

10

Pharmacologie des antirétroviraux

Les médicaments antirétroviraux sont regroupés en quatre classes pharmacologiques. Au sein d'une même classe, les caractéristiques pharmacodynamiques (mécanisme d'action sur la cible virale) et pharmacocinétiques (en particulier les voies d'élimination) sont proches. Les caractéristiques pharmacocinétiques (c'est-à-dire absorption, distribution et élimination) conditionnent le niveau d'exposition dans l'organisme. La connaissance de ces propriétés permet d'optimiser le traitement au regard de la puissance virologique de la molécule et des interactions médicamenteuses entre antirétroviraux. La relation concentration-effet démontrée pour certains de ces médicaments permet de proposer, dans certaines circonstances, une individualisation de la posologie avec l'aide du suivi thérapeutique pharmacologique.

Les indications actuelles du suivi thérapeutique pharmacologique des INNTI et des IP sont développées dans la suite de ce chapitre, après avoir fait un rappel sur les caractéristiques pharmacocinétiques des antirétroviraux disponibles et leurs principales interactions lorsqu'ils sont associés.

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTIRÉTROVIRAUX

Les caractéristiques des antirétroviraux disponibles en 2006 sont résumées dans le tableau 10-1.

Les *inhibiteurs nucléos(t)idiques* (INTI) de la transcriptase inverse sont des « prodrogues ». Seuls leurs dérivés triphosphorylés par la cellule sont actifs. Le ténofovir est l'unique représentant des analogues nucléotidiques, il est diphosphorylé par la cellule. La biodisponibilité des INTI est en général bonne. Ils sont peu fixés aux protéines plasmatiques et éliminés dans les urines sous forme inchangée, sauf la zidovudine et l'abacavir qui sont en partie glucuroconjugués et la didanosine éliminée pour partie en hypoxanthine. La zalcitabine a été retirée du marché. Tous les INTI, sauf la zidovudine et la stavudine, ont des caractéristiques leur permettant d'être administrés en une prise par jour [1, 2].

Les *inhibiteurs non nucléosidiques* (INNTI) de la transcriptase inverse ont pour principale caractéristique d'avoir une demi-vie prolongée (> 30 heures), d'être éliminés par les cytochromes P450 (CYP) hépatiques et de posséder des propriétés inductrices enzymatiques.

Les *inhibiteurs de protéase* du VIH (IP) ont une demi-vie comprise entre 2 et 9 heures. Ils sont d'abord métabolisés dans l'intestin (ce qui explique une faible biodisponibilité pour certains d'entre eux), puis dans le foie par les cytochromes CYP3A (CYP3A4 et CYP3A5) pour lesquels ils ont une forte affinité, ce qui leur confère des propriétés inhibitrices (*voir plus loin*). Certains IP sont par ailleurs inducteurs enzymatiques (*voir plus loin*).

Tableau 10-I Paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux ayant une AMM ou une ATU en 2006

| | F (p. 100) | T _{max} (heures) | Fp (p. 100) | Élimination | T _{1/2} (heures) |
|---------------------------|---------------|------------------------------|----------------|--|------------------------------|
| Abacavir | 75 (S) | 1 | 49 | < 5 p. 100 rein + enzymes hépatiques | 0,8-1,5 (21 intracell.) |
| Didanosine | 40 (A) | 1 | < 5 | 50 p. 100 rein | 1-2 (15-20 intracell.) |
| Emtricitabine | 90 (S) | 1 | < 5 | 80 p. 100 rein | 9 (39 intracell.) |
| Lamivudine | 80 (S) | 1 | < 5 | 80 p. 100 rein | 2-3 (10-15 intracell.) |
| Stavudine | 80 (S) | 1 | < 5 | 80 p. 100 rein | 1-1,5 (3-5 intracell.) |
| Zidovudine | 60 (S) | 1 | 20 | 20 p. 100 rein + 80 p. 100 conjugaison | 1-1,5 (3-5 intracell.) |
| Ténofovir | 40 (R) | 2-3 | < 10 | 80 p. 100 rein | 14 (> 60 intracell.) |
| Éfavirenz | 50 (S) | 2-5 | 99,5 | < 1 p. 100 rein + CYP2B6 | 50 |
| Névirapine | 90 (S) | 4 | 60 | < 15 p. 100 rein + CYP2B6 + 3A4 | 30 |
| Amprénavir ⁽¹⁾ | 30-90 (S) | 2 | 90 | < 5 p. 100 rein + CYP3A | 7-12 |
| Atazanavir | ND (R) | 2 | 86 | < 10 p. 100 rein + CYP3A | 7 |
| Indinavir | 60 (A) | 1 | 60 | 10 p. 100 rein + CYP3A | 1,5-2 |
| Lopinavir/r | ND (R) | 5 | 99 | < 5 p. 100 rein + CYP3A | 5-6 |
| Nelfinavir | 60-80 (R) | 3 | 98 | < 5 p. 100 rein + CYP3A + CYP2C19 | 5-7 |
| Ritonavir | 70 (R) | 3 | 99 | < 5 p. 100 rein + CYP3A | 3-5 |
| Saquinavir | 4-10 (R) | 1-2 | 97 | < 5 p. 100 rein + CYP3A | 5 |
| Tipranavir | ND (R) | 3 | 99 | < 5 p. 100 rein + CYP3A | 6 (dose unique) |
| Darunavir (ATU) | ND (R) | 1-4 | 94 | < 5 p. 100 rein + CYP3A | 10-15 |
| Enfuvirtide | 70 (voie SC) | 7 | 97 | Peptidases-acides aminés | 3-8 |

F : biodisponibilité ; T_{max} : temps d'obtention du pic plasmatique ; fp : fixation aux protéines plasmatiques ; T_{1/2} : demi-vie ; S : repas sans effet cliniquement significatif ; R : le repas augmente la biodisponibilité ; A : à jeun (le repas diminue la biodisponibilité) ; intracell. : dérivé triphosphorylé intracellulaire ; ND : non déterminé

(1) Après administration de fosamprénavir, l'amprénavir est retrouvé dans la circulation systémique.

