

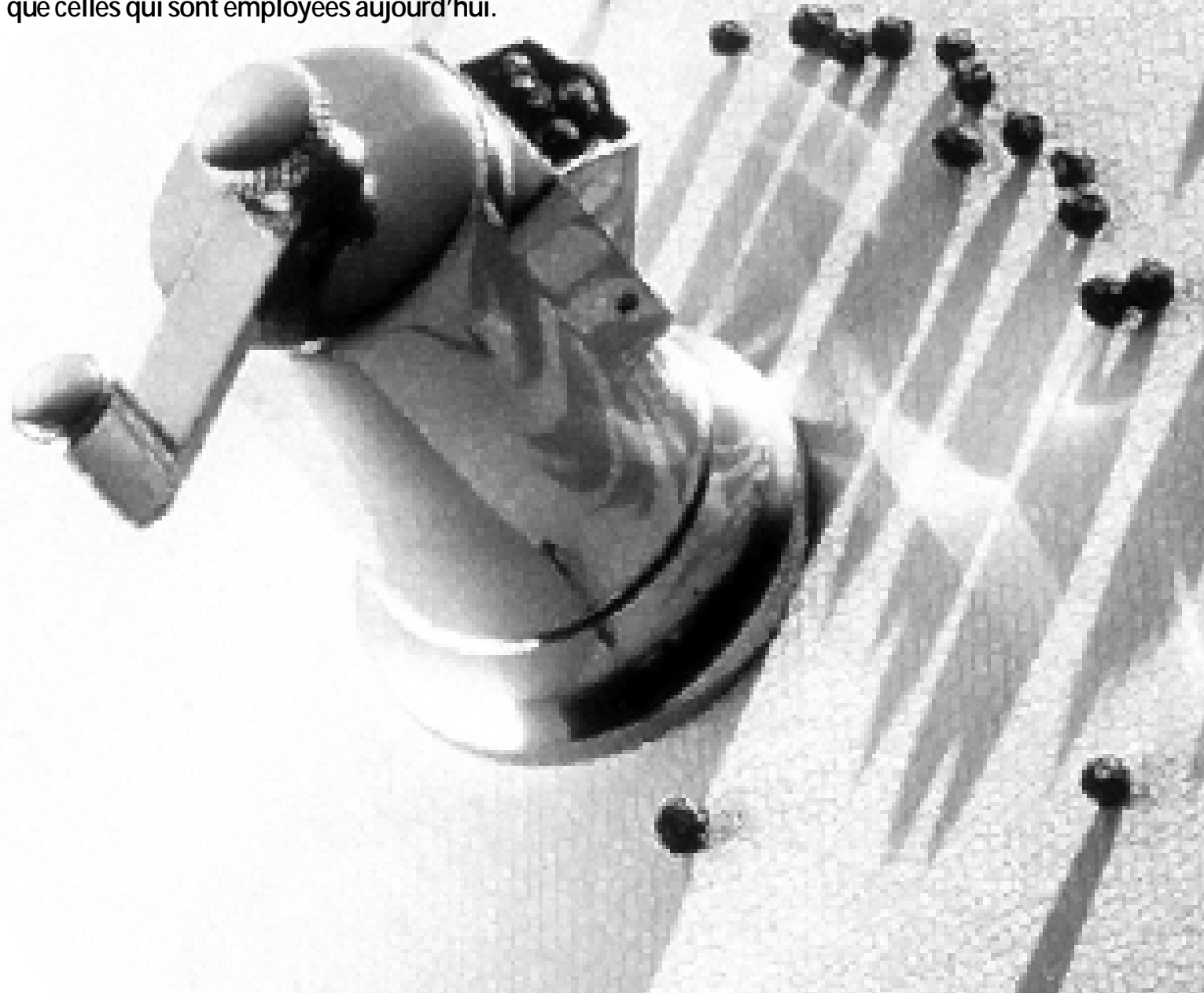
JOURNEES TRT.5.2

TRAITEMENTS ET RECHERCHE
THERAPEUTIQUE

MARDI 17 MARS 2000 HOPITAL PITIE SALPETRIERE
(AUDITORIUM DE L'INSTITUT DE MYOLOGIE)

Dosages plasmatiques et intracellulaires

Cette journée avait pour but de mieux comprendre les techniques de dosages, les difficultés qu'elles représentent, mais aussi leurs apports possibles au niveau du suivi thérapeutique. Son ambition était aussi de dégager des perspectives pour des indications plus précises et sans doute plus larges que celles qui sont employées aujourd'hui.

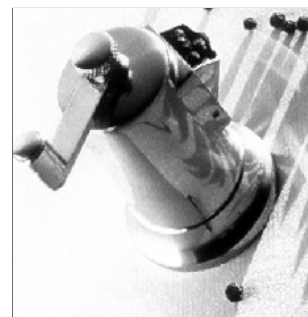


2

JOURNEES TRT-5

Sommaire

- 4 Jean-François Delfraissy, Anne-Marie Taburet, Elisabeth Rey, Annie Roux
Quatre interventions sur la problématique des dosages
- 6 Jacques Grassi
Dosages intracellulaires des antirétroviraux
- 7 Cécile Goujard
Présentation de l'essai Cophar /1
- 9 Christine Katlama
Le point de vue des cliniciens
- 11 Stéphane Blanche
Les problèmes d'ajustement et de concentration chez l'enfant
- 13 Jean-Michel Descamps
Trois cas cliniques
- 16 Philippe Clevenbergh
Davantage de questions que de réponses
- 18 Discussion
Des cytochromes à l'assurance maladie
- 21 Anne-Marie Taburet
Interactions médicamenteuses
- 25 Gilles Peytavin
Le point de vue des pharmacologues
- 26 Rodolphe Garrafo
Optimiser les posologies par les dosages plasmatiques
- 27 Bertrand Diquet
Intérêt du suivi des dosages dans les études Comet et Gighaart
- 30 Discussion
Développer le suivi pharmacologique des des antirétroviraux
- 35 Bertrand Diquet
Le suivi thérapeutique et pharmacologique idéal
- 37 Débat
Les indications des tests



Une **représentation interassociative** significative

Une **visibilité** des personnes atteintes

Une expression de leurs **besoins et de leurs droits**

Des **compétences mises en commun** pour une action plus efficace

Un **travail d'expertise** auprès de l'ensemble des acteurs impliqués dans la recherche thérapeutique et les traitements

Dosages plasmatiques : un rôle crucial dans les thérapeutiques futures

En 1999, nous organisations notre première journée de réflexion et de consensus : il s'agissait alors de faire le point sur les *tests de résistance*. Il était important à la fois d'accompagner l'information sur ces nouveaux outils thérapeutiques et de suivre leur mise en place à l'échelon national. Le groupe TRT-5 a joué son rôle d'interface entre les experts, les institutions qui sont nos partenaires et les personnes vivant avec le VIH, afin d'offrir une meilleure information. Un an plus tard, nous avons renouvelé l'expérience en organisant une journée sur les dosages plasmatiques. En invitant les chercheurs, l'industrie, les médecins, les agences et le ministère de la Santé à rencontrer les associations de malades, nous avons contribué à une meilleure compréhension de l'enjeu de ces nouveaux tests qui vont jouer un rôle crucial dans la thérapeutique anti-VIH.

En permettant un meilleur suivi des personnes traitées, en permettant une modulation des doses de médicaments, en facilitant une meilleure adhérence tout en réduisant le risque des effets secondaires indésirables, ces tests sont une opportunité scientifique de taille pour les associations. Nous devons encourager les chercheurs qui les mettent au point, nous devons veiller à faciliter l'accès de ces outils à tous les séropositifs qui les demandent.

Cette journée a été un succès. Elle atteste la place unique du TRT-5 comme courroie de transmission entre médecins et malades. Elle prouve aussi que nous sommes capables de mettre sur pied, une fois par an, un moment et un lieu d'échange entre les personnes qui font la médecine et celles qui représentent, aujourd'hui, un contre-pouvoir qui accompagne la recherche. Au nom du TRT-5, nous remercions tous les intervenants et le public de cette journée. Ce document est la synthèse des présentations et des débats. Bonne lecture. ●

Le groupe de travail TRT-5

Le groupe de travail interassociatif Traitements et Recherche Thérapeutique a été fondé en 1992 par les représentants de cinq associations de lutte contre le sida : Actions Traitements, Act Up – Paris, Aides, Arcat Sida et VLS, qui se sont réunis afin de travailler à une meilleure définition et une plus grande prise en compte des besoins et intérêts des personnes infectées par le VIH en matière de recherche thérapeutique et de traitements. Depuis 1995, trois autres associations participent à ce travail : Sida Info Service (SIS), Solidarité Enfants Sida (SolEnSi) et Nova Dona.

Le TRT-5 se réunit toutes les semaines, le mercredi après-midi, dans les locaux du Conseil National du Sida. Nous rencontrons régulièrement l'industrie pharmaceutique, l'ANRS, l'AFSSAPS, le ministère de la Santé.

Par ailleurs le groupe TRT-5 :
- est membre du conseil scientifique d'Ensemble Contre le Sida,
- participe au Rapport Delfraissy sur les recommandations thérapeutiques,
- comprend plusieurs adhérents de l'European Aids Treatment Group,
- comprend plusieurs membres des groupes de travail de l'ANRS : AC5, AC20, AC22, AC23.

Quatre interventions sur le problème des dosages

le TRT-5 a organisé début 1999 une première journée de réflexion approfondie sur l'utilisation des tests de résistance. Les retombées de cette journée ont paru très positives pour le long terme, ce qui a conduit le groupe à récidiver cette année en réunissant chercheurs, médecins, associations et représentants des pouvoirs publics.

Jean-François Delfraissy

est professeur de médecine à l'hôpital Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

1. Rappel des indications potentielles à partir du rapport d'experts 1999 par Jean-François Delfraissy / Hôpital Bicêtre

Un additif au rapport précédent est prévu pour décembre de l'année 2000.

Les recommandations de 1999 ont été rédigées à un moment où les dosages des antirétroviraux étaient nouveaux et la sensibilité des experts à cet égard peu marquée. Pourtant elles sont différentes des recommandations anglaises et allemandes par plusieurs aspects. Elles diffèrent par la participation active du milieu associatif, par l'intégration des dosages dans le cadre d'une prise en charge globale des patients mais surtout par des prises de position reposant sur des faits non encore validés dans l'instant, ni publiés. Tout n'est pas justifié dans ce rapport. Il fallait pourtant ouvrir une porte et avancer. Gilles Peytavin et Anne-Marie Taburet ont participé à la rédaction du chapitre " Intérêts et limites des dosages plasmatiques des antirétroviraux " .

En 1999, les dosages sont utilisés de façon très variable, en majorité peu ou pas du tout ; les laboratoires existent en nombre limité. Les points forts des recommandations précisaient, entre autres, que le dosage systématique n'était pas recommandé. Ceci méritera discussion. Aujourd'hui, il y a encore de grandes lacunes, mais les choses bougent, avec les associations, avec l'ANRS qui inclu dans ses essais des études de pharmacologie et a créé un groupe spécifique. Avant de remettre en cause cette recommandation (" le dosage systématique n'est pas recommandé "), on avait besoin de données et d'études bien faites pour en tirer des conclusions. ●

2. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique par Anne-Marie Taburet / Hôpital Bicêtre

Pourquoi y a-t-il encore des limites aux dosages des antirétroviraux, tout au moins de certains antirétroviraux ? Pour commencer quelques définitions :

Qu'est ce que la pharmacocinétique ?

