

« Tabac et VIH : risques et prévention »  
(COREVIH IDF Nord, 20 novembre 2013, Paris, France)

# Interactions entre ARV, substituts nicotiniques et médicaments du sevrage tabagique

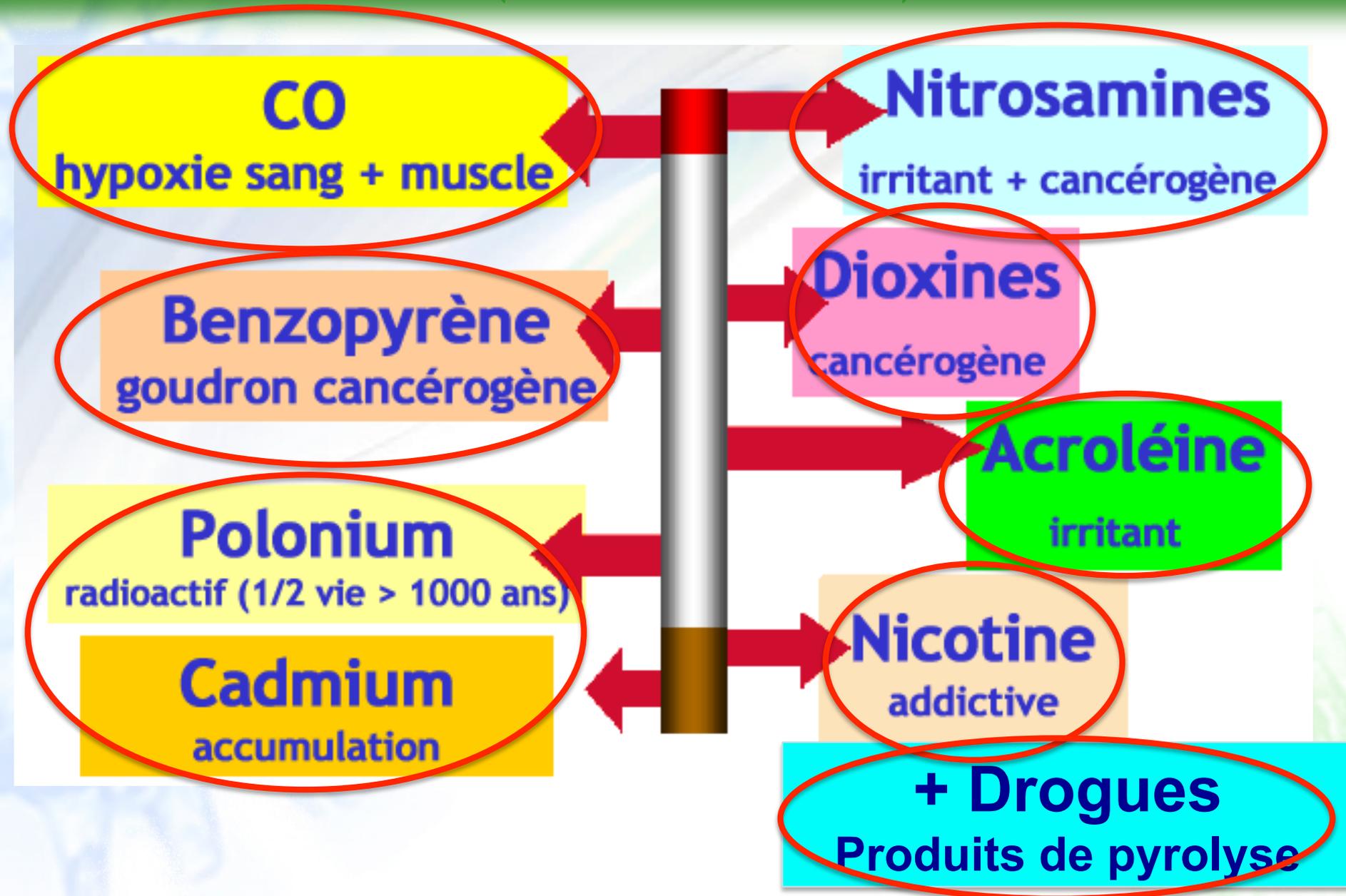


Dr Gilles PEYTAVIN PharmD PhD  
CHU X Bichat-Cl Bernard  
Paris - France

# Rappels pharmacocinétiques

	Absorption intestinale	Métabolisme	Elimination	Interaction médicamenteuse
IN(t)Tis	++	Intracellulaire (Prodrogues)	Urine	+ (Intra & extra cellulaire)
INNTIs	++	Foie +++	Urine/bile	+++ (Prédateurs sf RPV)
IPs	++	Foie +++	Bile	+++ (Prédateurs)
T20	- (SC)	Foie +	Urine	-
Anti-CCR5	+	Foie ++	Bile	+++ (Victime)
Anti-intégrases	++	Foie ++ (CYP450) + (UGT1A1)	Bile Urine	+++ + (Victimes sf EVG/c)

# Les composants de la fumée de cigarettes (tabac et autres)

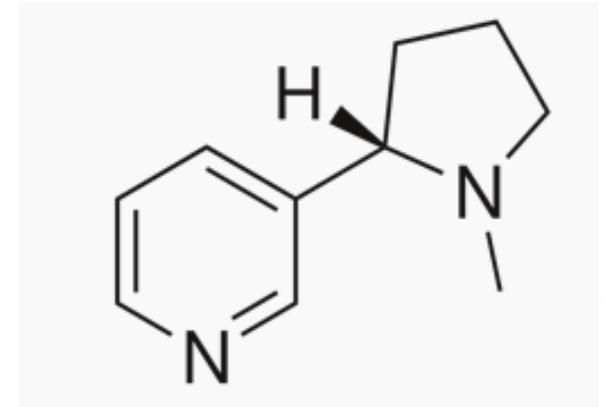


# Dépistage et évaluation de la dépendance au tabac et aux « drogues »

- Détection/quantification des substances actives/métabolites/produits de pyrolyse dans les urines/plasma
- **Méthodes** immunochimiques (screening) puis LC-MS ou GC/MS (confirmation par identification)