- Les INNTI et les IP ont des caractéristiques pharmacocinétiques complexes, en particulier une non-linéarité qui explique que l'augmentation des concentrations ne soit pas proportionnelle à l'augmentation de la dose. On estime que l'état d'équilibre est en général atteint au bout de 10 à 15 jours de traitement.

- Le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A. Administré à faible dose (100 mg ou 200 mg, 1 à 2 fois par jour), il augmente de façon importante les concentrations plasmatiques des IP associés.

L'*enfuvirtide*, premier inhibiteur de fusion commercialisé, est un peptide de 36 acides aminés. Il est administré par voie sous-cutanée en deux prises par jour, car il est dégradé par voie orale. Son métabolisme est indépendant du CYP3A.

Antirétroviraux en développement clinique

Ces antirétroviraux appartiennent à la classe des INTI, des INNTI (étravirine), des IP (bréca- navir) ou à de nouvelles classes thérapeutiques (antagonistes du récepteur CCR5, maraviroc ; inhibiteurs de l'intégrase, MK0518 et GS9137).

Certaines molécules sont métabolisées par le CYP3A4 et sont évaluées avec du ritona- vir pour en augmenter l'exposition. Le profil des interactions médicamenteuses possibles est en cours d'étude.

Nouvelles formes galéniques

La mise à disposition de nouvelles formes galéniques (Tableau 10-II) simplifie le traite- ment. Leur biodisponibilité n'est pas ou peu modifiée par rapport aux formes de référence.

Tableau 10-II Nouvelles formulations galéniques disponibles

| | Ancienne formulation | Nouvelle formulation disponible |
|---------------------|-------------------------------|---|
| INTI | | 2 principes actifs associés |
| TénofovirDF | Cp 300 mg | TénofovirDF + emtricitabine 300/200 mg (Truvada®) |
| Emtricitabine | Cp 200 mg | |
| Abacavir | Cp 600 mg | Abacavir + lamivudine 600/300 mg (Kivexa®) |
| Lamivudine | Cp 300 mg | |
| IP | | Dosage augmenté |
| Amprénavir | Capsule 150 mg ⁽¹⁾ | Fosamprénavir (prodrogue) comprimé à 700 mg = 600 mg amprénavir |
| Lopinavir/ritonavir | Capsule 133/33 mg | Comprimé 200/50 mg |
| Saquinavir | Gélule 200 mg | Comprimé 500 mg |
| Nelfinavir | Gélule 250 mg | Gélule 625 mg (non commercialisé en Europe) |

(1) N'est plus commercialisée.

L'administration d'une prise quotidienne a pour objectif d'améliorer l'observance, mais avec des limites [1, 2] :

– l'oubli de prise est probablement plus délétère pour les schémas thérapeutiques en monoprise quotidienne par rapport à ceux en 2 prises par jour, en particulier pour les médi- caments à demi-vie courte tels que les IP/r ;

– l'efficacité à long terme de schémas thérapeutiques avec un IP/r, où tous les antiré- troviraux sont administrés en une prise par jour, est peu évaluée.

Sources de variabilité interindividuelle

Des situations physiopathologiques particulières entraînent une modification importante des concentrations plasmatiques.

Pharmacogénétique

L'existence de polymorphismes des gènes codant la glycoprotéine P (MDR1) ou certains cytochromes P450 (CYP3A5, CYP2C19 ou CYP2B6...) a été démontrée [3]. Un certain nombre d'études ont tenté de relier l'exposition plasmatique au polymorphisme du gène *MDR*,

mais les résultats sont à ce jour discordants, démontrant la pluralité des phénomènes impliqués dans l'élimination de ces molécules [4-6].

La demi-vie de l'efavirenz est prolongée (avec un risque de « surexposition » et d'augmentation de toxicité) chez des patients présentant un polymorphisme du gène codant le CYP2B6, plus fréquent chez les patients d'origine africaine que d'origine caucasienne [7, 8]. Le nelfinavir est métabolisé en partie par le CYP2C19 qui produit un métabolite actif (M8). Ce métabolite, dont les concentrations représentent environ un tiers des concentrations de nelfinavir chez les patients métaboliseurs rapides, n'est pas détectable chez les patients métaboliseurs lents (polymorphisme génétique). Il semble que les conséquences cliniques de ce polymorphisme restent modestes.

Les hyperbilirubinémies associées au traitement par l'indinavir ou l'atazanavir sont plus fréquentes chez les patients ayant un syndrome de Gilbert et un déficit en UGT1A1, enzyme qui participe à la glucuroconjugaison de la bilirubine [9].

La fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir est plus élevée chez les patients ayant l'haplotype HLA-B*5701 [10] ; le risque de réaction d'hypersensibilité à la névirapine (hépatite sévère et/ou rash) semble plus élevé chez les patients ayant l'haplotype HLA-DRB1*0101 [11].

Le génotypage des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments ou du système HLA n'est pas recommandé. La mise en place d'études génétiques est souhaitable dans le cadre d'essais cliniques pour identifier les populations à risque de réponse thérapeutique sous-optimale ou, à l'inverse, d'effets indésirables graves.

Grossesse

La mesure des concentrations plasmatiques est indiquée pendant la grossesse dans les mêmes situations que pour les autres patients (échec virologique, hépatopathie...).