C'est une branche de la pharmacologie. Elle étudie le devenir d'un médicament dans l'organisme, à savoir son absorption, sa distribution et sa vitesse d'élimination, tout ce qui conditionne la concentration du produit dans l'organisme. Cette concentration que l'on mesurera, entraînera au niveau d'un récepteur, des effets pharmaceutiques mais aussi, malheureusement, des effets indésirables. En résumé, la pharmacocinétique, c'est le dosage des médicaments. A l'absorption, seule une partie de la dose du médicament (ceci est valable surtout pour les antiprotéases) parvient jusqu'à la circulation systémique. Ensuite il y a diffusion, limitée par certaines protéines plasmatiques, en direction du compartiment tissulaire. Une partie du médicament sera stockée (si le médicament est lipophile, le stockage se fait dans les adipocytes, par exemple ; la digoxine sur les cellules cardiaques), une autre partie aura une action pharmacologique, une autre sera biotransformée et donnera naissance à des métabolites grâce à des enzymes. Ces métabolites seront plus facilement éliminés par le rein ou la bile. Il sera difficile de déterminer la quantité de médicament dans les sites de stockage, eux mêmes souvent mal connus, ou sur les sites d'action à moins que celle-ci ne soit facilement quantifiable (on peut effectuer un dosage de la glycémie pour mesurer l'action d'un sulfamide hypoglycémiant, de même les variations de la tension pour suivre un hypotenseur). Il sera donc intéressant à partir du sang de faire des dosages d'un produit et d'essayer de prévoir ce qui se passe dans les différents compartiments. Des courbes permettront de voir l'évolution, en

Anne-Marie Taburet

est pharmacologue à l'hôpital Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

fonction du temps, des quantités de médicament après absorption d'une dose.

On met ainsi en évidence:

1/ **La phase d'absorption** (montée des concentrations),
2/ **La phase de distribution** souvent courte,
3/ **La phase d'élimination** avec un paramètre connu qui est la **demi-vie d'élimination** (reflet de la vitesse d'élimination). Ce paramètre est utilisé pour proposer un intervalle de temps optimal entre deux doses. En effet, si on administre une deuxième dose, les concentrations augmentent et à l'équilibre vont fluctuer entre un pic maximal et une concentration résiduelle ou minimale que l'on quantifie avant la prise suivante. Il faudra donc obtenir des concentrations minimales efficaces et des concentrations maximales non toxiques. Elles restent aujourd'hui à définir. Tant que ceci n'est pas fait, l'intérêt du dosage d'un médicament reste relatif. Il est important d'insister sur cette limite.

Depuis 1995, la question du suivi thérapeutique des médicaments anti-VIH se pose. Elle s'est posée aussi pour d'autres classes de médicaments, par exemple pour la théophylline qui a pu de nouveau être prescrite à partir du moment où l'on a disposé d'intervalles thérapeutiques. La marge thérapeutique du médicament était trop étroite, il fallait des outils. Les antirétroviraux ne sont pas des médicaments idéaux : l'effet thérapeutique est difficilement mesurable, de plus dose-dépendant. Ils ont parfois une marge thérapeutique étroite et une pharmacocinétique compliquée car nombre d'entre eux sont métabolisés au niveau du foie, ce qui est une source de variabilité importante.

Pourquoi faut-il faire du suivi thérapeutique ?

1/ S'il y a une **marge thérapeutique étroite**.

2/ A cause d'une **variabilité** intra et inter-individuelle de la pharmacocinétique.

3/ En raison de la présence de facteurs pouvant **modifier la pharmacocinétique** ou la pharmacodynamie.

4/ En raison de la possibilité d'**échecs thérapeutiques** même avec une posologie standard.

5/ Parfois pour **vérifier l'adhésion** au traitement.

Quels médicaments doser ?

En ce qui concerne les analogues nucléosidiques, ce sont leurs dérivés triphosphorylés intracellulaires qui sont actifs. Le dosage en est difficile sauf dans des laboratoires spécialisés. L'adaptation de leur posologie dans le temps a diminué leur toxicité, c'est le cas pour l'AZT qui au début était prescrit à des doses beaucoup plus fortes.

Pour les médicaments qui sont substrats du cytochrome 3A4, c'est-à-dire surtout les antiprotéases et certains non-nucléosidiques, il y a donc une grande variabilité intra-individuelle et dans un certain nombre de cas il y a intérêt à doser. Il faut le faire dans de bonnes conditions, avant la prise suivante pour avoir une interprétation correcte et une bonne reproductibilité. Le moment du pic maximal, en raison des horaires de repas, est lui, par contre, souvent variable, donc les recommandations seront difficiles à faire. ●

3. Les techniques de dosages (Elisabeth Rey / Hôpital Saint-Vincent-de-Paul)

Pour doser les antirétroviraux, comme pour tout médicament, il faut **extraire les molécules du plasma**, ensuite réaliser une séparation par méthode chromatographique le plus souvent et enfin quantifier les molécules en se servant de leur spectre d'absorption dans l'ultraviolet. Ceci concerne les inhibiteurs de la réverse-transcriptase, nucléosidiques ou non et les inhibiteurs de la protéase.

Ce sont des substances de poids moléculaires très différents, différentes aussi par leur solubilité en milieu aqueux ou lipidique, qui s'exprime par la valeur du coefficient de partage (s'il est faible, il indique une hydrosolubilité, c'est le cas des analogues nucléosidiques). Les antiprotéases sont extrêmement lipophiles. Leur gamme de concentrations plasmatiques est également très variable, par exemple la concentration plasmatique de la ddC est mille fois plus faible que pour l'amprénavir. De même, pour les concentrations maximales on pourra avoir un facteur de 1000.

Donc, ces molécules ont des caractéristiques physico-chimiques très différentes par leur poids moléculaire, leur solubilité, leur spectre d'absorption en UV, leurs concentrations plasmatiques.

On pourra être amené à utiliser des techniques chromatographiques différentes pour chaque molécule. Si on utilise une seule méthode ce sera au prix d'un appareillage beaucoup plus lourd et de procédés beaucoup plus complexes. Le laboratoire de Saint-Vincent-de-Paul est en milieu pédiatrique ce qui oblige à des micro-prélèvements (ex : 100 microlitres de plasma). Le dosage de l'AZT et de son dérivé glycuconjugué se fait sur 100 microlitres, il a peu d'intérêt chez l'adulte, mais il est important pour l'enfant pendant son premier mois de vie. D'autres molécules peuvent se doser sur des micro-prélèvements comme l'association ddl, d4T, 3TC et aussi nelfinavir, métabolite M8, ritonavir.

La technique analytique proprement dite se fait avec un étalon interne ajouté au plasma (C'est une molécule voisine de la molécule dosée) qui permet de s'affranchir des pertes éventuelles au cours des différentes étapes de l'analyse. L'extraction est faite soit par une méthode solide-liquide (ex : les nucléosidiques), soit liquide-liquide avec évaporation puis séparation chromatographique. La durée peut aller jusqu'à 1 heure avant de passer l'échantillon suivant. Ces techniques doivent être validées, obéissant à des règles précises évaluant l'exactitude et la précision de la méthode. La spécificité est souvent difficile à maîtriser (il existe des métabolites connus ou non, il y a d'autres antirétroviraux ou d'autres médicaments associés). Il faut parfois modifier les techniques pour avoir une séparation suffisante entre les différentes molécules. ●

**Elisabeth 5
Rey**

est pharmacologue à l'hôpital
Saint-Vincent-de-Paul (Paris
14e)

4. Le contrôle de qualité (Annie Roux / Hôpital Ambroise Paré)

Définition : Un contrôle de qualité, c'est l'action de mesurer quelque chose, de comparer avec des spécifications, de façon à établir la conformité, et s'il n'y a pas conformité, de déclencher des actions correctives. Dans le domaine de la biologie médicale, on distingue un contrôle de qualité interne qui valide les analyses au fur et à mesure de leur exécution, et un contrôle de qualité externe qui va servir à harmoniser les résultats entre tous les laboratoires.

Le contrôle interne

Son but est de valider le calibrage, de déceler les anomalies et les erreurs de mesure pour y remédier immédiatement ainsi que de déceler les dérives au cours du temps dans un même laboratoire. Les spécimens de contrôle doivent avoir un comportement aussi proche que possible des échantillons à analyser, ce qui est parfois difficile suivant le milieu biologique dans lequel on réalise le dosage, ils doivent être indépendants de ceux qui servent au calibrage des trousse de réactifs de l'appareil.

Le contrôle externe

C'est une procédure qui utilise les résultats de plusieurs laboratoires analysant le même spécimen, pour harmoniser les résultats d'un laboratoire à l'autre, pour améliorer les techniques en éliminant celles qui sont défectueuses, en un mot de "connaître l'état de l'art".

Il y a eu d'abord échange de spécimens entre deux laboratoires, puis une évaluation par programme national, puis international sur des centaines de laboratoires mesurant différents composés. Tout ceci se fait en France dans un cadre réglementaire.

Depuis 1994, il existe un **Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA)** et sa réédition date de fin 1999. Ce guide définit le contrôle de qualité interne tel que précédemment et une évaluation externe avec mise en place d'un contrôle national confié en 1994 à l'Agence du Médicament devenue depuis l'AFSSAPS. **La participation à ce contrôle est obligatoire.** C'est l'association ASQUALAB qui organisera ces contrôles à raison de six par an et qui porteront sur les molécules suivantes : cinq antiprotéases (ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir) et deux non-nucléosidiques (efavirenz et nevirapine). ●

Dosage intracellulaire des anti-rétroviraux

Il existe des méthodes pour regarder la concentration des antirétroviraux au niveau intracellulaire. C'est particulièrement intéressant pour les analogues nucléosidiques, puisqu'ils doivent subir une série de transformations après pénétration dans la cellule pour devenir des métabolites actifs à action antirétrovirale.

Effet, trois étapes de phosphorylation leur permettent d'être transformés de l'état de prodrogue à celui d'analogue nucléotidique agissant comme terminateur de chaîne pour la reverse transcriptase. Il est donc important de **mesurer le métabolite actif au niveau de la cible**, c'est-à-dire de la cellule. Cependant, il est encore plus utile de mesurer le **rapport drogue active/nucléotide naturel**, car seul un rapport élevé constitue une condition favorable à l'utilisation compétitive préférentielle du métabolite actif. Par exemple pour l'AZT, on mesurera à la fois l'AZT-TP et le dTTP. Ces dosages sont très difficiles à réaliser car ils demandent à la fois une **grande spécificité** (énormément de nucléotides similaires se retrouvent dans la cellule), et une **grande sensibilité** (concentration intracellulaire très faible des drogues, 1 000 à 10 000 fois moindre que dans le plasma). Une des difficultés rencontrée est aussi liée à la préparation des cellules du sang périphérique dans lesquelles on va doser les drogues, sans perturber l'équilibre des métabolites actifs ex-vivo.