- **Matrices** biologiques du patient
- Matrices alternatives (cheveux, ongles, salive, etc.)
- **Substances :**
  - Nicotine/cotinine
  - Cocaïne/benzoylecgonine/benzoylecgonidine
  - Amphétamines et apparentés (sels de bains etc.)
  - Opiacés et dérivés
  - Cannabinoïdes et dérivés
  - Alcool(s)
  - Médicaments du SNC
  - Etc.

# Pharmacocinétique de la nicotine

- Biodisponibilité par VO = 20%
- Rapide absorption par muqueuse orale pH-dépendante (à pH physio 31% non ionisée)
- Bonne diffusion dans les compartiments ( $V_d = 1$  à 3,0 l/kg)
- $T_{1/2} \approx 2$  heures
- Fixation protéique = 5 à 20%
- Transfert placentaire et dans le lait maternel
- Métabolisation hépatique en cotinine ( $T_{1/2} \approx 16$ h) et autres métabolites et élimination dépendante du flux sanguin hépatique
- Élimination rénale aussi sous forme inchangée de nicotine dépendante du pH urinaire
  - pH  $\leq 5$ , élimination urinaire de nicotine  $\approx 23\%$
  - pH = 7, élimination urinaire de nicotine  $\approx 2\%$
- Induction du CYP2A6



MM = 162 Da  
PKa = 7,9  
(Chargée + à pH acide)