La pharmacocinétique des IP étant modifiée avec une diminution des concentrations plasmatiques durant le dernier trimestre de la grossesse, il est recommandé de réaliser une mesure des concentrations entre S30 et S32 en cas d'initiation ou de modification du traitement [12] (*voir* Chapitre 6).

Insuffisance rénale et hémodialyse

Les adaptations de posologie proposées pour les INTI sont regroupées dans le tableau 10-III. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'abacavir.

Les INNTI et les IP étant éliminés par le foie, leurs concentrations sont peu modifiées en cas d'insuffisance rénale. Leurs caractéristiques pharmacocinétiques (fixation protéique élevée, volume de distribution important) sont telles que l'hémodialyse modifie peu les concentrations, sauf celles de la névirapine qu'il est conseillé d'administrer à la fin d'une séance (AII).

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatocellulaire ou de dysfonctionnement hépatique, en particulier chez les patients co-infectés par le VHB ou le VHC, un dosage plasmatique des IP est recommandé afin d'optimiser la posologie [13, 14]. En l'absence d'étude, l'abacavir, les INNTI et les IP, sauf le nelfinavir, sont à éviter chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (*voir* Chapitre 11).

Quotient inhibiteur

La notion de quotient inhibiteur des IP permet de relier la concentration mesurée de l'IP (le plus souvent la concentration résiduelle ou C_{min}) à la concentration fournie par le phénotype de résistance exprimée en concentration inhibitrice (CI_{50} ou CI_{90}) [15]. Plus le rapport

Tableau 10-III Adaptations de la posologie des INTI et du ténofovir en fonction de la clairance de la créatinine (All)

| | Clairance de la créatinine (ml/min) | | | | Patients hémodialysés | |
|---------------------------|-------------------------------------|--|--|---------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| | > 50 | 30-49 | 10-29 | < 10 | | |
| Abacavir | 600 mg/12 h | Non modifié par l'insuffisance rénale : 600 mg/12 h | | | | |
| Didanosine | | | | | | |
| ≥ 60 kg | 400 mg/24 h ⁽¹⁾ | 200 mg/24 h ⁽¹⁾ | 150 mg/24 h | 100 mg/24 h | 100 mg/24 h | |
| < 60 kg | 250 mg/12 h ⁽¹⁾ | 150 mg/24 h | 100 mg/24 h | 75 mg/24 h | 75 mg/24 h | |
| Emtricitabine | 200 mg/24 h | 200 mg/48 h | 200 mg/72 h | 200 mg/96 h | 200 mg après chaque séance de dialyse | |
| Lamivudine | 150 mg/12 h ou 300 mg/24 h | 150 mg/24 h | Dose de charge de 150 mg, puis 25 à 50 mg/24 h | | | |
| Stavudine | | | | | | |
| ≥ 60 kg | 40 mg/12 h | 40 mg/24 h | 20 mg/24 h | 20 mg/24 h | 20 mg/24 h | Après la séance de dialyse |
| < 60 kg | 30 mg/12 h | 30 mg/24 h | 15 mg/24 h | 15 mg/24 h | 15 mg/24 h | |
| Zidovudine | 300 mg/12 h | 300 mg/12 h | 150 mg/12 h | 150 mg/12 h | 150 mg/12 h | |
| Ténofovir | 300 mg/24 h | 300 mg tous les 2 j | 300 mg 2 fois par semaine | 300 mg 1 fois par semaine | | |
| Ténofovir + emtricitabine | 1 cp/24 h | 1 cp tous les 2 j | Non recommandé. Administrer emtricitabine et ténofovir en respectant les recommandations ci-dessus | | | |
| Abacavir + lamivudine | 1 cp/24 h | Non recommandé. Administrer abacavir et lamivudine en respectant les recommandations ci-dessus | | | | |

(1) Forme gastro-résistante.

C_{min}/CI est élevé, plus la puissance inhibitrice d'un IP est importante. La mesure des CI en virologie est complexe, puisqu'elle nécessite une culture cellulaire et une transfection virale. À l'heure actuelle, seuls trois laboratoires privés dans le monde commercialisent ces tests, en sachant que les CI sont variables d'un laboratoire à l'autre.

Le quotient inhibiteur génotypique est calculé par le rapport $C_{min}/$ nombre de mutations sur le gène de la protéase du VIH [16] (voir Chapitre 9). Il est facile d'accès et d'interprétation plus simple chez les patients en échec de plusieurs lignes de traitement. Cependant, son intérêt par rapport au génotype viral reste à valider.

Le quotient inhibiteur pourrait être proposé pour intégrer l'exposition aux médicaments antirétroviraux et la susceptibilité de la souche virale comme facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique. Cependant, il s'agit encore d'un outil de recherche qui demande à être validé dans le cadre d'essais cliniques.

RAPPELS SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

Les interactions les plus fréquemment rencontrées concernent les INNTI et les IP, métabolisés par les cytochromes P450 [17-19]. Les IP ont des propriétés inhibitrices

importantes du fait de leur affinité pour le CYP3A. Le nelfinavir est de plus métabolisé par le CYP2C19, ce qui lui confère un profil d'interactions différent des autres IP. La névirapine et l'efavirenz sont des inducteurs enzymatiques. Le ritonavir, le nelfinavir, le lopinavir, l'amprénavir et le tipranavir sont également inducteurs de certaines enzymes du métabolisme et de transporteurs, rendant très complexe la prévision des interactions médicamenteuses chez des malades recevant une multithérapie.