Il existe au moins deux approches

L'une, employée par exemple par Friedland, est une méthode indirecte. Une première étape consiste en la séparation des formes mono, bi et tri-phosphorylées ; celles-ci sont ensuite déphosphorylées, (car c'est la seule forme directement mesurable), reconcentrées et finalement dosées par des tests très sensibles, RIA ou ELISA. C'est une méthode lourde, comportant de nom-

breuses étapes. Seul le 3TC est présent en quantité suffisante dans la cellule pour être dosé par des méthodes UV similaires à celles utilisées pour les dosages plasmatiques. Au CEA sont disponibles des anticorps pour mesurer les quatre analogues les plus courants, à savoir AZT, ddI, d4T et 3TC. Le dosage de l'AZT est finalisé, celui des autres est en cours de validation.

L'autre méthode utilise la technique d'HPLC-MSMS, aux performances analytiques remarquables ; après préparation des extraits cellulaires, ceux-ci sont introduits dans la machine et analysés en ligne sur leur contenu en nucléosides. Il existe une combinaison de séparation et d'analyse sur une colonne de chromatogra-

phie et sur un spectrophotomètre de masse-masse des mono, bi et tri-phosphates. Une fois séparées en fonction du poids moléculaire, les molécules sont dispersées, cassées, et un morceau de la base est dosé.

Ainsi en un seul run, sur une seule colonne et en moins de 20 minutes, est mesurée la combinaison de tous les nucléosides/nucléotides présents dans l'échantillon, avec une sensibilité compatible avec les concentrations intracellulaires. Cette méthode a été utilisée dans l'essai CORIST pour le dosage de la d4T. Le but au CEA est d'avoir au moins une des méthodes disponibles pour chacun des quatre analogues avant la fin 2000. ●

CÉCILE GOUJARD

Présentation de l'essai COPHAR/1

Mis en place à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, il a pour but de déterminer l'intérêt de la réalisation systématique des dosages des médicaments dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1.

La plupart des données pharmacologiques sur les antirétroviraux ont été obtenues chez des individus sains, en monothérapie. De plus, l'efficacité a été estimée par extrapolation des données d'inhibition des drogues obtenues in vitro sur des souches de laboratoires ou des isolats primaires : arbitrairement, à partir des concentrations inhibant la réplication virale à 50% ou 90%, des seuils d'efficacité supérieurs à ces concentrations ont été définis. Pour avoir une corrélation directe, il faut donc obtenir une évaluation d'efficacité des ARV par rapport aux concentrations plasmatiques mesurées chez les patients en succès virologique traités en polythérapie.

Quand les dosages sont utilisés en suivi thérapeutique, il est difficile de savoir ce qu'il faut faire avec les résultats quand il existe, par exemple, un apparent sous-dosage plasmatique mais une efficacité thérapeutique ou l'inverse (échappement virologique et concentrations acceptables des drogues !). De l'autre côté, il est également compliqué d'évaluer un surdosage, sachant que la toxicité aiguë est rare, mais que les concentrations maximales élevées jouent un rôle probable dans les effets indésirables à long terme. On est donc gêné de n'avoir ni concentration minimale définissant le seuil d'efficacité, ni concentration maximale définissant le seuil d'intolérance.

Un sous-groupe de l'AC5 de l'ANRS, le sous-groupe pharmacologie, a donc décidé de réfléchir à ces questions, et a élaboré le protocole COPHAR, qui s'adresse à des patients stabilisés sous traitement avec moins de 200 copies de charge virale.

Objectif principal

Etude descriptive des concentrations plasmatiques et de leurs variations mesurées chez des patients répondeurs à un traitement ARV comportant comme antiprotéase soit l'indinavir (Crixivan), soit le nelfinavir (Viracept) ; indinavir + ou - ritonavir (Norvir) en 3 ou 2 prises, nelfinavir en 3 ou 2 prises. Sont enrôlés pour 8 mois des patients qui sont contrôlés au plan virologique à moins de 200 copies avec un traitement stable depuis au moins 6 mois. Le but de l'étude de ces variations est d'établir un intervalle de concentration situé dans la zone thérapeutique efficace.

Objectifs secondaires

1. Relation entre une concentration plasmatique et le maintien d'un contrôle virologique sur 8 mois (est-ce qu'une concentration plasmatique à un moment donné a une valeur prédictive sur la réplication virale?)
2. Etude de la variabilité intra-individuelle (deux prélèvements pharmacologiques / patient au cours de l'étude).

Cécile Goujard

est médecin à l'hôpital
Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

3. Lien entre concentration plasmatique et tolérance.
4. Lien entre adhésion et concentration plasmatique.

Critères d'inclusion

Se reporter à l'objectif principal, plus haut.

Critères de non-inclusion : non-disponibilité pour les études pharmacologiques, modification thérapeutique prévisible dans les 8 mois, pathologies graves, notamment insuffisance hépatique ou rénale, susceptible de modifier l'équilibre pharmacologique des ARV.

Déroulement de l'essai

1. **Visite d'inclusion.** Paramètres viro-immunologiques et test de grossesse négatif pour les femmes .
2. **Entre visite d'inclusion et M1.** Etude pharmacologique complète sur l'antiprotéase : dosage le matin au temps t0, qui correspond à la concentration résiduelle de la prise de la veille, puis prise du médicament et dosage à 30', 60', 3h et 6h si possible, pour pouvoir dessiner la courbe de distribution-élimination du médicament. Pour le nelfinavir, seront dosés la molécule mère et le métabolite M8, qui est le métabolite actif. Egalement, dosage de la résiduelle et du pic pour tous les autres ARV du traitement.
3. **Mesure des lymphocytes CD4.**
4. **Questionnaire de tolérance.**
5. **Questionnaire d'adhésion.**
6. **Au cours d'une seconde visite pharmacologique :** dosera l'antiprotéase seule, résiduelle et pic à 1h pour l'indinavir et 3h pour le nelfinavir. Ces deux visites sont destinées à évaluer la variation intra-individuelle.
7. **Visite 4 mois après la deuxième** visite de pharmacologie, avec mesure des CD4 et de la CV. L'analyse se fera selon que les patients restent contrôlés ou pas à moins de 200 copies pour la CV, et aboutira à la comparaison des pharmacocinétiques entre répondeurs et échappeurs au traitement. **50 patients sont sous indinavir et 50 sous nelfinavir.**

Le calendrier de l'étude

Il est basé sur celui d'APROCO puisque beaucoup de patients inclus appartiennent à cette cohorte, néanmoins, il s'agit d'une étude multicentrique où d'autres patients peuvent parfaitement participer au protocole. Tous les dosages sont effectués par les laboratoires qui participent au contrôle de qualité, et qui auront finalisé leur technique avant COPHAR. Il s'agit d'un essai sans bénéfice individuel direct, nécessaire pour une étude en aveugle avec régime stable. De ce fait, pour éviter les modifications de posologie, il n'y aura pas de rendu en temps réel des résultats, mais seulement à la fin de l'étude, sauf en cas d'échappement virologique où les dosages d'antiprotéase seront communiqués.

Discussion sur les présentations de Jacques Grassi et Cécile Goujard

Celles-ci portent sur plusieurs points :

- ▶ Le **besoin d'harmonisation** des unités de mesure et de rendu des résultats.
- ▶ La **modification des horaires des C Max** quand l'antiprotéase est associée au ritonavir.
- ▶ Le problème de la **liaison aux protéines plasmatiques** et de la bio-disponibilité des antiprotéases et de leur mesure.
- ▶ La difficulté de la méthode de dosage des analogues nucléosidiques intracellulaires par HPLC-MSMS. L'établissement d'une éventuelle **corrélation entre ce dosage et la mesure plasmatique des analogues** (question ouverte, sans réponse à ce jour).
- ▶ La faisabilité de l'étude des **variations intra-individuelles sur deux mesures**, et inter-individuelles sur 50 patients. Sur ce point particulièrement important, il est répondu par C. Goujard que si on ne peut établir des concentrations cibles grâce à cet essai, cela peut signifier que les dosages plasmatiques sont inutilisables en pratique clinique, donc c'est un risque à prendre!
- ▶ L'intérêt des mesures des analogues dans la **toxicité mitochondriale**. J.Grassi répond qu'on essaiera plutôt de mesurer directement l'incorporation des analogues dans l'ADN mitochondrial et d'établir une corrélation avec la toxicité.
- ▶ La difficulté d'évaluer le **seuil d'adhésion suffisant** à maintenir une bonne pharmacocinétique. ●

Présentation de cas : le point de vue des cliniciens

Il faut incorporer la mesure des concentrations des antirétroviraux dans la pratique hospitalière. On sait désormais en effet que l'efficacité d'un traitement est clairement reliée à la concentration sanguine des produits, ce que l'on va appeler la concentration plasmatique des médicaments, et à la relation concentration-efficacité, que l'on connaît parfaitement in vitro.

Dans la vie réelle, on dispose essentiellement de données qui proviennent soit d'essais, soit d'utilisation des molécules en monothérapie par les firmes pharmaceutiques. Mais, idéalement les concentrations sanguines doivent être supérieures aux concentrations qui vont permettre l'inhibition de la réplication virale, qu'on prenne la concentration inhibitrice 50 % ou 90 %. On va voir que cela est très important car il est possible, quand on a affaire à des souches résistantes, d'augmenter la concentration des antiviraux pour dépasser cette résistance.

La notion de résistance est toujours en pratique globalement liée à la concentration que l'on obtient et on peut donc augmenter les doses jusqu'à atteindre le seuil de toxicité. Mais attention : si la toxicité dépend des hautes doses, il y a aussi échec du médicament quand les doses sont trop faibles. Si on est très content d'avoir une concentration élevée pour vaincre des résistances ou pour améliorer la pharmacodynamique d'un produit pour espacer les doses, il faut que les molécules gardent un équilibre entre concentration efficace et toxicité (surtout dans le cas des inhibiteurs de protéases dont la toxicité est reliée à la concentration). Car avec les antirétroviraux on est souvent près de la dose toxique pour avoir une concentration efficace (contrairement à d'autres médicaments dont la posologie est très loin de la dose toxique). Cela va être un souci constant dans le suivi clinique.

Doser les IP et les NNRTI

Finalement, en clinique, on dose des médicaments qui ne sont pas encore transformés dans les cellules pour être efficaces. Souvent, on ne comprend pas très bien pourquoi on ne dose pas les NRTI ; on peut pourtant le faire.

Jacques Grassi en a parlé mais, pour l'instant, on dose les médicaments avant leur phosphorylation.

En gros, un analogue nucléosidique est presque une prodrogue et sa forme active triphosphate intracellulaire n'est pas du tout ce que l'on dose dans le plasma. Donc en pratique, on va avoir à doser les inhibiteurs de protéases et les NNRTI.

L'efficacité antirétrovirale est fonction de la concentration plasmatique des médicaments : c'est la relation concentration-efficacité.

- Pour gérer l'efficacité, il faut dans l'idéal obtenir des concentrations supérieures aux concentrations qui inhibent la réplication du VIH. Une concentration suffisante est gage d'efficacité. Une concentration insuffisante risque de déboucher sur une inefficacité.

- Pour gérer la toxicité, la concentration est aussi un facteur déterminant. Une concentration trop élevée entraîne en effet un risque de toxicité.

