interindividuelle pour les concentrations de pravastatine. Certains inhibiteurs de la protéase peuvent augmenter la concentration de rosuvastatine. Commencer avec la plus faible dose possible, puis ajuster cette dose selon l'efficacité et l'innocuité. On dispose de peu de données sur l'utilisation de l'ézétimibe, mais il pourrait théoriquement être utilisé à la dose usuelle.
29. Suivre étroitement les concentrations plasmatiques, l'efficacité et l'innocuité des immunosuppresseurs et des inhibiteurs de la protéase, puis procéder à des ajustements posologiques au besoin.

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

30. Il est recommandé de commencer avec les doses les plus faibles d'inhibiteurs phosphodiesterase 5 (IPDE5) et d'ajuster ces doses selon la réponse du patient. Suivre étroitement les manifestations de la toxicité des IPDE5 : étourdissements, effets gastro-intestinaux, céphalées, rougeurs, congestion nasale, changements de la vision, hypotension, syncope et priapisme. Les doses recommandées pour la dysfonction érectile sont : sildénafil 25 mg toutes les 48 heures ; tadalafil 10 mg toutes les 72 heures ou 5 mg DIE ; vardénafil 2,5 mg toutes les 72 heures. Pour l'hypertension pulmonaire, il est recommandé d'éviter le sildénafil (Revatio^{MD}) si possible ou de diminuer la dose. Pour le tadalafil (Adcirca^{MD}), il est recommandé de commencer avec 20 mg DIE et d'augmenter à 40 mg DIE s'il n'y a pas d'effets indésirables.
31. La signification clinique de la diminution de l'aire sous la courbe de bocéprévir est inconnue. Selon une étude, une diminution de l'aire sous la courbe jusqu'à 50 % n'a pas produit de diminution de l'efficacité virologique. Le fabricant recommande de ne pas donner de bocéprévir aux patients sous inhibiteurs de la protéase (IP) anti-VIH. Les études pharmacocinétiques ont été conduites auprès de volontaires sains, et l'ampleur de l'interaction peut varier chez des personnes infectées par l'hépatite C et atteintes d'insuffisance hépatique. Une étude clinique menée auprès d'un faible nombre de patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C a démontré que la co-administration de bocéprévir et d'IP anti-VIH ne diminuait pas l'efficacité des deux traitements. La diminution des concentrations des IP anti-VIH peut être significative chez les patients ayant déjà eu un échec virologique, chez ceux dont le virus est résistant et chez ceux qui présentent ces deux conditions à la fois. Le risque d'échec virologique est plus grand pour le patient ; son médecin et lui doivent mettre en balance les bénéfices et les risques d'une telle combinaison. Si le bocéprévir est prescrit à un patient recevant de l'atazanavir/ritonavir, du darunavir/ritonavir ou du lopinavir/ritonavir, un suivi étroit de la réponse virologique anti-hépatite C et anti-VIH est requis. De plus, la pharmacométrie clinique des IP anti-VIH est conseillée. Faute de données sur les autres IP anti-VIH, il est préférable d'éviter la prise concomitante de bocéprévir.
32. Avec l'atazanavir/ritonavir, la diminution de la concentration de télaprévir est considérée comme non significative. Chez les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C, la concentration moyenne de télaprévir était augmentée de 9 % versus une diminution de l'aire sous la courbe de 20 % chez les volontaires sains. Une étude clinique menée auprès d'un petit nombre de patients a également démontré une bonne réponse anti-VIH et anti-hépatite C chez les patients recevant cette combinaison. Le télaprévir peut donc être prescrit aux patients recevant de l'atazanavir/ritonavir. Cependant, la pharmacométrie clinique de l'atazanavir est fortement recommandée ainsi que le suivi de la bilirubine, car le risque d'hyperbilirubinémie associée à l'atazanavir est plus élevé pour le patient. Le fabricant ne recommande pas l'utilisation du télaprévir avec le darunavir/ritonavir, le fosamprenavir/ritonavir et le lopinavir/ritonavir en se basant sur une étude pharmacocinétique menée auprès de volontaires sains. Il n'existe aucune donnée clinique sur ces combinaisons. Faute de données sur les autres IP anti-VIH, il est préférable d'éviter la prise concomitante avec le télaprévir.