Les conséquences pharmacocinétiques et thérapeutiques de l'induction et/ou de l'inhibition enzymatique, ainsi que les principaux antirétroviraux concernés, sont résumés ci-dessous :

- *inhibition enzymatique* : elle est le plus souvent due à une compétition de deux médicaments sur le site de fixation de l'enzyme qui les métabolise, le médicament qui a la plus forte affinité diminuant le métabolisme du médicament associé. La survenue de l'interaction est immédiate, dès que les deux médicaments sont associés. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une diminution de sa clairance, une augmentation de ses concentrations plasmatiques et une diminution de la formation de ses métabolites. L'activité thérapeutique du médicament associé est augmentée, ainsi que le risque de survenue d'effets indésirables. Le ritonavir, même à faible dose, est l'un des inhibiteurs le plus puissant du CYP3A ;

- *induction enzymatique* : elle est due à une augmentation de synthèse des CYP (ou d'une façon plus générale, de toute enzyme qui participe au métabolisme des médicaments). La capacité de synthèse de ces protéines est maximale en 6 à 10 jours. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une augmentation de sa clairance, une diminution de ses concentrations plasmatiques et une augmentation de la formation de métabolites. L'activité d'un médicament associé à un antirétroviral inducteur enzymatique est donc diminuée. Les principaux médicaments inducteurs enzymatiques sont la rifampicine (le plus puissant), la rifabutine, le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne et, dans le domaine des antirétroviraux, la névirapine, l'efavirenz, le tipranavir, le ritonavir, le nelfinavir, l'amprénavir et probablement le darunavir.

Interactions entre antirétroviraux

Interactions entre INTI

Les associations d'INTI non recommandées sont regroupées dans le tableau 10-IV. Les interactions n'expliquent pas la moindre efficacité des trithérapies d'INTI par rapport aux trithérapies comportant deux classes d'antirétroviraux (2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IP). Une seule interaction pharmacocinétique a été décrite à ce jour : en présence de ténofovir, les concentrations plasmatiques de didanosine augmentent (AUC + 60 p. 100 en moyenne). Le ténofovir, tout comme le ganciclovir, inhibe la purine nucléoside phosphorylase impliquée dans le métabolisme de la didanosine en hypoxanthine [20, 21]. Une diminution de la posologie de didanosine de 400 mg à 250 mg/j pour éviter la survenue d'effets indésirables a été proposée (patients de plus de 60 kg). Cependant, une diminution des CD4 et des échecs virologiques ont été observés chez des patients traités par didanosine + ténofovir + efavirenz pour des raisons non totalement élucidées, mais probablement liées à la puissance virologique non optimale de cette association [22-24]. Une telle association n'est donc pas recommandée.

Tableau 10-IV Associations d'INTI non recommandées

| Associations | Commentaires |
|------------------------|---|
| Zidovudine + stavudine | Antagonisme (même kinase) |
| Didanosine + stavudine | Toxicité mitochondriale augmentée |
| Didanosine + ténofovir | Interaction pharmacocinétique et puissance virologique non optimale |

Interactions INTI-IP

Compte tenu des profils métaboliques différents, ces interactions sont rares et imprévisibles. Il a été montré récemment que le ténofovir diminue les concentrations d'atazanavir ; le mécanisme exact de cette interaction n'est pas élucidé [25]. À l'inverse, l'atazanavir/r et le lopinavir/r augmentent les concentrations de ténofovir d'environ 30 p. 100, ce qui renforce la nécessité d'une surveillance rénale étroite (B).

Interactions INNTI-IP

Elles sont la conséquence du caractère inducteur des INNTI, qui diminuent les concentrations et donc l'efficacité des IP associés ; seule exception, les concentrations de nelfinavir ne sont pas modifiées par l'efavirenz. L'utilisation des IP/r diminue les conséquences de l'effet inducteur. Les posologies d'IP à utiliser en association aux INNTI n'ont pas toutes été validées. Une mesure des concentrations est recommandée (BIIa).

Interactions entre IP

Place du ritonavir

L'association d'un IP au ritonavir à faible dose est habituelle et permet d'obtenir des concentrations résiduelles supérieures aux CI_{90} des virus sensibles (ce qui autorise la diminution de la posologie de l'IP) et souvent aux CI_{90} des virus mutés. Seul le nelfinavir est peu sensible à l'effet inhibiteur du ritonavir. À ce jour, les nouveaux IP sont développés d'emblée associés au ritonavir.

Associations d'IP

Dans certaines situations, le clinicien peut être amené à associer deux IP à une faible dose de ritonavir. Cependant, leur prescription doit être prudente car l'efficacité de certaines de ces associations n'a pas été validée et les interactions ne sont pas toujours prévisibles [26, 27]. Les associations d'IP ayant fait l'objet d'études pharmacocinétiques sont résumées dans le tableau 10-V. La réalisation précoce des dosages et la surveillance rapprochée de l'efficacité virologique sont recommandées (AIIa). L'optimisation des concentrations peut s'effectuer soit en augmentant la posologie du ritonavir additionnel (+100 mg/prise), soit en augmentant la posologie de l'IP dont la concentration a été diminuée par l'interaction. Chez les patients en échec virologique, les concentrations mesurées doivent être interprétées en fonction des tests de résistance.

Interactions des antirétroviraux avec les autres médicaments

La revue exhaustive des interactions décrites dans la littérature ou dans les dossiers d'enregistrement est disponible dans l'ouvrage de Dariosecq et al. [41] et sur le site internet : <http://www.hiv-druginteractions.org>.