Transparent1. Pourquoi mesurer les concentrations plasmatiques des antirétroviraux ?

À une concentration trop basse correspond un risque de non-efficacité. Les inhibiteurs de protéases ont des demi-vies brèves. Le taux sanguin va monter très vite puis diminuer assez vite. Très souvent, on est à la limite. Avec des écarts de prises ou une prise oubliée, on peut se retrouver en dessous de la concentration minimale inhibitrice et cela crée une latence dont le virus peut profiter.

Niveau de concentration face à l'échappement

Ces fluctuations dans la journée expliquent qu'il faut prendre assez souvent les inhibiteurs de protéase. Les IP ont des interactions très fortes entre eux. Ils utilisent le système de métabolisation du cytochrome. Finalement, si on utilise un IP pour bloquer ce système de métabolisation, cela évite de dégrader trop rapidement un autre IP. C'est comme cela que le ritonavir est de plus en plus utilisé. C'est l'une des acquisitions de cette année : la possibilité de combiner les antiprotéases en utilisant le rôle de booster du ritonavir. C'est ce qu'a fait Abbott car avec leur dernier IP, le lopinavir (ABT 378), ils ont incorporé une toute petite dose de ritonavir dans les gélules d'ABT-378/r (Kaletra). Ce qui lui confère une simplicité de prise (2 prises par jour) et une certaine puissance puisque les concentrations très élevées vont pouvoir contrer le virus

Christine Katlama

est professeur de médecine à l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière (Paris 13^e)

qui a déjà acquis des résistances.

Les NNRTI ont l'avantage d'avoir une demi-vie longue et on peut, pour certains, les prendre en une prise par jour. Leur concentration est largement au-dessus des CI 50 ou 90. La névirapine induit son propre métabolisme. Par ailleurs, on peut aussi évaluer l'adhérence.

Rôle et intérêt du pharmacomonitoring en pratique clinique.

Par exemple, dans un cas d'échappement, on dose les médicaments. Si la concentration est normale, l'échappement est dû aux mutations du virus. Si la concentration est trop faible, cela peut être dû à une interaction avec d'autres médicaments, un sous-dosage ou une mauvaise adhérence au traitement.

Surmonter la résistance aux IP

Nous sommes en train de réfléchir avec les équipes de Bichat et de la Pitié-Salpêtrière à la possibilité de dépasser les résistances par l'augmentation des concentrations. C'est le principe de GIGHAART. Les premières données, par exemple sur l'association ritonavir-amprénavir, permettent de dépasser les résistances, même si le génotype a détecté la mutation 54. Les dosages peuvent permettre de renforcer l'action des molécules, par exemple en rajoutant du Norvir dans le cas de charge virale sub-optimale mais pas encore d'échec avéré.

Les dosages peuvent servir aussi pour les patients dont la charge est indétectable, pour évaluer la gamme de tolérance. Cela va d'ailleurs être réalisé dans l'essai COPHAR de Cécile Goujard. C'est une version du pharmacomonitoring comme prévention de la toxicité des médicaments (métabolisme lipidique, glucidique, hépatique), et des intolérances aux médicaments. Exemple : dans une polythérapie, la combinaison ritonavir-indinavir est beaucoup plus simple à vivre que l'indinavir seul, mais les concentrations montrées par les dosages sont souvent très élevées (les doses proposées par les laboratoires me paraissent bien hautes), et on peut donc ajuster le traitement pour éviter les complications. Ceci est valable pour toutes les antiprotéases, même sans ritonavir.

Toxicité et concentration

Il me paraît très important d'avoir des données réelles, sûres et fiables, pour l'interprétation des résultats surtout les concentrations résiduelles. On a besoin de connaître le spectre de concentration plasmatique pour chaque médicament (dans COPHAR 1 où la charge virale est indétectable et dans d'autres essais à venir où la charge ne sera pas indétectable pour essayer de dépasser les résistances). Dans les essais, on écarte à l'inclusion les insuffisants hépatiques et rénaux mais, dans la vie réelle, il faut en tenir compte. Les dosages peuvent aider. Exemple : les personnes ayant une hépatite C, même minime, peuvent avoir des concentrations de médicaments plus élevées.

Il semble important d'évaluer le lien concentration-tolérance-toxicité, surtout pour les effets au long cours sur le cholestérol, les triglycérides et la glycémie. Exemple : des patients surdosés à qui l'on donne des molécules hy-

polipémiantes. Je ne suis pas convaincue qu'il n'existe pas un lien entre les doses de Sustiva et ses effets sur le système nerveux central. Les dosages plasmatiques sont aussi intéressants d'un point de vue financier. La combinaison amprénavir et ritonavir permet de diviser par deux les doses d'amprénavir et comme l'amprénavir est une molécule assez chère, cette combinaison ramène le prix du traitement à celui d'une autre antiprotéase standard.

L'étude Genophar

J'en profite pour vous présenter le schéma d'une étude effectuée à la Salpêtrière : GENOPHAR. Notre objectif est d'évaluer l'apport et la mesure de la concentration des médicaments associés à des tests génotypiques chez des patients en échec thérapeutique.

Le profil de ces patients : des charges virales supérieures à 1 000 copies, sous trithérapie, ayant des antécédents des 3 classes thérapeutiques.

L'essai évaluera génotypie plus pharmaco versus génotypie seule. Dans le bras génotypie uniquement, le traitement est déterminé par les virologues et cliniciens. Le traitement est changé à S4 et évalué à S8 et S12, puis il y a une adaptation pharmacologique. C'est une étude randomisée. Nous comptons inclure 120 patients. Depuis le début, en décembre 1999, nous en avons inclus 70.

Dosages et échec thérapeutiques sévères

La deuxième étude, c'est l'essai GIGHAART où les patients sont en échec thérapeutique sévère avec des CD4 à moins de 200 et des charges virales supérieures à 50 000 copies/ml. Il vise à évaluer l'efficacité d'un traitement comportant 3 ou 4 NRTI plus 1 NNRTI plus 2 ou 3 IP plus hydroxyurée chez des gens qui sont multitraités. Dans notre étude pilote, les charges virales tournent autour de 200 000 à 1 million. Le virus apparaît au test génotypique résistant à tous les médicaments ou pratiquement. Les dosages pharmacologiques se feront tous les 2 mois et permettront peut-être de comprendre l'efficacité de ces gigathérapies sur des virus hautement résistants (génotypie et phénotypie).

Deux cas cliniques

Premier cas clinique : un homme de 53 ans, avec un long parcours thérapeutique depuis 9 ans, ayant reçu AZT, ddI, ddC, d4T, efavirenz, ritonavir, nelfinavir, avec des problèmes d'observance et d'intolérance. Charge virale à 23 000 copies, 117 CD4, test génotypique : 8 mutations pour les NRTI, résistance à tous les NNRTI, et beaucoup de résistances pour les IP. Chez ce patient, le dosage de nelfinavir montre des concentrations faibles et surtout le métabolite est extrêmement bas. Ce qui nous permet de dire que ce patient a un réel problème d'observance avec le nelfinavir. Nous avons choisi une option simplifiée avec ddI, 3TC et abacavir plus une combinaison ritonavir-amprénavir : bonne réponse virologique.

Deuxième cas clinique : une patiente coinfectée VIH-VHC, 38 ans, 9 600 copies, 300 CD4. Génotypie : muta-

1. Contexte

Une femme séropositive de 38 ans est atteinte d'une hépatite C. Elle a déjà été traitée depuis six ans par des analogues nucléosidiques (AZT, ddC, 3TC, d4T) et un non-nucléosidique (névirapine).

2. Nouveau traitement

A J0, sa charge virale est de 9632 copies (avec 316 CD4). Le test génotypique fait apparaître les mutations 41, 134, 188, 210 et 215 pour la reverse transcriptase et, avec une incidence réduite, la mutation 63 pour la protéase. Un nouveau traitement lui est proposé : d4T+3TC +RTV(100)/IDV(600) deux fois par jour.

3. Adaptation posologique

A 1 mois, elle est asymptomatique, sa charge virale est à 592 copies. Le dosage plasmatique de l'indinavir donne une Cmin à 1768 et une Cmax à 11711. Ces valeurs indiquent un surdosage de l'indinavir. En conséquence une adaptation posologique est réalisée : la dose d'indinavir est réduite à 400 mg deux fois par jour.

Transparent 2. Un cas illustrant l'intérêt du dosage des antirétroviraux

tion aux NNRTI mais peu de mutations pour les IP. Nous lui donnons comme traitement d4T plus 3TC plus ritonavir – indinavir. La dose de Crixivan est de 600 mg X 2, donc déjà plus bas que la dose préconisée par le laboratoire. Après un mois la charge tombe à 592 copies/ml. Dosage Cmin de 1 768 et pic de 11 711. Donc des concentrations 100 fois plus élevées que la normale; nous avons adapté le traitement à 400 mg x 2. Hypothèse : l'hépatite C jouerait un rôle dans cette métabolisation hépatique anormale du Crixivan. ●

STÉPHANE BLANCHE

Ajustement et concentration des doses chez l'enfant

Il faut incorporer la mesure des concentrations des antirétroviraux dans la pratique hospitalière. On sait désormais en effet que l'efficacité d'un traitement est clairement reliée à la concentration sanguine des produits, ce que l'on va appeler la concentration plasmatique des médicaments, et à la relation concentration-efficacité, que l'on connaît parfaitement in vitro.

Le dosage peut être une aide pour les enfants sous multithérapie.

Chez les enfants, les résultats sont en effet moins bons que chez l'adulte. Dans une étude américaine (Washington), portant sur 200 enfants avec 2 charges virales sur 6 mois, on trouve seulement 5 enfants indétectables. Jean-Marc Treluyer est venu me voir il y a 3 ou 4 ans pour nous proposer de faire des dosages plasmatiques. C'est une étude prospective, systématique, observationnelle. Nous voulions une micro-méthode car les enfants sont âgés de 0 à 20 ans et il y a 3 ou 4 molécules à doser. Nous avons fait un dosage aléatoire, interprétable en fonction d'une courbe de référence, donc nous faisons un seul dosage de médicament en même temps que le bilan immunovirologique, pour l'ensemble des enfants indétectables ou non. Les dosages de référence ont été faits sur peu d'enfants, d'âge très variable (de 0 à 20 ans). Les recommandations de doses

sont quelquefois imprécises. Par exemple, on ne connaît toujours pas les doses de nelfinavir pour le nourrisson.

Les résultats d'une première étude

Je vous propose de regarder les résultats de 67 enfants traités par deux NRTI plus une IP. La combinaison la plus fréquente (2/3 des enfants) est d4T + 3TC + nelfinavir.

Résultats d'un premier dosage. Les enfants sont prélevés 2 heures ou 3 heures après la prise. Nous notons précisément l'heure de la prise et l'heure du prélèvement. On observe une grande variation des valeurs par rapport à la concentration cible. Idem pour le d4T avec une grande dispersion, ainsi que pour le nelfinavir par rapport à la théorie. Nous rapportons toutes ces valeurs à un rapport entre les concentrations observées et la concentration cible. Il y a un lien très net entre la concentration cible et la concentration virale de l'enfant. Plus le rapport est élevé, c'est-à-dire plus

**Stéphane
Blanche**

est professeur en pédiatrie à l'hôpital Necker-Enfants Malades (Paris 15e)

on est au dessus de la concentration cible, plus la charge est basse. Ceci est valable pour les NRTI et les IP. La plus forte corrélation concerne le 3TC.