Tableau A5-6. Interactions des inhibiteurs de la protéase (IP) avec d'autres médicaments (suite)

33. Les inhibiteurs de la protéase augmentent les concentrations de clarithromycine, ce qui peut faire augmenter l'intervalle QT et favoriser les arythmies. De plus, ils réduisent le métabolite actif 14-OH-clarithromycine, ce qui réduit l'activité contre les bactéries à Gram négatif telles que *H. influenzae* et *H. pylori*. Pour couvrir les Gram négatifs, choisir une solution de rechange. Pour traiter d'autres infections, il est recommandé de diminuer la dose de clarithromycine de 50% (Clcr 30-60 ml/min) ou de 75% (Clcr à moins de 30 ml/min), en cas d'insuffisance rénale. Dans la monographie de l'atazanavir, il est recommandé de diminuer d'emblée la dose de clarithromycine de 50%. En ce qui concerne l'érythromycine, il est plus prudent de l'éviter en raison des risques d'augmentation de l'intervalle QT et de torsade de pointe, même si les monographies des inhibiteurs de la protéase ne comportent pas de recommandations particulières sur son utilisation. L'azithromycine peut être prescrite aux doses usuelles dans tous les cas.
34. Le pimozide est contre-indiqué avec tous les inhibiteurs de la protéase en raison du risque de prolongation de l'intervalle QT. En ce qui concerne les neuroleptiques métabolisés en partie ou en totalité par le CYP2D6 (aripiprazole, chlorpromazine, clozapine, halopéridol, loxapine, méthotriméprazine, olanzapine, perphénazine, thioridazine et rispéridone), suivre de près les effets indésirables et l'efficacité, puis ajuster les doses au besoin.
35. La prise concomitante d'un inhibiteur de protéase avec la rifabutine est associée à une augmentation du risque d'uvéite et de toxicités hématologiques ou hépatiques. Il est recommandé de réduire la dose de rifabutine de 75 %, soit 150 mg tous les deux jours ou trois fois par semaine. Les solutions de rechange sont la clarithromycine ou l'azithromycine pour la prophylaxie des infections au complexe *Mycobacterium avium* (MAC), et la clarithromycine ou l'azithromycine et l'éthambutol pour le traitement du MAC. Utiliser la dose usuelle de l'inhibiteur de protéase/ritonavir. La pharmacométrie clinique de la rifabutine est suggérée. Il est également recommandé d'effectuer la pharmacométrie clinique de l'indinavir et du saquinavir.
36. Il est recommandé de réduire la dose de rifabutine de 50 %, soit 150 mg DIE ou 300 mg deux ou trois fois par semaine. Le nelfinavir peut être donné à la dose habituelle de 1 250 mg toutes les douze heures ou augmenté à 1 000 mg toutes les huit heures. La pharmacométrie clinique du nelfinavir et de la rifabutine est recommandée.
37. Combinaison non recommandée car très hépatotoxique. Comme solution de rechange, la rifabutine à une dose de 150 mg tous les deux jours ou trois fois par semaine est recommandée.

Tableau A5-7. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec d'autres médicaments

	Maraviroc (MVC)	Raltégravir (RAL)	Enfuvirtide (ENF)
Analgésiques Buprénorphine Fentanyl Méthadone	NS? ¹	NS avec méthadone NS? ¹	
Antiacides, anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)		↑ 321 % RAL avec oméprazole 20 mg NS?	
Antiarythmiques	↑ possible MVC avec quinidine NS? ρ ²	NS? ¹	
Anticonvulsivants <u>Inducteurs du CPY3A4</u> Carbamazépine Felbamate Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone <u>Autres</u> Acide valproïque Clobazam Clonazépam Éthosuximide Lamotrigine	↓ possible MVC avec inducteurs du CPY3A4 Δ ρ ³	↓ possible RAL avec carbamazépine lamotrigine oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne ♦ ρ ⁴ ↑ possible RAL avec acide valproïque NS? ⁵	

**Tableau A5-7. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec d'autres médicaments
(suite)**

	Maraviroc (MVC)	Raltégravir (RAL)	Enfuvirtide (ENF)
Antidépresseurs	<p>↑ possible MVC avec fluoxétine fluvoxamine sertraline</p> <p>NS? ρ</p>		
Antifongiques Anidulafungine Caspofongine Fluconazole Itraconazole Kétoconazole Micafungine Posaconazole Voriconazole	<p>↑ possible MVC avec fluconazole</p> <p>↑ possible MVC avec itraconazole</p> <p>$\Delta \rho^6$</p> <p>↑ 401 % MVC avec kétoconazole</p> <p>$\Delta \rho^6$</p> <p>↑ possible MVC avec posaconazole</p> <p>$\blacklozenge \rho^7$</p> <p>↑ possible MVC avec voriconazole</p> <p>$\blacklozenge \rho^7$</p>	<p>↑ possible RAL avec kétoconazole</p> <p>NS?⁸</p>	NS ⁹
Benzodiazépines et somnifères	NS	NS	NS ⁹
Bêta-bloquants	NS? ¹	NS? ¹	
Bloqueurs des canaux calciques (BCC)	NS? ¹	NS? ¹	