Effet des IP sur d'autres médicaments

- L'association d'IP avec des médicaments métabolisés par le CYP3A et à marge thérapeutique étroite doivent être évitées [42] :
 - les IP sont contre-indiqués avec le cisapride, l'astémizole, le pimozide, compte tenu du risque de torsades de pointes, et avec tous les dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ergotisme) ;
 - les interactions avec les médicaments utilisés dans la prise en charge des infections opportunistes (rifabutine, antinéoplasiques...) sont discutées dans le chapitre correspondant (voir Chapitre 13) ;

Tableau 10-V Interactions entre IP : l'importance de l'interaction est quantifiée par son effet sur la concentration résiduelle.

| Associations étudiées Posologie (en mg) | Modifications pharmacinétiques 2 IP + ritonavir versus IP + ritonavir | Commentaires et recommandations | Références |
|---|---|---|------------|
| LPV/r + ATV 400/100 (× 2/j) + 300 (× 1/j) | LPV ↓ 20 p. 100 ATV ↔ | Posologie inchangée | 28, 29 |
| LPV/r + fAPV (ou APV) 400/100 (× 2/j) + 700 (ou 600) (× 2/j) | LPV ↓ 50 p. 100 APV ↓ 70 p. 100 | LPV/r 400/100 (× 2/j) + fAPV 700 (× 2/j) + RTV 100 mg (× 2/j) ; ou LPV/r 533/133 (× 2/j) + fAPV 1 400 (× 2/j) | 30-32 |
| LPV/r + IDV 400/100 (× 2/j) + 400 (× 2/j) | LPV ↔ IDV ↔ | Posologie inchangée Surveiller tolérance | 33, 34 |
| LPV/r + SQV 400/100 (× 2/j) + 1 000 (× 2/j) | LPV ↔ SQV ↔ | Posologie inchangée | 35 |
| fAPV + r + ATV 700 (× 2/j) + 100 (× 2/j) + 300 (× 1/j) | APV ↔ ATV ↓ 22 p. 100 | Posologie inchangée | 36, 37 |
| fAPV + r + SQV 700 (× 2/j) + 100 (× 2/j) + 1 000 (× 2/j) | APV ↔ SQV ↓ 40 p. 100 | Suggestion ritonavir 200 (× 2/j) | 38 |
| SQV + r + ATV 1 600 (× 1/j) + 100 (× 1/j) + 300 (× 1/j) | SQV ↑ 100 p. 100 ATV ↔ | Suggestion SQV 1 500 ou 2 000 (× 1/j) | 39 |
| TPV + r + APV 500 (× 2/j) + 200 (× 2/j) + 600 (× 2/j) | TPV ↔ APV ↓ 44-55 p. 100 | Associations déconseillées. En cas d'utilisation, majorer les doses de fAPV (1 400 × 2/j) ou LPV/r (533/133 × 2/j) | 40 |
| TPV + r + LPV/r 500 (× 2/j) + 100 (× 2/j) + 400/100 (× 2/j) | TPV ↔ LPV ↓ 55-70 p. 100 | | |
| TPV + r + SQV 500 (× 2/j) + 200 (× 2/j) + 1 000 (× 2/j) | TPV ↔ SQV ↓ 76-82 p. 100 | Association non recommandée | 40 |

APV : amprénavir ; fAPV : fosamprénavir ; ATV : atazanavir ; IDV : indinavir ; LPV : lopinavir ; r : ritonavir à faible dose ; SQV : saquinavir ; TPV : tipranavir.

- les IP sont contre-indiqués avec les statines métabolisées par le CYP3A4 (simvastatine, atorvastatine), compte tenu du risque augmenté de rhabdomyolyse. En revanche, l'association est possible avec la pravastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine ;
- l'association d'IP avec certains antipaludéens, tels que la quinine et l'halofantrine, qui sont des substrats du CYP3A, est à éviter [43]. La prescription de quinine chez ces patients sera réalisée sous surveillance de l'ECG (BIII). Bien que la méfloquine soit métabolisée par le CYP3A, il ne semble pas y avoir d'interaction cliniquement significative avec le ritonavir [44] ;
- le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus ou de la ciclosporine sera renforcé chez les patients transplantés infectés par le VIH.
 - L'effet inducteur de certains IP diminue les concentrations d'éthinylœstradiol (risque d'effet contraceptif diminué avec les pilules faiblement dosées) et de la méthadone (risque de syndrome de sevrage).
 - L'absorption de l'atazanavir en présence d'anti-acide est diminuée chez certains patients. L'association d'atazanavir et d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) n'est pas recommandée ; la prise d'atazanavir et d'anti-H₂ ou de gel d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium doit être décalée dans le temps (BIIb).

Effet de certains médicaments sur les IP

L'administration de rifampicine est contre-indiquée avec les IP (*voir* Chapitre 13). Les associations avec la rifabutine ou les anti-épileptiques justifient un suivi thérapeutique pharmacologique.

INDICATIONS DES DOSAGES PLASMATIQUES D'ANTIRÉTROVIRAUX

Le suivi thérapeutique pharmacologique (*therapeutic drug monitoring* ou TDM des Anglo-Saxons) ou « dosage plasmatique des médicaments » a été proposé pour adapter la posologie des médicaments pour lesquels la relation concentration/effet (thérapeutique ou toxique) est meilleure que la relation dose/effet. En effet, la variabilité des concentrations obtenues pour une même posologie expose au risque d'activité sous-optimale et d'effets indésirables. Un certain nombre d'arguments plaident en faveur d'une utilisation du suivi thérapeutique pharmacologique pour individualiser et optimiser la posologie de certains antirétroviraux. Le rationnel en a été développé dans des revues générales récentes [45, 46].

Les dosages sont, à l'heure actuelle, indiqués pour les INNTI et les IP, dans certaines situations [47, 48]. Toute adaptation posologique doit être évaluée par un contrôle des concentrations 15 jours à 1 mois plus tard, et par un suivi virologique rapproché en cas de diminution de dose.