Analyse globale. Nous avons fait une analyse tous traitements confondus, en comparant les enfants dont les concentrations de trois molécules sont supérieures à la concentration cible avec les enfants dont une ou plusieurs molécules sont à des niveaux inférieurs à celle-ci. Une analyse plus détaillée des différents traitements donne 4 situations possibles : les 2 NRTI et l'IP sont à concentration inférieure, les 2 NRTI et l'IP sont à concentration supérieure, les NRTI sont élevés et l'IP basse, les NRTI bas et l'IP haute. Il y a plus d'enfants indétectables (moins de 500 copies) dans le groupe correctement dosé. Nous étudions l'intérêt des dosages rendus immédiatement pour éviter qu'un traitement sous-optimal laisse émerger des résistances. On a essayé de corréler ces paramètres sanguins à des paramètres de toxicité. Le seul lien que nous avons trouvé est celui du cholestérol (taux sanguins élevés et cholestérol élevé). Les dosages plasmatiques d'AZT chez les nouveaux-nés traités pendant 6 semaines à titre préventif après l'accouchement montrent que beaucoup d'enfants ont un taux d'AZT trop élevé avec un rapport forme libre et forme glycu-conjuguée déséquilibré, car l'enfant met quelques semaines à engager sa glycu-conjugaison. On ne peut tirer aucune conclusion, donc il nous paraît important de contrôler le taux sanguin des nouveaux-nés au moins à deux reprises : dans la 2e semaine et un mois après. ●

Questions/Réponses sur les interventions de Christine Katlama et Stéphane Blanche

Faut-il recommander un dosage à toute personne utilisant le ritonavir en booster ?

Christine Katlama. Je pense que fin 2000, nous aurons toutes les données fiables et que le dosage sera quasi-systématique.

Bruno Spire. **Que pensez-vous du dosage pour évaluer l'observance ? Dans le premier cas présenté vous saviez déjà qu'il n'était pas observant.**

Christine Katlama. Ce n'est pas un dosage de police : nous étions dans une situation d'échec. L'observance est un paramètre compliqué. Il y a des gens qui sont moyennement observants mais dont les concentrations élevées leur permettent de sauter quelques prises. Je ne pense pas que les gens prennent mal leur traitement sciemment ; c'est aussi à nous de les orienter vers des combinaisons plus faciles.

Qu'est-ce que vous pensez du risque d'émergence de résistances au ritonavir en association avec une autre IP au moment où le patient est en échec de cette combinaison ? Il n'y a aucun effet antiviral du ritonavir ; il est uniquement là comme bloqueur pharmacologique.

Philippe Clevenbergh. **Pourtant, certains patients utilisant la minidose ont des concentrations élevées de ritonavir.**

Rodolphe Garraffo. Il existe un petit risque d'apparition de résistance au ritonavir quand il est utilisé en babydose.

Vincent Calvez. Lors de tests génotypiques chez des patients ayant pris ritonavir plus IP, on observe pas de mutation de résistance pour le ritonavir.

Sur les courbes montrées, on observe parfois une concentration indétectable sur les médicaments. Est-ce que les enfants ont vraiment pris ces médicaments ?

Stéphane Blanche. On ne maîtrise pas l'observance. Il y a peu de taux nuls et on essaye d'instaurer le dialogue.

Vous avez montré un cas assez intéressant d'une personne avec une hépatite C.

Christine Katlama. Ce n'est qu'une impression pour le moment, mais il semble bien qu'une hépatite C minime puisse augmenter le taux des antiprotéases.

Anne-Marie Taburet. Nous avons plusieurs patients sous Crixivan avec des taux plasmatiques élevés et nous avons remarqué qu'ils avaient tous une hépatite C, sans avoir de bilan hépatique très perturbé. Même chose pour le nelfinavir (poster à Chicago il y a 2 ans).

Gonzalo Brauchy. **Vous n'avez pas parlé des cas d'acidose lactique chez les enfants.**

Stéphane Blanche. Les cas d'acidose lactique sont beaucoup plus rares chez les enfants. En ce qui concerne les nouveaux nés traités en préventif, les cas de lactatémies élevées existent et ils sont le plus souvent transitoires.

Les NNRTI ont une demi vie très longue et lors des interruptions de traitement il reste dans le sang des doses de NNRTI plus longtemps que les NRTI pendant quelques jours. Est-ce que cela peut favoriser des mutations ?

Christine Katlama. Oui, on reste un moment en monothérapie et justement avec les molécules auxquelles le virus devient le plus rapidement résistant et avec résistances croisées. (Confirmation de Bertrand Diquet).

Stéphane Blanche. On a observé lors de la prévention de la transmission materno-foetale par la névirapine que quelques femmes ont pu acquérir des résistances après une prise unique au moment du travail.

Serge Le Coz. Nous savons que les nucléosidiques ne sont actifs que dans leur forme phosphorylées. Or, Stéphane nous a montré que les taux de d4T et 3TC étaient corrélés à l'efficacité sur le virus. J'aimerais l'avis des pharmacologues.

Jacques Grassi. Quand nous aurons des dosages intracellulaires des métabolites actifs, nous connaissons mieux ces corrélations.

Caroline Soulas. J'ai remarqué beaucoup de surdosages lors de la combinaison ritonavir-indinavir.

Christine Katlama. Je fais confiance à la pharmaco et baisse les doses suivant les résultats des dosages. Certains patients ici ne prennent que 400 mg X 2 d'indinavir avec le rito.

Stéphane Blanche. Les résultats préliminaires de notre étude tendent à montrer une meilleure réponse virale après adaptation des posologies suite aux dosages.

Maryvonne Molina. **Les formes galéniques pour enfants se sont améliorées, est-ce que vous avez observé de meilleurs résultats lors des dosages ?**

Stéphane Blanche. Je pense que oui, plus le médicament est facile à prendre, et mieux il est pris. ●

Pratique hospitalière des dosages : trois cas cliniques

Les dosages des médicaments dans les pathologies infectieuses peuvent être intéressants. Notre équipe a commencé par faire des dosages en bactériologie. Nous avons cherché sur Paris à savoir où les dosages des antiviraux étaient bien faits, et avons finalement travaillé avec Gilles Peytavin à Bichat, qui a certifié les dosages des cas présentés ici.

1. Agnès est une jeune femme de 26 ans qui découvre sa séropositivité VIH en mars 1999 dans un CDAG, lors d'un dépistage pré-nuptial. Sa contamination remonterait à 7 ans.

Tableau 1. Paramètres immuno-virologiques et traitements administrés

Dates	CD4	CV (copies)	Traitements
29.03.99	88	>75000	Combivir [2 cp/j] + Nelfinavir/NFV [4 cp matin, 5 cp soir] Bactrim
30.04.99	116	781	Idem
28.05.99	151	278	Idem
25.06.99	133	68	Idem

Au bout de 3 mois de traitement nous avons regardé l'évolution de la charge virale de cette jeune femme qui a priori avait tous les critères de la bonne observance. Nous n'étions pas satisfaits de la charge virale que nous voulions au-dessous de 20 copies. Nous nous sommes donc posés la question non pas de l'observance, mais de la pharmacologie.

Nous avons fait un génotype à partir de sang qu'on avait congelé avant le début du traitement : c'était une souche strictement sauvage. Nous avons alors dosé le nelfinavir qui était effectivement un peu bas : une résiduelle à 0,3mg/l (normal 0,2 à 1), et un pic à 2,9 mg (normal 3,3 à 8,4). Les commentaires de Bichat étaient qu'il y avait peut-être un problème de pharmacologie chez cette jeune femme pourtant caucasienne, car on verra que chez des patients d'autres origines, il y a des problèmes métaboliques spécifiques.

Il a été décidé d'augmenter la dose de NFV de 9 à 10 cp/j, comme c'est souvent nécessaire pour les patients qui prennent le NFV en 2 prises par jour, soit 5 cp le matin et 5 cp le soir. Dès août, sa charge virale a commencé à vraiment baisser et à son dernier bilan, le 29 février 2000, elle avait 263 CD4 et un ARN < 20 copies. Elle est toujours

sous Combivir + NFV en 2 prises par jour, avec une bonne observance. Lors de la dernière consultation, nous nous sommes demandés s'il fallait redoser pour savoir si finalement c'est un hasard qu'avec 5 + 5 cp de NFV, au lieu de 4 + 5, elle ait enfin une charge virale inférieure à 20 copies. Nous n'avons pas refait de dosages car nous avons ce que nous voulions, une charge virale inférieure à 20 copies. Peut-être faudrait-il le faire pour savoir si c'était vraiment une question de doses ou une question de temps.

Première idée pour prescrire un dosage : quand il y a une évolution, surtout en début de traitement, chez un patient qui avait moins de 100 CD4, qui ne correspond pas à ce qui était attendu, à la vitesse attendue. Nous avons dans ce cas précis décidé de faire un génotype pour s'assurer qu'il n'y avait pas eu transmission d'une souche mutée, et de faire un dosage pharmacologique, pas tellement pour vérifier l'observance, puisque l'on s'assure de l'observance par l'interrogatoire et par la consultation, mais peut-être pour voir si il n'y avait pas de problèmes spécifiques.

2. Hélène est une femme de 66 ans d'origine vietnamienne. Elle découvre sa séropositivité en 1989. Son histoire thérapeutique : lors de sa première consultation en juillet 1989, on s'aperçoit qu'elle a eu une thalassémie majeure qui la rend totalement intolérante à l'AZT, ce qui a posé un gros problème à l'époque. Il nous a été dit que c'était peu fréquent mais que cela existait. Nous avons consulté des grands spécialistes de la thalassémie à Créteil, où j'ai travaillé un moment, qui nous ont dit que ce cas de figure peu classique était néanmoins possible.

En 1992, nous avons commencé par la traiter avec de l'AZT qu'elle ne supporte vraiment pas. Elle avait 463 CD4. Puis en 1993 par ddl, puis en 1995 ddl + 3TC, en 1996 par d4T + 3TC + ritonavir. Elle commence à avoir des soucis de tolérance, on lui retire le ritonavir et la laisse sous ddl + 3TC. En janvier 1997 nous changeons le traitement pour ddl + indinavir 600 mg x 2/j, traitement qu'elle arrête 3 mois plus tard, en avril.