Tableau A5-7. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec d'autres médicaments (suite)

	Maraviroc (MVC)	Raltégravir (RAL)	Enfuvirtide (ENF)
Clopidogrel	NS? ¹	NS? ¹	
Contraceptifs oraux	NS	NS	
Corticostéroïdes	↓ possible MVC ρ		
Dérivés de l'ergotamine			
Hypolipidémiants	NS? ¹	NS avec ézétimibe et pravastatine NS? ¹	
Immunosuppresseurs Cyclosporine Mofétilmycophénolate Sirolimus Tacrolimus	↑ possible MVC avec cyclosporine NS? ρ ¹⁰	NS?	
Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (IPDE5) Sildénafil (Viagra ^{MD}) Sildénafil (Revatio ^{MD}) Tadalafil (Cialis ^{MD}) Tadalafil (Adcirca ^{MD}) Vardénafil (Levitra ^{MD})	NS? ¹	NS? ¹	

Tableau A5-7. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec d'autres médicaments (suite)

	Maraviroc (MVC)	Raltégravir (RAL)	Enfuvirtide (ENF)
Inhibiteurs de la protéase anti-VHC Bocéprévir Télaprévir	<p>↑ ou ↓ possible MVC avec bocéprévir</p> <p>↑ ou ↓ possible MVC avec télaprévir</p> <p>◆ ρ^{11}</p>	<p>NS avec bocéprévir</p> <p>↑ 7 % bocéprévir</p> <p>NS</p> <p>↑ 31 % RAL avec télaprévir</p> <p>↑ 7 % télaprévir</p> <p>NS</p>	
Macrolides et kétolides	<p>↑ possible MVC avec clarithromycine, érythromycine et télithromycine</p> <p>$\Delta \rho^{12}$</p>		
Neuroleptiques	NS? ¹	NS? ¹	
Rifabutine	NS? ρ^{13}	<p>↑ 19 % RAL, ↓ 20 % Cmin RAL</p> <p>NS¹⁴</p>	
Rifampicine	<p>↓ 63-67 % MVC</p> <p>◆ $\Delta \rho^{15}$</p>	<p>↓ 40 % RAL</p> <p>◆ $\Delta \rho^{16}$</p>	NS
Rosiglitazone			
Warfarine			NS ⁹

**Tableau A5-7. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec d'autres médicaments
(suite)**

Symboles et abréviations utilisés : cf. [page 76](#).

REMARQUES :

1. Cette combinaison médicamenteuse n'a pas été étudiée, mais aucune interaction significative n'est soupçonnée.
2. Les interactions entre le maraviroc et les antiarythmiques (amiodarone, disopyramide, flécaïnone, lidocaïne, mexilétine, propafénone et quinidine) n'ont pas été étudiées. La quinidine, l'amiodarone, la dronedarone et la lidocaïne pourraient inhiber le métabolisme du maraviroc. La signification clinique est inconnue. La pharmacométrie clinique du maraviroc est conseillée.
3. Avec un inducteur des CYP3A4 ou de la glycoprotéine p (sans inhibiteur des CYP3A4), la dose de maraviroc recommandée est de 600 mg BID. La pharmacométrie clinique du maraviroc est conseillée.
4. La carbamazépine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne et le phénobarbital étant des inducteurs de l'uridine glucuronosyltransférase (UGT), ils peuvent théoriquement entraîner une diminution des concentrations de raltégravir. La signification clinique de cette interaction est inconnue. La pharmacométrie clinique du raltégravir est conseillée.
5. L'acide valproïque étant un inhibiteur de l'UGT, il peut théoriquement entraîner une augmentation des concentrations de raltégravir. La signification clinique de cette interaction est inconnue.
6. Si le patient prend du fluconazole, la dose de maraviroc recommandée est de 300 mg BID ; s'il prend du kétoconazole et de l'itraconazole, la dose recommandée est de 150 mg BID. La pharmacométrie clinique du maraviroc est conseillée.
7. Le posaconazole et le voriconazole sont des inhibiteurs du CYP3A4. Ces combinaisons médicamenteuses n'ont pas été étudiées. La dose de maraviroc conseillée est de 300 mg BID. Prescrire avec prudence. La pharmacométrie clinique du maraviroc est conseillée.
8. Selon la monographie de l'Isentress^{MD}, il n'y aurait pas d'interaction entre les antifongiques et le raltégravir. Or, le kétoconazole est un puissant inhibiteur de l'UGT1A1 et il est susceptible d'augmenter les concentrations de raltégravir. La signification clinique de cette interaction est inconnue.
9. L'enfuvirtide est lié à 92 % aux protéines plasmatiques. Selon la monographie du Fuzeon^{MD}, l'itraconazole, le midazolam et la warfarine ne déplacent pas l'enfuvirtide de ses liaisons aux protéines plasmatiques. De plus, l'enfuvirtide ne déplace pas la warfarine et le midazolam de leurs liaisons aux protéines plasmatiques. Une étude *in vivo* a montré que l'enfuvirtide n'avait pas d'influence sur la voie métabolique des CYP3A4, des CYP2D6 et des N-acétyltransférases.
10. La cyclosporine est un inhibiteur du CYP3A4. Cette combinaison médicamenteuse n'a pas été étudiée. La dose de maraviroc conseillée est de 300 mg BID. La pharmacométrie clinique du maraviroc est conseillée.