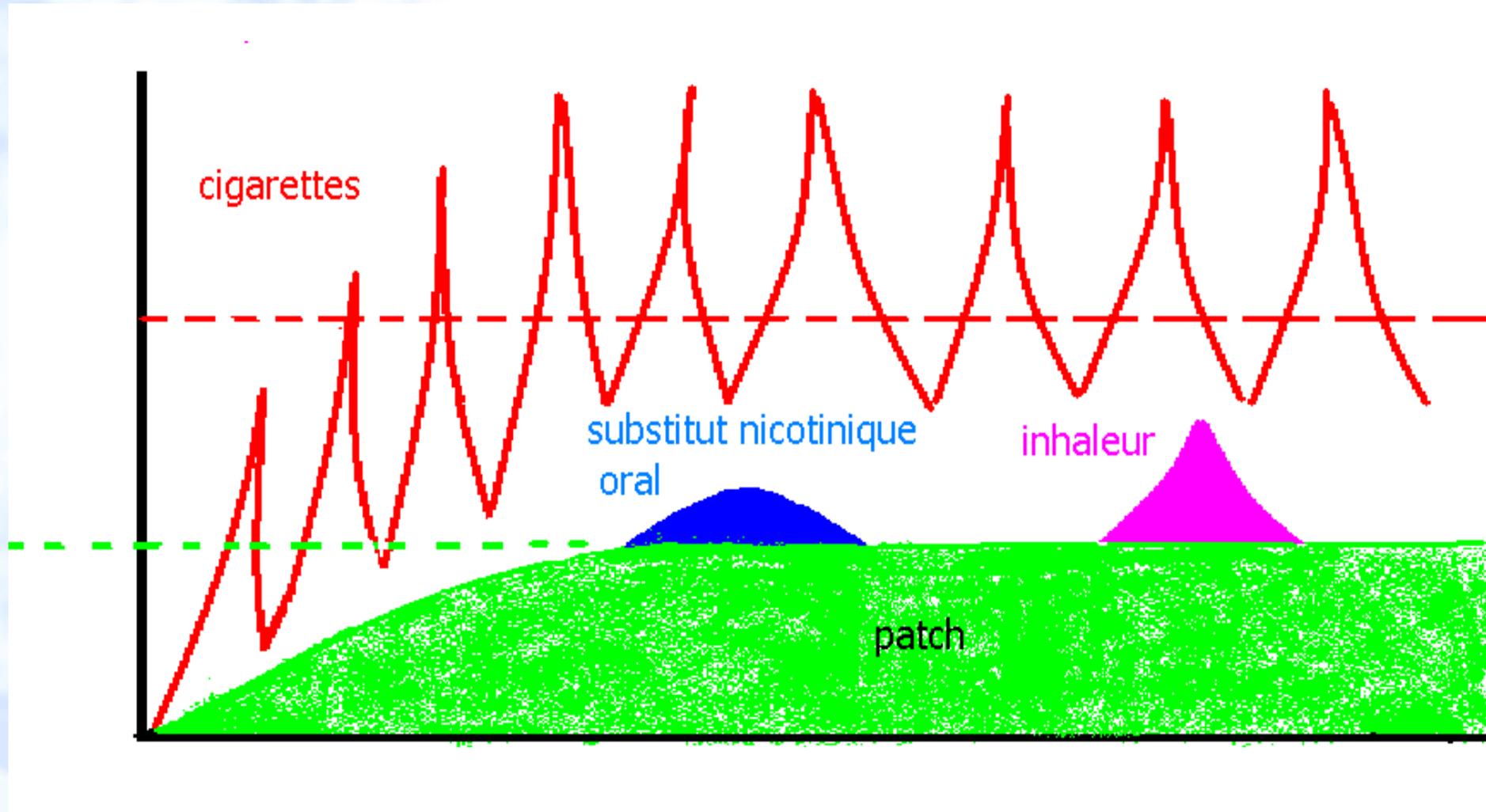
# Principaux substrats, inducteurs et inhibiteurs des CYP450

CYP	PRINCIPES ACTIFS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
1A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>. clozapine</li> <li>. théophylline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. énoxacine</li> <li>. fluvoxamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. alcool (en prise chronique)</li> <li>. tabac</li> <li>. millepertuis</li> </ul>
2C8	<ul style="list-style-type: none"> <li>. répaglinide</li> <li>. rosiglitason</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. gemfibrozil</li> </ul>	anticonvulsivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>. carbamazépine</li> <li>. phénobarbital,</li> <li>. phénytoïne</li> </ul>
2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>. flécaïnide, propafénone</li> <li>. métoprolol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. fluoxétine, paroxétine</li> <li>. quinidine</li> <li>. thioridazine</li> </ul>	anti-infectieux : <ul style="list-style-type: none"> <li>. rifampicine</li> <li>. rifabutine</li> <li>. éfavirenz</li> <li>. névirapine</li> <li>. griséofulvine</li> </ul>
3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>. ergotamine</li> <li>. dihydroergotamine</li> <li>. amiodarone, disopyramide</li> <li>. midazolam, triazolam, zolpidem</li> <li>. cisapride</li> <li>. ifosfamide</li> <li>. ciclosporine, tacrolimus, sirolimus</li> <li>. alfentanil, fentanyl, méthadone</li> <li>. pimozide</li> <li>. sildénafil, tadalafil, vardénafil</li> <li>. simvastatine, atorvastatine</li> <li>. inhibiteurs de la tyrosine-kinase</li> <li>. alcaloïdes de l'ergot vasoconstricteurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. jus de pamplemousse</li> <li>. amiodarone</li> <li>. diltiazem, vérapamil</li> <li>. kétoconazole, itraconazole</li> <li>. voriconazole, posaconazole</li> <li>. fluconazole, miconazole</li> <li>. ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir...</li> <li>. érythromycine, clarithromycine, josamycine</li> <li>. telithromycine</li> </ul>	