Jean-Michel Descamps
est médecin à l'hôpital Georges-Renon (Niort)

Tableau 2. Paramètres immuno-virologiques et traitements administrés

Dates	CD4	CVP (copies)	Traitements
07.08.92	463	ND	AZT [intolérance]
04.12.93	515	ND	ddl [200 mg x2/j]
19.05.95	72	Ag P24	ddl 400 [monoprise] + 3TC
28.06.96	61	3 500	d4T [30 mg x 2/j] + 3TC [150 mg x 2/j] + RTV [600 mg x 2/j] <i>intolérance</i>
05.11.96	80	< 400 copies	ddl [200 mg x 2/j] + 3TC [150 mg x 2/j]
03.01.97	103	< 400 copies	ddl 400 [monoprise] + IDV [600 mg x2/j]
04.04.97			Arrêt

A l'époque nous n'avions pas les dosages plasmatiques à notre disposition. Sous traitement par indinavir, la patiente se plaint constamment de problèmes digestifs très importants, elle dit qu'elle ressent le seuil à partir duquel elle ne supporte plus les médicaments. Nous lui disons que ce n'est pas possible parce que ce n'est pas comme cela que les choses se passent, et qu'en plus on s'inquiète des problèmes de résistance. Nous arrêtons tout le traitement car elle n'allait pas bien du tout. Puis, elle a de gros problèmes cliniques, elle fait une hypertension portale dans le cadre d'une peliose hépatique avec une bartonella confirmée par PCR. On doit lui faire une anastomose porto-cave le 10 juillet 1997 parce qu'elle a une hémorragie digestive.

Nous essayons plusieurs reprises de traitement qui ont toutes été très difficiles avec des périodes de dépression majeure à cause du conflit entre nous. Entre novembre 1997 et juillet 1998 nous essayons différentes posologies en nous aidant de tests pharmacologiques.

Tableau 3. Les dosages d'indinavir pendant les traitements administrés

Dates	Traitement	Résiduel [150ng/ml]	Pic [7 390]
Nov. 97	IDV x 3/j 400/200/400	246 ng/ml	5 389 ng/ml
Avril 98	IDV x 2/j 400/400	92 ng/ml	3 750 ng/ml
Juill. 98	IDV x 2/j 600/600	1 130 ng/ml	16 933 ng/ml
Août 98	IDV x 2/j 400/6W00		

Malgré cette baisse de la posologie, elle continuait à vomir et nous disait : "je ne tolère pas plus de 2 ou 3 gélules d'indinavir par jour, après je vomis". Nous avons encore réduit la posologie à 400 et 600 mg d'indinavir par jour associée à la ddl 150 mg en mono prise et au 3TC 150 mg x 2/j. Depuis elle va bien, nous ne nous disputons plus avec elle, elle ne vomit plus et elle est stabilisée avec des CD4 qui remontent et une charge virale contrôlée.

Tableau 4. Derniers résultats sont les suivants.

Dates	CD4	CVP (copies)	Traitements
05.05.98	124	548	ddl [300 mg x 1/j] + 3TC 150mg x 2/j + IDV 400 [x2/j]
04.08.98	98	271	Idem
06.09.98	94	< 20	IDV 400/600 [x 2/j]
28.06.99	169	172	Idem sauf arrêt du 3TC
24.08.99	144	< 20	Idem sauf reprise 3TC
29.09.99	191	< 20	Idem sauf ddl 150 mg x 1/j
06.03.00	193	< 20	ddl 150 mg x 1/j + 3TC 150 mg x 2/j + IDV x 2/j (400/600)

3. Sylvie

La séropositivité de Sylvie (48 ans) a été découverte en 1990.

La contamination est probablement liée à un épisode toxico. Par ailleurs, elle n'est pas infectée par le VHC, elle est caucasienne, a une grand-mère d'origine asiatique.

Son histoire thérapeutique : après avoir appris sa séropositivité, elle ne se fait pas suivre, elle a eu des ennuis avec la justice. Quand elle revient nous voir en décembre 1996, elle a 126 CD4 et une charge virale à 60 000 copies, nous la traitons par AZT + 3TC + IDV (800 mg x 3/j, en dehors des repas). Elle nous dit qu'elle a des difficultés à prendre son traitement car elle se lève tard, elle a un rythme décalé et elle le supporte mal. Elle est cependant pleine de bonne volonté et fait de son mieux. Comme le disait Christine Katlama, "ils ne le font pas exprès mais ce n'est simplement pas possible pour eux". En mars 1998, nous décidons de changer l'indinavir par du nelfinavir, espérant que cela sera plus facile pour elle. Sa charge virale devient rapidement indétectable, mais avec le nelfinavir, elle développe une sévère neutropénie. Nous décidons de reprendre l'indinavir car celui-ci permettrait de contrôler sa charge virale et elle était d'accord pour le reprendre. Nous décidons de faire des dosages car elle dit ne plus tolérer son traitement et vomir sans cesse et dit avoir des problèmes avec son traitement par méthadone.

Tableau 5. Résultats des dosages.

Dose	Résiduel	Pic plasmatique
800 mg x 3/j	187 ng/ml	14 082 ng/ml
600 mg x 3/j	29 ng/ml	1 680 ng/ml
800 mg x 2/j	58 ng/ml	18 573 ng/ml

A pleine dose, elle est en effet sur-dosée. A 600 mg x 3/j, le résiduel est trop bas et le pic aussi. A la dose de 800 mg x 3/j le résiduel est toujours trop bas et pic toujours trop haut. On décide alors, malgré la vision apocalyptique qu'elle avait du produit, d'associer le ritonavir en baby dose à l'indinavir, en raison de son effet inhibiteur sur le cytochrome P450 (CYP 450) qui retarde l'élimination de l'indinavir. On essaye 600 mg d'IDV x 2/j + 100 mg de RTV x 2/j et on obtient des concentrations résiduelles satisfaisantes.

Tableau 6. Avec une baby dose de ritonavir

Dose	Résiduel	Pic plasmatique
IDV 600 mg x 2/j	1 403 ng/ml	11 986 ng/ml
RTV 100 mg x 2/j	0.9 ng/ml	2.6 ng/ml

On obtient toujours des pics trop élevés, la patiente a toujours des difficultés avec son traitement, aussi on se dit qu'avec des taux pareils on peut essayer IDV 800 mg/j + RTV 200 mg/j en une prise par jour, en donnant aussi le Combivir en une prise quotidienne car cette femme a aussi des problèmes avec l'AZT. On obtient les résultats suivants :

Tableau 7. Dernier ajustement

Dose	Résiduel	Pic plasmatique
IDV 800 mg/j	486 ng/ml	15 065 ng/ml
RTV 200 mg/j	0.5 ng/ml	8.8 ng/ml

La dernière prise remontant à midi la veille, le résiduel est mauvais et le pic est encore trop élevé. Probablement pourrait-on encore baisser mais pour le moment on n'ose pas parce que ce n'est vraiment pas classique. J'ai honte de vous présenter de telles données, sans randomisation etc. Mais je ne sais pas avec qui je pourrais randomiser dans un cas pareil.

Tableau 8. Les résultats immuno-virologiques.

Dates	CD4	CV (copies)	Traitements
22.01.91	1192	60 000 (Nasba, fait à posteriori)	AZT [200 mg x 3/j] + ddC [0,75 mg x 3/j]
02.12.96	126	60 000	AZT [200 mg x 3/j] + 3TC [150 mg x 2/j] + IDV [800 mg x 3/j]
08.12.97	<400		Idem
07.03.98	203	50 000	AZT + 3TC + NFV
05.02.99	183	24	arrêt NFV
26.03.99	193	< 20	AZT + 3TC [x 2/j] + IDV [800 mg x 3/j]
28.05.99	195	< 20	AZT + 3TC [x 2/j] + IDV [600 mg x 3/j]
16.08.99	281	< 20	AZT + 3TC [x 2/j] + IDV [800 mg x 2/j]
26.10.99	270	< 20	AZT + 3TC [x 2/j] + IDV 600 [x 2/j] + RTV [100 mg x 2/j]
25.01.00	209	< 20	AZT + 3TC [x 2/j] + IDV 800 [x 1/j] + RTV [200 mg x 1/j]
21.02.00	379	< 20	Combivir [1x/j] + IDV 800 mg [x 1/j] + RTV [200mg X 1/j]

Voilà donc l'évolution, avec IDV 800 mg et RTV 200 mg en une prise quotidienne, la charge virale est inférieure à 20 copies. Durant toutes ces négociations avec la patiente, nous avons réussi à discuter avec elle pas à pas à l'aide des dosages afin de maintenir la charge virale au-dessous des 20 copies, car pour nous c'est l'objectif à atteindre. Ce cas précis nous montre que c'est possible, aussi pourquoi ne pas essayer pour d'autres patients ?

En ce qui concerne le Combivir en une prise quotidienne, c'est sur les conseils de Bertrand Dicquet que nous l'avons fait, nous allons néanmoins doser le Combivir et voir ce que cela donne et éventuellement on ajoutera un peu d'AZT pour être sur que la prise unique de Combivir est sans risque.

Bien sûr, tout cela n'est pas très scientifique, ce n'est peut-être pas comme cela qu'il faut faire mais n'empêche, la patiente est contente et nous aussi car ses CD4 remontent et sa charge virale est inférieure à 20 copies. On reparlera de tout cela dans 6 mois ou dans un an étant données toutes les réserves que l'on peut faire concernant les résistances et les traitements sub-optimaux etc. Car évidemment je suis d'accord avec tout ce qui a été dit précédemment. Ceci dit, c'est la pharmacologie qui nous a permis de confirmer que lorsque la patiente nous disait qu'elle n'était pas bien avec l'indinavir, ce n'était pas faux. Cela nous laisse à penser que les schémas thérapeutiques standards qui nous sont proposés ne sont peut-être pas idéaux. Dans le cas présent pourtant, la patiente n'a pas de problème hépatique, elle a seulement une grand-mère asiatique. Alors pourquoi asiatique, ce n'est pas que j'en veuille aux asiatiques, mais on sait qu'il y a des problèmes métaboliques particuliers dans ces populations. En effet, les chercheurs américains ont découvert à partir d'études sur leurs propres populations asiatiques que ceux-ci avaient un métabolisme plus lent. Notre patiente a donc certainement un métabolisme qui lui permet d'être contrôlée avec de toutes petites doses, et elle n'est peut-être pas la seule en France dans cette situation. Voilà ce que je voulais vous dire. ●

Davantage de questions que de réponses

Du point de vue du clinicien, ce que l'on souhaite pour nos patients, c'est supprimer la réplication du virus le plus efficacement possible, le plus longtemps possible avec le moins d'effets secondaires possibles, y compris pour des virus résistants, le tout en maîtrisant les interactions médicamenteuses avec les autres médicaments antiviraux ou les autres traitements concomitants.

Philippe Clevenbergh
est médecin à l'hôpital de l'Archet (Nice)

Plusieurs études cliniques rétrospectives nous ont montré un certain nombre de choses : 1. Lorsqu'il y a plus de drogue dans l'organisme d'un patient, il y a moins de virus. 2. Lorsqu'il y a plus de drogue, il y a moins de virus plus rapidement, cela a été montré avec la névirapine et le nelfinavir. 3. Lorsqu'il y a plus de drogue, il y a moins de virus pendant plus longtemps, cela a été montré avec la névirapine. 4. Lorsqu'il y a plus de drogue, il y a moins de risque d'émergence de résistance, cela a été montré avec le ritonavir. 5. Lorsqu'il y a plus de drogue, c'est un marqueur prédictif précoce de succès à long terme, cela a été montré avec les dosages de nelfinavir à 4 et 8 semaines. 7. Lorsqu'il y a plus de drogue, il y a aussi, souvent, plus d'effets secondaires.

Quand faut-il demander un dosage?