Indications

Initiation du traitement

La réalisation d'un dosage précoce (entre J15 et M1) est recommandée (BIII) dans un certain nombre de situations dans l'objectif d'adapter la posologie pour optimiser la réponse virologique et diminuer la toxicité :

- en cas d'interaction médicamenteuse attendue entre IP et INNTI et dans les multithérapies complexes comportant plusieurs IP avec ou sans INNTI ;
- chez les malades co-infectés par le VHC ou le VHB, même en l'absence d'élévation des transaminases et chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique ;
- chez les patients ayant des poids extrêmes ;
- chez la femme enceinte dans certaines situations : en particulier lors de l'initiation du traitement pendant la grossesse (dosage des IP à S30-S32) et lors d'échec thérapeutique (*voir* Chapitre 6) ;
- en cas d'infection opportuniste traitée par des molécules avec lesquelles des interactions sont prévisibles ;
- en cas de malabsorption.

Échecs

La réalisation de dosages est recommandée en cas d'échec virologique précoce lorsque la réduction de la charge virale est insuffisante (interactions, variabilité, observance...) ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une charge virale indétectable (AIII). Une augmentation rapide de la posologie de l'IP pourrait permettre de renforcer l'efficacité antivirale sans changer le traitement par le biais d'une augmentation de la concentration plasmatique (*voir* Chapitre 4).

En cas d'échec virologique durable, la réalisation d'un dosage pourrait également faire envisager une augmentation de la posologie afin d'atteindre une concentration résiduelle plus élevée et d'augmenter le quotient inhibiteur (BIII). Les risques accrus d'intolérance ou de toxicité après augmentation des doses doivent être évalués et discutés avec le patient.

Toxicité

La réalisation d'un dosage est préconisée devant une toxicité dose-dépendante (par exemple, troubles neuropsychiques et efavirenz, cytolyse hépatique et IP) (BII). On ne sait pas si des concentrations élevées sont susceptibles d'augmenter la fréquence des complications métaboliques à long terme [49]. Toutefois, les risques de diminution d'activité antivirale après réduction de dose doivent être considérés.

Réalisation des prélèvements

La mesure de la concentration résiduelle (par extension appelée C_{\min}) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter.

Le prélèvement sanguin sera effectué le matin avant la prise, en respectant les horaires par rapport à l'intervalle habituel entre deux prises. Un prélèvement au moment du « pic » de concentration (voisin de la C_{\max}) pourra être effectué en plus de la C_{\min} , lors de difficultés de diagnostic entre malabsorption et problème d'adhésion. Un dosage non programmé pour contrôler l'adhésion peut être réalisé, avec l'accord du patient, au moment de la consultation, quel que soit l'horaire de la dernière prise. La posologie des médicaments antirétroviraux, l'heure et la date de la dernière prise et l'heure et la date du prélèvement doivent obligatoirement accompagner le prélèvement pour assurer la meilleure interprétation. L'interprétation sera fonction de la demi-vie de la molécule et de l'heure de la dernière prise.

En début de traitement, les prélèvements doivent être réalisés à l'état d'équilibre, entre J15 et M1 pour les IP et l'efavirenz et à M1 pour la névirapine. Lorsque la posologie d'un antirétroviral a été augmentée ou diminuée au vu des résultats de dosages plasmatiques, une mesure des concentrations à la posologie adaptée doit être effectuée pour en contrôler la validité 15 jours à un mois après.

Dosage et contrôle de qualité

Le délai de rendu des résultats doit être compatible avec une adaptation des posologies à la consultation suivante : un délai maximal de rendu de 15 jours est recommandé.

Les dosages des INNTI et IP sont réalisés dans le plasma (ou à défaut dans le sérum) par des techniques chromatographiques (chromatographie liquide haute performance, CLHP) et sont codifiés B120 à la nomenclature des actes de biologie pris en charge par les caisses d'Assurance maladie.

La mise au point et la validation d'une technique de dosage nécessite deux prérequis indispensables :

- la fourniture de principe actif pur par les industriels. Ces produits sont fournis à titre gracieux sous formes chimiques diverses (« base » ou « sel »), pouvant d'ailleurs varier d'un lot à l'autre ;
- la participation à un contrôle de qualité externe.

Le dosage intracellulaire des métabolites phosphorylés des INTI est disponible dans un laboratoire à visée de recherche [50]. L'intérêt clinique de ces dosages n'est pas aujourd'hui démontré.

Limites et conditions d'interprétation

Deux études récemment publiées réalisées chez des patients en succès thérapeutique ont montré que la variabilité intra-individuelle des concentrations des IP était importante [51, 52]. Il faut également rappeler que la fluctuation des concentrations en cas d'oubli ou de décalage de prises sera d'autant plus importante que la demi-vie du médicament est courte par rapport à l'intervalle de temps entre deux prises. Ces résultats ne remettent pas en cause l'intérêt de la mesure des concentrations dans les situations précédemment citées, mais relativisent leur intérêt chez les patients dont la charge virale est indétectable.