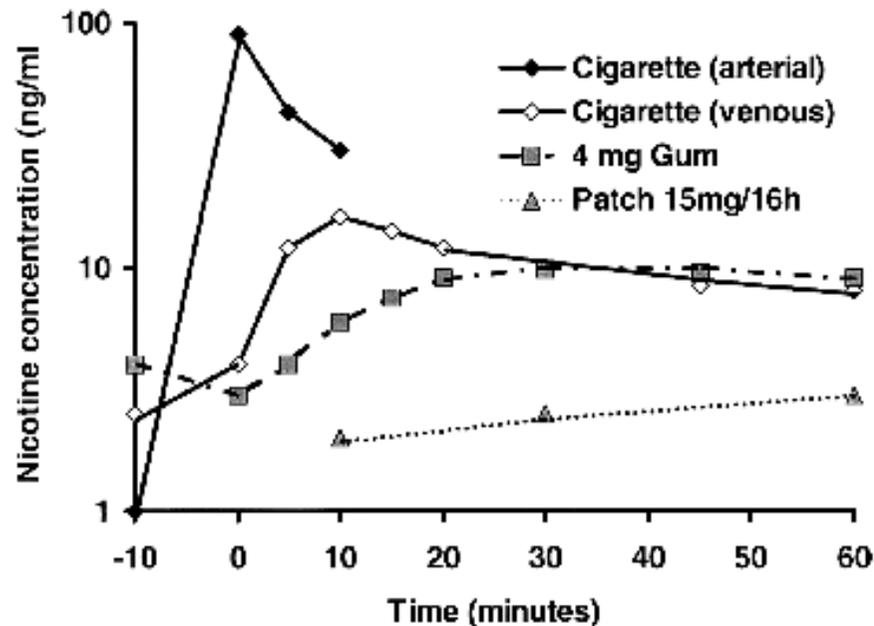
# Les substituts nicotiques

- **Pastille à sucer et comprimé à sucer et comprimé sublingual (± sucre ± aromates ± édulcoration)**
  - NICOPASS Pastille à sucer 1,5 mg et 2,5 mg
  - NICOTINELL Comprimé à sucer 1 mg
  - NIQUITIN Comprimé à sucer 2 mg/4 mg
  - NIQUITINMINIS Comprimé à sucer 1,5 mg/4 mg
  - NICOTINELL Gomme à mâcher 2 mg/4 mg
  - NICORETTE Gomme à mâcher 2 mg/4 mg
  - NICORETTE MICROTAB comprimé sublingual 2 mg
- **Solution pour pulvérisation buccale**
  - NICORETTE INHALEUR 10 mg
  - NICORETTESPRAY 1 mg/dose
- **Dispositif transdermique**
  - NICOPATCH 7 mg/14 mg/21 mg/24 h
  - NICORETTESKIN 10 mg/15 mg/25 mg/16 h
  - NICOTINELL TTS 7 mg/14 mg/21 mg//24 h
  - NIQUITIN 7 mg/14 mg/21 mg/24 h