Nous avons retenu les conditions suivantes pour demander un dosage :

1. En début de traitement pour voir si on a une combinaison thérapeutique adéquate, notamment eu égard aux effets secondaires.
2. En début de traitement lorsque l'on associe des médicaments qui ont des effets variables sur le CYP 450, qu'ils soient inducteurs ou inhibiteurs.
3. En cas de rebond de la charge virale ou en cas d'échec avéré pour tâcher de documenter ou d'expliquer la raison de cet échec.
4. Eventuellement en cas de virus résistant, demander un dosage pour essayer d'obtenir des concentrations que l'on va qualifier d'élevées, mais par rapport à quoi ? On ne sait pas, mais en tout cas pour essayer de passer au dessus de la résistance du virus muté.

J'ai des cas à vous présenter, mais ils relèvent davantage de l'anecdote que de données analysables ou extrapolables à la population générale. Aussi la valeur de ces données est assez limitée.

Association d'inhibiteurs de la protéase

Dans le cadre de l'association des inhibiteurs de la protéase entre eux on remarque par exemple :

1. Avec l'association IDV+RTV, quand les concentrations résiduelles d'indinavir sont trop élevées avec des effets secondaires, si les doses sont diminuées, cela va mieux pour le patient.
2. En cas de mauvaise observance non reconnue par un patient qui a des résultats virologiques catastrophiques mais qui dit bien prendre son traitement, on peut réaliser, de manière impromptue, un dosage, sans que cela soit un flicage par la pharmacologie. Dans un cas précis nous avons retrouvé une concentration résiduelle extrêmement basse d'amprénavir 2 heures après la prise déclarée. Nous sommes allés voir le patient et lui avons dit que dans le sang on ne retrouvait pas d'APV. Nous rediscutons avec le patient des modalités de prise de son traitement, et cela va mieux après.

3. Il y a des patients qui ont une mauvaise observance reconnue parce qu'il y a trop de comprimés, trop de prises dans la journée, trop d'effets secondaires. Pour ceux-là, de plus en plus souvent nous proposons de faire un dosage en association avec un auto-questionnaire qui porte à la fois sur l'observance et les effets secondaires.

Ainsi, un patient qui a une concentration résiduelle de saquinavir indosable, nous dit dans un premier questionnaire "louper" régulièrement des doses, une intervention est faite auprès du patient. Nous re-dosons le SQV un mois plus tard et ses concentrations se sont normalisées.

4. Nous dosons aussi les médicaments en cas d'interactions médicamenteuses possibles. Par exemple, le cas d'un patient qui dans son traitement prend de l'efavirenz, puissant inducteur du cytochrome P450, et de l'amprénavir. Cette association est malheureuse pour ce patient car même en prenant bien tous ses médicaments, la concentration résiduelle d'APV est chez lui indosable en raison de l'effet inducteur de l'EFV.

Dans notre conception des traitements et suite à l'essai VIRADAPT I, nous essayons de combiner dans la même logique l'utilisation des tests de résistance et la pharmacologie. Chez un patient en échec, il est bon de faire un test de résistance pour choisir les médicaments les plus adéquats. Ensuite, il faut évaluer précocement les concentrations du médicament pour voir si on a choisi la bonne voie et au fil du temps, contrôler les concentrations pour vérifier l'observance du patient, les interactions entre les médicaments, éventuellement ce que le patient rajoute ou ce que son médecin traitant peut rajouter, et enfin contrôler la toxicité.

Dans le cas d'un rebond de la charge virale peu élevé

Pour documenter l'échec ou le début d'échec pharmacologique, il faut :

1. Insister sur l'observance, tout en sachant que les intervalles de temps entre les dosages ne sont absolument pas précisés.
2. Ensuite, éventuellement, en cas d'échec confirmé, refaire un test de résistance pour expliquer de manière virologique l'échec du patient.
3. Après une éventuelle interruption thérapeutique faire un nouveau test de résistance pour documenter la disparition des mutations de résistance.

En pratique, ce n'est pas si simple parce que dans l'interprétation des dosages, nous dosons le résiduel, le pic ou les deux. Nous ne savons pas très bien. Faut-il doser le patient 1 fois, 2 fois ou 3 fois, ou 10 fois peut-être ? Doser tous les X temps ? Probablement faut-il le faire avec un questionnaire d'observance et un questionnaire sur les effets secondaires ? En fonction de quoi peut-on définir le seuil d'efficacité d'un médicament ? Souvent nous avons des souches virales de labo et si le virus est muté, en fonction de quoi d'autre peut-on définir le seuil : est-ce qu'il faut augmenter l'IC50 du virus, définir l'IC50 du virus du patient et donner la dose adéquate en fonction du virus de patient ?

Par ailleurs, le monitoring semble intéressant uniquement pour les antiprotéases, peut-être seulement pour les IP actuels puisque apparemment les nouveaux IP sont déjà adaptés pharmacologiquement.

Quelle est la signification d'une seule mesure et à nouveau quelle est la définition d'un seuil d'efficacité clinique sur un virus sauvage et un virus muté ? Enfin, nous avons des moyens d'action assez limités parce que l'on ne peut pas faire trente-six mille choses dans les adaptations thérapeutiques.

Combiner tests de résistances et dosages

Face à toutes ces questions, nous avons décidé de monter un protocole dans lequel on fait à la fois des tests de résistance et des dosages pharmacologiques en faisant cette fois-ci de " l'interventionnel ". Il s'agit de l'essai PHARMADAPT ou VIRADAPT II qui vise à valider l'utilisation des dosages pharmacologiques en plus des tests de résistance.

Cet essai national multicentrique (15 centres en France, 300 patients prévus, 150 sont déjà inclus en mars 2000) s'adresse à des patients en échec d'une trithérapie quelle qu'elle soit avec une charge virale > 2 000. Les patients sont randomisés en 2 bras.

Déroulement de l'essai. Dans les 2 bras on fait :

Semaine - 4. Génotype

Semaine 0. Changement de traitement à partir des résultats du génotype.

Semaine 4. On effectue un dosage pharmacologique (concentrations et pic résiduel plasmatiques des IP, pic plasmatique résiduel des NRTI et NNRTI) couplé à un auto-questionnaire sur l'observance et les effets secondaires subjectifs du patient.

Semaine 8. Seuls les médecins du groupe 1 reçoivent les résultats des dosages en temps réel et adaptent le traitement du patient en fonction des résultats pharmacologiques accompagnés des conseils du pharmacologue. Les médecins du groupe 2 adaptent le traitement en fonction du *standard of care*.

Semaine 12. Tous les patients ont une mesure de la charge virale, ceux qui ont un ARN >200 copies sont re-randomisés en un bras test génotypique et phénotypique.

Semaine 20. Changement de traitement prévu en fonction des résultats des tests géno-phénotypiques

Semaines 24 et 28. Dosages pharmacologiques sans aveugle.

Semaine 32. Analyse finale avec tests pharmacologiques et charge virale.

Il y a donc deux groupes de patients. Les dosages pharmacologiques sont faits dans les deux groupes. Dans un groupe le clinicien reçoit le résultat des dosages et une interprétation par le pharmacologue. Rodolphe Garraffo, pharmacologue à Nice, vous expliquera comment on fait pour réaliser une adaptation de la concentration du médicament. On y associe un questionnaire d'observance où est évaluée la prise des médicaments prescrits et ceux qui sont effectivement pris par le patient. Les effets secondaires subjectifs du patient sont aussi évalués. Bien entendu, un bilan biologique est fait pour évaluer la tolérance biologique ainsi qu'un auto-questionnaire pour voir si le patient prend plutôt bien ou plutôt difficilement son traitement. ●

Caprices des cytochromes et assurance maladie

Variabilité du fonctionnement hépatique, spécificités physiologiques des patients d'origine asiatique, des femmes, influence du poids... Les points techniques ont été discutés ainsi que le rôle des caisses de sécurité sociale.

Maxime Journiac. J'ai trouvé intéressant que parmi les cas présentés de personnes considérablement sur-dosées, il y avait beaucoup de femmes. Or cela fait un certain nombre d'années, avant même que l'on parle de dosage, que dans le milieu associatif on se posait des questions car on remarquait que les femmes semblaient être beaucoup plus sujettes aux effets secondaires et se plaignaient plus de ces effets. Les médecins répondaient souvent à l'époque : "oui les femmes sont plus dans la plainte". J'ai personnellement toujours trouvé cette réponse plus sexiste que scientifique. Il y a 2 ans, j'avais demandé à Gilles Peytavin s'il voyait des différences entre les hommes et les femmes et il avait répondu qu'il ne voyait pas de corrélation entre le sexe et les effets secondaires.

Gilles Peytavin. J'avais répondu qu'il n'y avait pas, à l'époque, dans la littérature et dans les études disponibles, d'effets de genre clairement démontrés. Ceci dit, il existe des susceptibilités particulières. Je ne fais pas de différence dans mon ajustement de dose selon le sexe. Aujourd'hui, je suis bien incapable de dire si il y a plus d'intolérance chez les femmes que chez les hommes. Je ne sais pas.

Maxime Journiac. Je voudrais ajouter un point d'information concernant l'efavirenz dont vous dites qu'il diminue les concentrations de l'amprénavir. Il se trouve que TRT-5 a rencontré Abbott et ils nous ont dit la même chose concernant l'association efavirenz + ABT 378/r. Efavirenz fait baisser les concentrations de l'ABT 378/r. Comme vous le savez, une ATU de cohorte est sur le point de démarrer en France aussi, comme vous serez sans aucun doute nombreux à prescrire l'ABT 378/r, attention si vous prescrivez aussi de l'efavirenz.

Jean-Michel Dariosecq. Ce que j'ai appris de nouveau, c'est qu'il y a des différences de métabolisme chez les personnes d'origine asiatique. A quoi peut-on l'attribuer ? Est-ce que les gènes du cytochrome P450 sont différents chez les asiatiques ? Est-ce que ce polymorphisme a été étudié dans les études sur les molécules métabolisées par ce cytochrome ?

Anne-Marie Taburet. Tous ces médicaments sont métabolisés par le cytochrome 3A4, a priori il n'y a pas de po-

lymorphisme identifié pour ce cytochrome mais on sait qu'il existe une variabilité dans la quantité présente au niveau hépatique et au niveau intestinal, puisqu'il est présent dans ces deux organes. Cette variabilité est extrêmement importante. Donc, dans les cas qui nous ont été rapportés, il est très possible que statistiquement on tombe sur une femme qui métabolise très peu mais il peut aussi y avoir des problèmes concomitants d'insuffisance hépatique.

Jean-Michel Descamps. C'est sûr que dans le cas que j'ai rapporté, la patiente n'avait ni un foie sain, ni une circulation hépatique normale, mais elle était peut-être déjà intolérante avant d'avoir tous ces problèmes. Bien sûr, on ne peut pas dire que son problème hépatique n'est pas en cause, mais en tous cas au niveau de son bilan fonctionnel hépatique, celui-ci est à la limite de la normale pour quelqu'un qui prend un traitement, avec des gamma GT un tout petit peu élevées, un taux de prothrombine normal et un taux de synthèse de l'albumine normal.