**Tableau A5-7. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec d'autres médicaments
(suite)**

11. Le bocéprévir et le télaprévir pourraient interagir avec le maraviroc, mais il n'existe aucune donnée d'étude à ce sujet. Puisque l'interaction peut être imprévisible, il est recommandé de prescrire du maraviroc 300 mg BID et d'effectuer la pharmacométrie clinique du maraviroc deux semaines avant et après l'introduction du bocéprévir ou du télaprévir. Un ajustement posologique du maraviroc peut être requis. Suivre de près l'efficacité virologique du maraviroc et surveiller les manifestations d'hypotension orthostatique.
12. La clarithromycine, l'érythromycine et la télithromycine étant des inhibiteurs du CYP3A4, elles peuvent entraîner une augmentation des concentrations de maraviroc. Selon la monographie du Celsenti^{MD}, la dose de maraviroc conseillée est de 150 mg BID. La pharmacométrie clinique du maraviroc est conseillée. Envisager l'azithromycine comme solution de rechange.
13. Cette combinaison médicamenteuse n'a pas été étudiée. Si la rifabutine est administrée avec un inhibiteur de la protéase (excepté le tipranavir/ritonavir), la dose de maraviroc recommandée est de 150 mg BID. Si la rifabutine est administrée avec le tipranavir/ritonavir ou sans inhibiteur de la protéase, la dose de maraviroc recommandée est alors de 300 mg BID. La pharmacométrie clinique du maraviroc est conseillée.
14. Selon la monographie de l'Isentress^{MD}, les inducteurs modérés de l'UGT1A1, comme la rifabutine, peuvent être administrés avec le raltégravir sans ajustement posologique.
15. Selon la monographie du Celsenti^{MD}, la dose de maraviroc recommandée quand le patient prend aussi de la rifampicine est de 600 mg BID. La pharmacométrie clinique du maraviroc est conseillée. Envisager la rifabutine comme solution de rechange.
16. La rifampicine est un puissant inducteur de l'UGT1A1. Il faut évaluer les risques et les bénéfices de la combinaison raltégravir et rifampicine. La signification clinique de l'interaction est inconnue, mais elle pourrait augmenter le risque d'échec virologique. Le raltégravir 800 mg BID avec rifampicine produit une augmentation de l'aire sous la courbe de raltégravir de 27 % versus le raltégravir 400 mg BID sans rifampicine. Si cette combinaison est utilisée, la pharmacométrie clinique du raltégravir est conseillée. Envisager la rifabutine comme solution de rechange.



*B*asée sur la mesure des concentrations plasmatiques ainsi que sur les données cliniques et de résistance virale, la pharmacométrie clinique des antirétroviraux permet d'individualiser la posologie de ces médicaments afin d'améliorer la réponse aux traitements tout en limitant les effets indésirables et l'émergence de résistance virale.

Ce guide pratique est au service des professionnels de la santé du Québec. Il représente un outil pour les cliniciens pour favoriser une utilisation optimale de la pharmacométrie clinique des antirétroviraux, service offert par le Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux et financé par le ministère de la Santé et des Services sociaux.

Rédigé sous la direction du Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH, ce document aborde les sujets suivants :

- Paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques
- Antirétroviraux analysés par le Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux
- Indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux
- Procédures pour la prise des prélèvements sanguins, la collecte de données et la préparation et l'envoi des échantillons sanguins au laboratoire d'analyse
- Interprétation des concentrations plasmatiques des antirétroviraux
- Ajustement posologique et suivi
- Posologies recommandées à l'initiation d'une thérapie chez l'adulte et l'enfant et chez les personnes avec insuffisance hépatique ou rénale
- Tableaux d'interactions médicamenteuses avec mention des interactions nécessitant la pharmacométrie clinique des antirétroviraux

Un outil pour consultation rapide des indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux avec les niveaux de fondement des recommandations est également disponible.