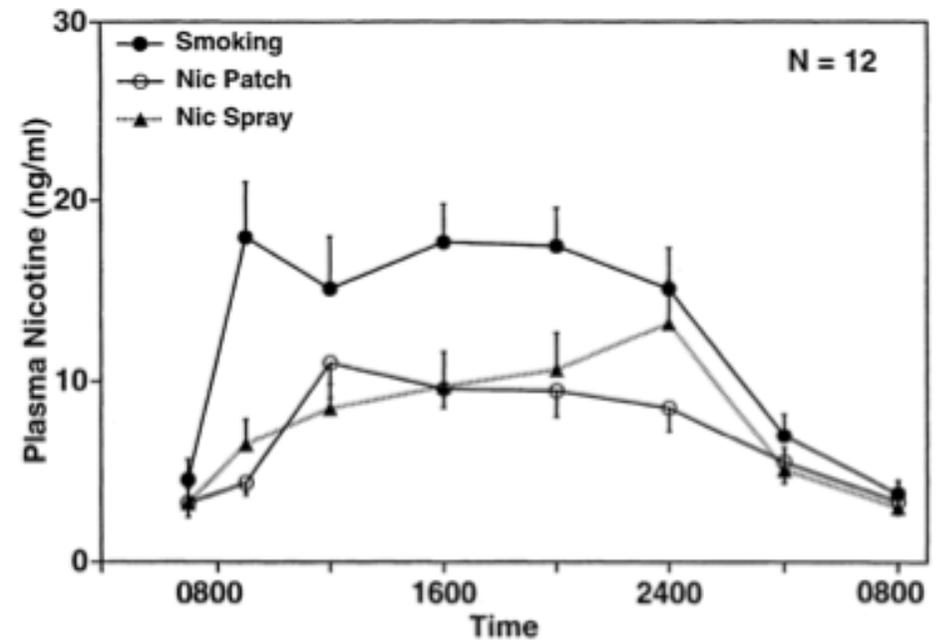
# Modélisation des cinétiques nicotiques selon les modalités de « délivrance »



# Profils PK plasmatiques de nicotine



**Figure 1** Logarithm of arterial and venous plasma nicotine concentrations after smoking a cigarette, and venous concentrations after chewing a 4 mg gum or wearing a 15 mg/16 h nicotine patch



**Figure 3** Average circadian plasma nicotine concentrations during cigarette smoking (16 cigarettes/day over 16 h), transdermal nicotine (nicotine patch, 15 mg/16 h), and nicotine nasal spray (nicotine spray, 24 times/day at 40 min intervals for 16 h)

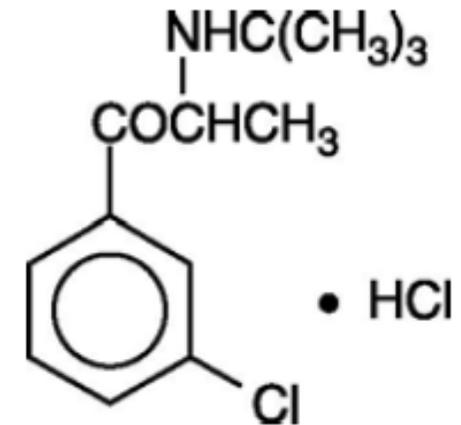
*Le Houezec Nicotine  
and addiction Int J  
Tuberc Lung Dis 2003*

# Généralités sur bupropion (Zyban 150 mg LP®)

- Inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline
- Catégorie C (grossesse)
- Efficacité démontrée dans le sevrage tabagique chez les sujets motivés de plus de 18 ans, **en bonne santé (sans pathologie cardiaque, rénale, endocrine, cutanée, neurologique ni psychiatrique)**
- La dose initiale est de 150 mg par jour pendant 6 jours, puis 300 mg par jour en 2 prises espacées d'au moins 8 heures à partir du 7<sup>e</sup> jour (dose maximale)
- **Contre-indications** : antécédents de convulsions, une tumeur du SNC, antécédents de trouble bipolaire, un sevrage alcoolique en cours avec des benzodiazépines ou apparentés, un traitement par IMAO, une anorexie ou une boulimie ancienne ou actuelle, une insuffisance hépatique sévère, des antécédents d'hypersensibilité au bupropion ou à l'un de ses excipients
- **Effets indésirables** les plus fréquents sont insomnie, sécheresse buccale, troubles digestifs, douleur abdominale, constipation, fièvre, éruption cutanée, prurit, sueurs, réactions d'hypersensibilité

# Pharmacocinétique de bupropion

- Classe des antidépresseurs « aminocétone »
- Relation PK/PD démontrée
- T<sub>max</sub> = 2 heures
- T<sub>1/2</sub> = 14 heures (8-24)
- Etat d'équilibre atteint en 8 jours
- PK linéaire entre 100 et 250 mg
- Fixation aux protéines plasmatiques à 84%