Tableau 10-VI Zone de concentrations plasmatiques résiduelles des INNTI et des IP, habituellement efficaces sur les virus sensibles, et bien tolérées. Tous les IP, sauf le nelfinavir, sont utilisés avec une faible dose de ritonavir

| Médicament | Concentrations plasmatiques résiduelles (ng/ml) |
|-------------|---|
| Amprénavir | 800-3 000 |
| Atazanavir | 200-1 000 |
| Indinavir | 150-800 |
| Lopinavir/r | 3 000-8 000 (concentration lopinavir) |
| Nelfinavir | 1 000-4 000 |
| Saquinavir | 200-4 000 |
| Efavirenz | 1 000-4 000 |
| Névirapine | 4 000-8 000 |

Le tableau 10-VI résume les zones de concentrations efficaces généralement admises pour des patients infectés par une souche de virus sauvage. Ces concentrations ont été déterminées à partir des concentrations mesurées dans les essais cliniques aux posologies recommandées [25, 36, 51,53, 54]. En l'absence de données, il n'est pas possible de proposer une « marge thérapeutique » pour le tipranavir ; la concentration résiduelle moyenne mesurée chez des patients recevant la posologie de 500/200 mg deux fois par jour est d'environ 25 µg/ml (41 µM).

L'interprétation des dosages plasmatiques, en particulier dans les situations difficiles, sera réalisée au cours d'une réunion pluridisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.

Points forts

- Les inhibiteurs de protéase sont potentialisés par une faible dose de ritonavir (IP/r), ce qui permet d'en améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques et d'obtenir des concentrations résiduelles très supérieures aux CI_{90} des virus sensibles.
- L'association d'un IP avec des médicaments métabolisés par le CYP3A et à marge thérapeutique étroite doit être évitée.
- Seules certaines statines peuvent être associées aux IP ; la simvastatine et l'atorvastatine sont contre-indiquées.
- L'effet inducteur des IP/r diminue les concentrations de méthadone.

Le groupe d'expert recommande :

- de mesurer les concentrations résiduelles plasmatiques des IP et/ou des INNTI dans les situations suivantes : échec (AI), interactions médicamenteuses (AII), insuffisance hépatique ou co-infection par le VHC ou le VHB (AII), enfant (AII), femme enceinte (BIII). L'interprétation des dosages plasmatiques doit se faire dans le cadre d'une réunion pluridisciplinaire associant au moins cliniciens, virologues et pharmacologues ;
- de contrôler rapidement l'effet des adaptations posologiques sur les concentrations plasmatiques des antirétroviraux et sur la charge virale (A) ;
- d'encourager l'évaluation des relations entre les paramètres pharmacologiques et l'efficacité et la tolérance pour les nouvelles associations thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROSENBACH KA, ALLISON R, NADLER JP. Daily dosing of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, *34* : 686-692.
2. TABURET AM, PACI-BONAVENTURE S, PEYTAVIN G et al. Once-daily administration of antiretrovirals : pharmacokinetics of emerging therapies. *Clin Pharmacokinet*, 2003, *42* : 1179-1191.
3. MIZUTANI T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev*, 2003, *35* : 99-106.
4. FELLAY J, MARZOLINI C, MEADE ER et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1 infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1 : a pharmacogenetic study. *Lancet*, 2002, *359* : 30-36.
5. HAAS DW, WU H, LI H et al. MDR1 gene polymorphism and phase 1 viral decay during HIV-1 infection. *J AIDS*, 2003, *34* : 295-298.
6. VERSTUYFT C, MARCELLIN F, MORAND-JOUBERT L et al. Absence of association between MDR1 genetic polymorphisms, indinavir pharmacokinetics and response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2005, *19* : 2127-2131.
7. HAAS DW, RIBAUDO HJ, KIM RB et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects : an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*, 2004, *18* : 2391-2400.
8. RIBAUDO HJ, HAAS DW, TIERNEY C et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation : an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 401-407.
9. ROTGER M, TAFFE P, BLEIBER G et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis*, 2005, *192* : 1381-1386.
10. MARTIN AM, NOLAN D, GAUDIERI S et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, *101* : 4180-4185.
11. MARTIN AM, NOLAN D, JAMES I et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS*, 2005, *3* (19) : 97-99.
12. MIROCHNICK M, CAPPARELLI E. Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. *Clin Pharmacokinet*, 2004, *43* : 1071-1087.
13. SALMON-CERON D, SOGNI P, SPIRIDON G et al. [Antiretroviral agents in HIV-infected patients with cirrhosis] *Presse Méd*, 2005, *34* (Suppl. 10) : S45-S52.
14. WYLES DL, GERBER JG. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clin Infect Dis*, 2005, *40* : 174-181.
15. MORSE GD, CATANZARO LM, ACOSTA EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 protease inhibitors : use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. *Lancet Infect Dis*, 2006, *6* : 215-225.
16. MARCELIN AG, LAMOTTE C, DELAUGERRE C et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in human immunodeficiency virus type-1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, *47* : 594-600.
17. DRESSER GK, SPENCE JD, BAILEY DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 inhibition. *Clin Pharmacokinet*, 2000, *38* : 41-57.
18. BOFFITO M, ACOSTA E, BURGER D et al. Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions involving antiretroviral drugs. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 469-477.
19. BOFFITO M, ACOSTA E, BURGER D et al. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 375-392.
20. KAUL S, BASSI K, DAMLE B et al. Pharmacokinetic (PK) evaluation of the combination of atazanavir (ATV), enteric coated didanosine (ddl-EC), and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for a once-daily antiretroviral regimen. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 14-17, 2003, Chicago.
21. RAY A, OLSON L, FRIDLAND A. Role of purine nucleoside phosphorylase in drug interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir or tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, *48* : 1089-1095.
22. LEON A, MALLOLAS J, MARTINEZ E et al. High rate of virological failure in maintenance antiretroviral therapy with didanosine and tenofovir. *AIDS*, 2005, *19* : 1695-1697.
23. MAITLAND D, MOYLE G, HAND J et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz : 12-week results from a randomized trial. *AIDS*, 2005, *19* : 1183-1188.
24. BARREIRO P, SORIANO V. Suboptimal CD4 gains in HIV-infected patients receiving didanosine plus tenofovir. *J Antimicrob Chemother*, 2006, *57* : 806-809.