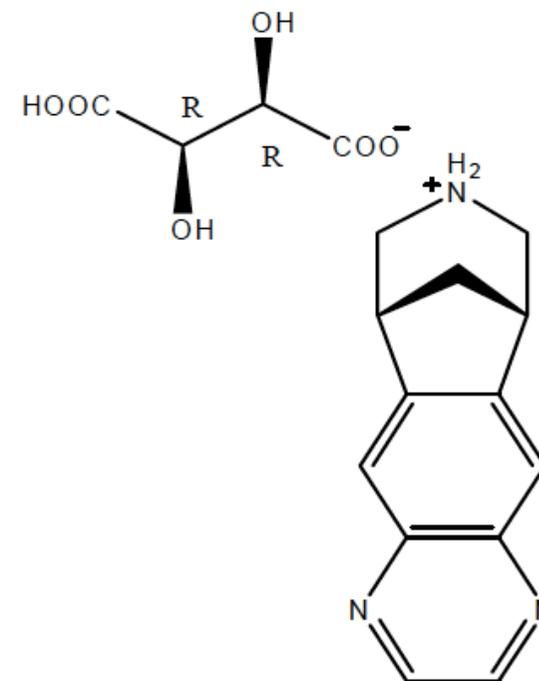


MM = 276 Da

- **Métabolisme hépatique via CYP2B6 en métabolites actifs**
  - OH-bupropion
  - Threohydro-bupropion
  - Erythrohydro-bupropion
- Elimination rénale majoritaire (87%)
- Majoration de la t<sub>1/2</sub> de l'OH-bupropion dans l'insuffisance hépatique alcoolique vs sujets sains (31 ± 14 vs 21 ± 5 heures)
- Majoration de l'exposition plasmatique de bupropion et métabolites dans l'insuffisance rénale

# Varénicline (Champix® 0,5 et 1 mg)

- Agoniste partiel sélectif des récepteurs nicotinique acétylcholine  $\alpha 4\beta 2$
- Catégorie C (grossesse)
- T<sub>max</sub> = 3-4 heures
- T<sub>1/2</sub> = 24 heures
- Etat d'équilibre atteint en 4 jours
- Fixation aux protéines plasmatiques  $\leq 20\%$
- Métabolisme hépatique minimal
- **Élimination rénale majoritaire sous forme inchangée (92%) par :**
  - Filtration glomérulaire
  - **Sécrétion tubulaire active OCT2 (*in vitro*)**
- Majoration de l'exposition plasmatique de varénicline dans l'insuffisance rénale sévère (x 2,1 pour Cl créatinine < 30 ml/min)
- Dialysance



MM = 361 Da



Transporter	Gene	Substrates
P-gp	<i>ABCB1</i>	Aliskiren, ambrisentan, colchicine, digoxin, everolimus, fexofenadine, imatinib, <u>lapatinib</u> , maraviroc, nilotinib, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, tolvaptan, topotecan
BCRP	<i>ABCG2</i>	<u>Methotrexate</u> , mitoxantrone, imatinib, irinotecan, <u>lapatinib</u> , <u>rosuvastatin</u> , sulfasalazine, topotecan
OATP1B1	<i>SCLO1B1</i>	Atrasentan, bosentan, ezetimibe, irinotecan, <u>statins</u> (e.g., atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pitavastatin, pravastatin), repaglinide, rifampin, valsartan, olmesartan
OATP1B3	<i>SCLO1B3</i>	<u>Statins</u> (e.g., atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin), telmisartan, valsartan, olmesartan, rifampin
OCT2	<i>SLC22A2</i>	Amantadine, amiloride, cimetidine, dopamine, famotidine, memantine, metformin, pindolol, procainamide, ranitidine, varenicline, oxaliplatin
OAT1	<i>SLC22A6</i>	acyclovir, adefovir, ciprofloxacin, lamivudine, <u>methotrexate</u> , oseltamivir, tenofovir, zalcitabine, zidovudine
OAT3	<i>SLC22A8</i>	Bumetanide, cimetidine, furosemide, <u>methotrexate</u> , zidovudine, sitagliptin, tenofovir

# Interactions entre antidépresseurs et ARV

		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
SSRI	Citalopram	↑ <sup>a</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Escitalopram	↑ <sup>a</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Fluvoxamine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Fluoxétine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Paroxétine	↑↓?	↓39%	↓50%	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Sertraline	↓	↓49%	↓	↓	↓	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
SNRI	Duloxétine	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Venlafaxine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
TCA	Amitriptyline	↑	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Clomipramine	↑	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Desipramine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Doxépin	↑	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Imipramine	↑ <sup>a</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Nortriptyline	↑ <sup>a</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>ab</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
TeCA	Trimipramine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Maprotiline	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Miansérine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Mirtazapine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Others	Rupronolone	↓	↓	↓	↓	↓57%	↓	↓55%	↔	↓	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Lamotrigine	↓32%	↓	↓	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Nefazodone	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓↑	↓	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	St John's wort	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Trazodone	↑	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔

# Interactions entre anxiolytiques/hypnotiques et ARV

		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Anxiolytics	Alprazolam	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>b</sup>	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Bromazepam	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Buspirone	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Clorazepate	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Diazepam	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↑	↑	↓	↑	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Lorazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Oxazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Hypnotics	Chlordiazepoxide	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Estazolam	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Flunitrazepam	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Flurazepam	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Lormetazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Midazolam (oral)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Temazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Triazolam	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Valerian	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Zaleplon	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Zolpidem	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Zopiclone	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔

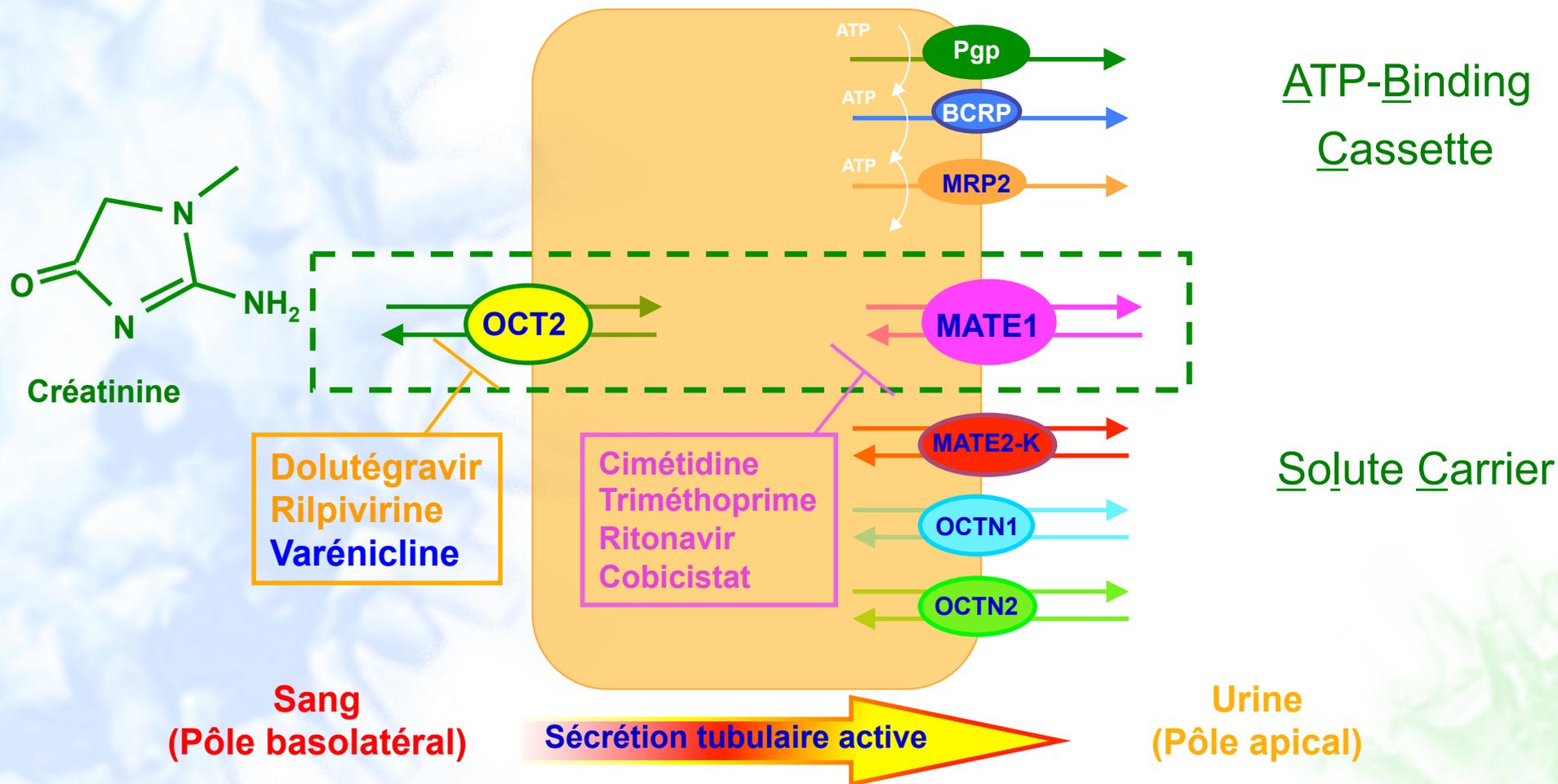
# Interactions potentielles entre BZD et apparentés et IP/r et INNTI