25. TABURET AM, PIKETTY C, CHAZALLON C et al. Interactions between atazanavir/ritonavir and tenofovir in heavily pretreated HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, *48* : 2091-2096.
26. BOFFITO M, MAITLAND D, SAMARASINGHE Y et al. The pharmacokinetics of HIV protease inhibitor combinations. *Curr Opin Infect Dis*, 2005, *18* : 1-7.
27. BOFFITO M, MAITLAND D, POZNIAK A. Practical perspectives on the use of tipranavir in combination with other medications : lessons learned from pharmacokinetic studies. *J Clin Pharmacol*, 2006, *46* : 130-139.
28. COLOMBO S, BUCLIN T, FRANC C et al. Ritonavir-boosted atazanavir-lopinavir combination : a pharmacokinetic interaction study of total, unbound plasma and cellular exposures. *Antivir Ther*, 2006, *11* : 53-62.
29. RIBERA E, AZUAJE C, LOPEZ RM et al. Atazanavir and lopinavir/ritonavir : pharmacokinetics, safety and efficacy of a promising double-boosted protease inhibitor regimen. *AIDS*, 2006, *20* : 1131-1139.
30. TABURET AM, RAGUIN G, LE TIEC C et al. Interactions between amprenavir and the lopinavir/ritonavir combination in heavily pretreated HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, *75* : 310-323.
31. RAGUIN G, CHÈNE G, MORAND-JOUBERT L et al. Salvage therapy with amprenavir, lopinavir/ritonavir ± an additional ritonavir boost in HIV-infected patients in virologic failure. *Antivir Ther*, 2004, *9* : 615-625.
32. KASHUBA AD, TIERNEY C, DOWNEY GF et al. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure : ACTG protocol A5143 results. *AIDS*, 2005, *19* : 145-152.
33. ISAAC A, TAYLOR S, CANE P et al. Lopinavir/ritonavir combined with twice-daily 400 mg indinavir : pharmacokinetics and pharmacodynamics in blood, CSF and semen. *J Antimicrob Chemother*, 2004, *54* : 498-502.
34. ANTONIOU T, TSENG AL, VAN HEESWIJK RP et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of indinavir-lopinavir/r combination therapy in antiretroviral-experienced patients. *Ther Drug Monit*, 2005, *27* : 779-781.
35. STEPHAN C, HENTIG N, KOURBETI I et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir. *AIDS*, 2004, *18* : 503-508.
36. WIRE MB, SHELTON MJ, STUDENBERG S. Fosamprenavir : clinical pharmacokinetics and drug interactions of the amprenavir prodrug. *Clin Pharmacokinet*, 2006, *45* : 137-168.
37. KHANLOU H, BHATTI L, FARTHING C. Interaction between atazanavir and fosamprenavir in the treatment of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, *41* : 124-125.
38. BOFFITO M, DICKINSON L, HILL A et al. Steady-State pharmacokinetics of saquinavir hard-gel/ritonavir/fosamprenavir in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, *37* : 1376-1384.
39. BOFFITO M, KUROWSKI M, KRUSE G et al. Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir-boosted once-daily regimen. *AIDS*, 2004, *18* : 1291-1297.
40. LEITH J, WALMSLEY S, KATLAMA C et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir (TPV/r) alone or in combination with saquinavir (SQV), amprenavir (APV), or lopinavir : interim analysis of BI1182.51. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Rome 2004, #34.
41. DARIOSECQ JM, TABURET AM, GIRARD PM. Infection VIH. Mémento thérapeutique 2005. Paris, Doin, 2005.
42. FICHTENBAUM CJ, GERBER JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet*, 2002, *41* : 1195-1211.
43. KHOO S, BACK D, WINSTANLEY P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS*, 2005, *19* : 995-1005.
44. KHALIQ Y, GALLICANO K, TISDALE C et al. Pharmacokinetic interaction between mefloquine and ritonavir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, *51* : 591-600.
45. AARNOUTSE RE, SCHAPIRO JM, BOUCHER CAB et al. Therapeutic drug monitoring : an aid to optimising response to antiretroviral drugs ? *Drugs*, 2003, *63* : 741-753.
46. KAPPELHOFF BS, CROMMENTUYN KM, DE MAAT MM et al. Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet*, 2004, *43* : 845-853.
47. BACK D, GATTI G, FLETCHER C et al. Therapeutic drug monitoring in HIV-infection : current status and future directions. *AIDS*, 2002, *16* : S5-S37.
48. BOFFITO M, ACOSTA E, BURGER D et al. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 375-392.

49. GUTIEREZ F, PADILLA S, NAVARRO A et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimen. *J AIDS*, 2003, *33* : 594-600
50. BECHER F, LANDMAN R, MBOUP S et al. Monitoring of didanosine and stavudine intracellular triphosphorylated anabolite concentrations in HIV-infected patients. *AIDS*, 2004, *18* : 181-187.
51. GOJJARD C, LEGRAND M, PANHARD X et al. High variability of indinavir and nelfinavir pharmacokinetics in HIV-infected patients with a sustained virological response on highly active antiretroviral therapy. *Clin Pharmacokinet*, 2005, *44* : 1267-1278.
52. NETTLES RE, KIEFFER TL, PARSONS T et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 1189-1196.
53. GONZALEZ DE REQUENA D, BONORA S et al. Nevirapine plasma exposure affects both durability of viral suppression and selection of nevirapine primary resistance mutations in a clinical setting. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, *49* : 3966-3969.
54. MARZOLINI C, TELENTI A, DECOSTERD LA et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2001, *15* : 71-75.