	Dose (mg/day)	Half-life	Active metabolites	Interactions
Alprazolam	0.75-3	Intermediate (5-24 h)	Yes	↑ toxicity by PI
Benzazepam	25-100	Short (< 5 h)	No	–
Bromazepam	3-12	Intermediate	No	–
Clonazepam	1-4	Long (> 24 h)	No	↑ toxicity by PI
Clorazepate	5-45	Long	Yes	↑ toxicity by PI
Chlordiazepoxide	30	Long	Yes	No
Diazepam	5-20	Long	Yes	↑ toxicity by PI
Lorazepam	2.0-7.5	Intermediate	No	↑ toxicity by zidovudine
Flurazepam	15-30	Long	Yes	↑ toxicity by PI
Lormetazepam	0.5-2	Intermediate	No	–
Midazolam	7.5-15	Short	Yes	Contraindicated with PI or efavirenz
Oxacepam	15-60	Intermediate	No	↑ zidovudine toxicity
Temazepam	15	Intermediate	No	↑ zidovudine toxicity
Triazolam	0.125-0.25	Short	Yes	Contraindicated with PI
Zopiclone	7.5-15	Intermediate	Yes	↑ PI levels and ↓ NNRTI levels
Zolpidem	10-20	Short	Yes	↑ PI levels and ↓ NNRTI levels

# Caractéristiques PK des « stabilisateurs d'humeur »

	Plasma protein binding (%)	Liver metabolism (%)	CYP450 Isoenzyme
Carbamazepine	75	95	Metabolic pathway: 3A4 >> 2C8, 1A2 Induction: 3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 1A2 and UGT Active metabolite: epoxidehydrolase
Oxcarbazepine	40	5	Metabolic pathway: 3A4, C19 Induction: 3A4 Inhibition: C19
Valproate	90	20	Metabolic pathway: UGT (50%), mitochondrial oxidation (40%), minor CYP450 dependent Inhibition: UGT, 2C9, 2C19
Lamotrigine	55	90	Metabolic pathway: UGT Induction: UGT
Topiramate	15	20	Excreted unchanged in urine (55-97%) Induction: 3A4 Inhibition: 2C19
Gabapentin	0	0	Excreted unchanged in urine
Pregabalin	0	0	Excreted unchanged in urine

# Effets de ARV sur les transports de la cellule tubulaire proximale rénale



# Ressources en ligne

- **Listes des CYP450 (Substrats, inhibiteurs et inducteurs) :**
  - <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddls>
- **Interactions médicamenteuses :**
  - [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html)
  - <http://www.medscape.com/druginfo/drugintercheker>
  - <http://www.drugstore.com/pharmacy/drugcheker/>
  - <http://drugcheker.aol.com/>
- **HIV co-infection :**
  - <http://www.hiv-druginteractions.org>
  - <http://www.hep-druginteractions.org>
- **Summary of Product Characteristics**
  - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human>
  - <http://www.fda.gov>
- **Medline :**
  - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- ***Toujours confirmer l'information par 2 sources différentes !!***

**Merci de votre attention !**