Anne-Marie Taburet. Mais ça, c'est la remarque que l'on avait faite avec Christine Katlama, à savoir qu'il y a des patients qui n'ont pas, sur le plan fonctionnel, d'atteintes hépatiques identifiées mais qui ont quand même un métabolisme extrêmement ralenti. Je crois que la variabilité interindividuelle du cytochrome au niveau hépatique et au niveau intestinal peut expliquer, à elle seule ces différences.

Bertrand Diquet. J'ajoute à ce que vient de dire AM Taburet la possibilité de variations génétiquement dépendantes. On les retrouve plus fréquemment chez les personnes originaires de pays asiatiques et il faudrait que la molécule en question ne passe pas exclusivement par le cytochrome 3A4. C'est vrai que le 3A4 est celui dont on parle le plus mais on ne peut jamais exclure que des voies accessoires n'aient pas été explorées lors du développement de la molécule et que sur un patient en particulier cette voie accessoire devienne prépondérante et à cause de son atteinte hépatique, subclinique peut-être, cela mette en évidence à ce moment-là l'insuffisance liée à cette voie métabolique.

Anne-Marie Taburet. Deuxième petit commentaire sur

les questions qui ont été posées. Je crois qu'effectivement on ne retrouve pas dans la littérature de différence pharmacocinétique entre les hommes et les femmes, mais ce qui est sûr c'est que lorsque vous donnez 800 mg à une femme de 40 kg ou à un homme de 80 kg, l'organisme n'est pas imprégné de la même façon, cela est évident.

Bruno Spire. Sur ce point important, est-ce que quelqu'un pourrait nous dire s'il y a eu des études de différence en fonction du poids des personnes, car je crois que pour les antiviraux, en dehors de la ddl et de la d4T, il n'y a pas d'ajustement de doses en fonction du poids et que la posologie est standard. Comment se fait-il que dans le traitement du cancer, on adapte les doses en fonction du poids et pas dans le cas du VIH ?

il faudrait accorder plus d'attention aux essais de phase II, à la mise en évidence de la dose active, sous-entendue optimale. Dans ce cadre-là, il est clair qu'il faudrait faire des études pondérales, c'est-à-dire déterminer les doses en fonction du poids.

Anne-Marie Taburet. Je crois que c'est de la responsabilité des industriels, quand ils choisissent la posologie lorsqu'ils montent les essais cliniques, d'avoir une réflexion sur ce sujet. La posologie recommandée dans l'AMM est celle qui est ressortie lors des essais cliniques.

Maxime Journiac. On peut en effet s'interroger sur la validité des doses standard quand on sait que la plupart des études pharmacologiques et cinétiques sont faites chez des personnes non contaminées et qu'elles sont faites quasi-exclusivement chez des hommes, les femmes n'étant que très rarement incluses dans ce type d'essai. Cela pose question.

Anne-Marie Taburet. Il y a en effet question mais si on arrive à mieux définir la relation concentration-effet, on adaptera la posologie sur la concentration et cela résoudra tous les problèmes.

Bertrand Dicquet. J'ajouterai que la détermination de la posologie se fait à un stade relativement précoce du développement de la molécule, lors des essais de phase II. Or il se trouve que lors de ces essais de phase II qui servent à déterminer la dose standard, ces études sont toujours raccourcies parce que quand on a une molécule qui donne des résultats encourageants on va de suite à la phase III. En regardant à posteriori, on se dit que peut-être il faudrait accorder plus d'attention à la phase II, c'est je crois une réflexion qui se déroule un peu partout en Europe, y compris avec le milieu associatif. Peut-être faudrait-il accorder plus d'importance à la mise en évidence de la dose active, sous-entendue optimale. Dans ce cadre-là il est clair qu'il faudrait faire des études pondé-

rales, c'est-à-dire déterminer les doses en fonction du poids. Dans d'autres classes thérapeutiques, il a été rarement démontré que l'adaptation au poids du patient apportait un avantage déterminant.

R. Garraffo. Dans le même ordre d'idée, cela veut dire que les industriels doivent mettre à notre disposition, si l'ajustement de doses se confirme comme étant important, des formes galéniques qui permettent de fractionner les doses de manière efficace, car parfois nous sommes bloqués entre le dosage qui est proposé et ce que l'on calcule en tant que pharmacocinéticien sur nos petites machines ou sur la façon d'adapter la posologie. Donc, il y a un tout et je crois que les choses vont se faire petit à petit mais démontrons d'abord qu'il y a un intérêt à faire ce type de suivi thérapeutique et ensuite je pense que les laboratoires feront ce qu'il faut pour que l'on puisse avoir des résultats efficaces en ce domaine.

Maxime Journiac. Il n'y a pas que les laboratoires qui doivent faire un effort, mais aussi les Caisses d'Assurance Maladie. L'on voit par exemple le cas du nelfinavir dont la posologie de l'AMM est de 3 comprimés 3 fois par jour, soit 9 comprimés par jour. Or, quand il est prescrit en 2 prises par jour, ce qui est de plus en plus souvent le cas, pour bien stabiliser les personnes, il doit être pris en 2 fois 5 comprimés par jour ce qui fait 1 comprimé de plus que la posologie AMM. Nous avons des exemples de caisses, Emmanuel Trenado de Aides les a rapportés, qui refusent de rembourser sur la base de 10 comprimés par jour. C'est quelque chose à quoi il faut être attentif en tant que prescripteur et en tant que patient car le patient peut être pénalisé.

Shahin Garrakhanian. J'ai deux commentaires. D'une part, la nécessité de faire des études dans la population asiatique est reconnue par les autorités réglementaires et souvent il est demandé aux industriels de faire des sous-groupes. D'autre part, pour le poids dans le VIH, à ma connaissance, il y a trois médicaments pour lesquels il est recommandé dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), d'ajuster la dose en fonction du poids : la ddl, la d4T et l'efavirenz.

Gilles Peytavin. Je suis d'accord avec ce qui a été dit mais j'ajouterai aussi un cas particulier, celui des enfants. Jusqu'à un certain âge, il existe des formes pédiatriques qui peuvent permettre des ajustements de dose mais la transposition à l'âge adulte n'est pas faite.

P. Marriaud. En effet, dans le RCP de notre produit, l'efavirenz, il y a bien adaptation de la posologie, chez l'adulte de moins de 40 kg. Il y a des femmes qui sont aux alentours de 40 kg, et pour elles, la posologie est réduite de 600 à 400 mg par jour.

Serge Le Coz. J'aimerais souligner une chose qui m'a frappé en voyant les cas exposés. Avec un certain acharnement, même si les dosages sont encore plein d'incertitudes et cela a été rappelé tout au long de la matinée, on arrive finalement à des résultats. Vous avez certes choisi de nous montrer des cas où les dosages ont réussi à amé-

liorer les choses, les patients on pu continuer à prendre leur traitement, leur charge virale est contrôlée, leur taux de CD4 est remonté. Et bien rien que pour cela, cela valait la peine de venir aujourd'hui.

Jean-Michel Dariosecq. Je voudrais revenir sur le cas du nelfinavir, les caisses dans cette affaire jouent leur rôle. C'est à l'AMM de changer ou de ne pas changer. On a déjà eu un cas malheureux, il y a 2 ans avec l'indinavir en 2 prises par jour. Vous savez que les associations ont poussé les gens à prendre l'indinavir en 2 prises au lieu des 3 recommandées (contestation dans la salle) avant que les essais soient terminés. Quand Merck a fait son essai et a montré que 2 prises par jour n'était pas une bonne chose, heureusement on est revenu en arrière. Pour le nelfinavir je ne sais pas où l'on en est, mais en juin 1999 la firme n'avait pas déposé de dossier pour demander à ce que le nelfinavir soit prescrit en 2 prises par jour. Je crois qu'il faut faire attention à ne pas aller trop vite en la matière, aussi j'aimerais savoir ce qu'il en est maintenant au niveau du laboratoire et de l'Agence du médicament.

En fait nous ne sommes pas égaux face à la Sécurité Sociale. Il n'y pas une caisse mais autant de caisses et autant d'attitudes pour les remboursements et cela est un véritable problème pour les pharmacies et pour les patients.

Bruno Spire. Je veux faire un commentaire car les associations ont été prises à partie et en tout cas en ce qui concerne Aides-Provence à laquelle je suis fier d'appartenir, nous n'avons jamais donné de consignes sur l'indinavir en 2 prises, bien au contraire on a eu parfois des petites frictions avec des prescripteurs qui nous disaient "les pauvres patients ne peuvent pas prendre l'indinavir en 3 prises par jour", comme s'ils pouvaient se mettre à la place des gens. Nous nous disions peut-être que pour ceux qui sautent régulièrement une prise il fallait réfléchir à ce type de stratégie, mais en tout cas nous avons toujours donné l'information selon laquelle, en 3 prises, l'indinavir était globalement plus efficace qu'en deux prises. Je suis donc assez étonné d'entendre ce discours.

Christophe Martet. J'aimerais signaler que tous les traitements qui sont pris actuellement et qui ne sont pas encore approuvés (ritonavir-saquinavir, ritonavir-indinavir, ritonavir-amprénavir), représentent moins de comprimés et là les caisses ne disent rien, elles remboursent. Le fait est que pour nelfinavir cela représente un comprimé de plus par jour et là elles disent non. Je suis sûr qu'il y a beaucoup de patients qui ont des prescriptions hors AMM et notamment tous ceux qui sont sous ritonavir combiné à un autre inhibiteur de la protéase. Il y a des recommandations dans le rapport Delfraissy, mais ce n'est pas dans l'AMM.

Dominique Blanc. Sur le problème des dosages, les cas cliniques d'adaptation personnalisée des doses qui nous ont été présentés, ont conduit au succès virologique du traitement. Il faut que l'on ait pas mal de cas comme cela avant que les firmes ne changent leur AMM. Aussi je ne comprends pas bien le raisonnement qui consiste à dire "il faut que les firmes changent leur AMM", il faut d'abord faire des essais et avoir des résultats avant de changer quoique ce soit. Dans les cas qui nous ont été présentés, de fait les personnes étaient sur-dosées. Mais si cela avait été le contraire et que les personnes aient été sous-dosées, de fait ces personnes se seraient trouvées pénalisées. Est-ce que c'est aux caisses de décider de ne pas rembourser parce que cela n'a pas été validé et que l'AMM parle d'autre chose ? Je ne pense pas qu'on puisse raisonner comme cela. Il faut admettre que nous sommes dans une pathologie où il y a beaucoup d'essais en cours et où il y a des ajustements à faire en termes de remboursement. L'intérêt des dosages, c'est de permettre d'adapter le traitement de manière personnalisée, et de pouvoir dire qu'il faut rembourser telle prescription si elle est efficace, un point c'est tout.

Hélène Sauvageon. Je tiens à renforcer ce point. Le vrai problème est au niveau des Caisses de Sécurité Sociale. Il n'y pas une caisse mais autant de caisses et autant d'attitudes pour les remboursements et cela est un véritable problème pour les pharmacies et pour les patients. En fait nous ne sommes pas égaux face à la Sécurité Sociale. Selon les interprétations de chaque caisse c'est un problème qui est à chaque fois compliqué : à quelques comprimés près, au conditionnement près (28 jours ou 30 jours), au nombre de gélules près. Il y a des patients qui sont dans des situations épouvantables parce qu'un inspecteur dans une caisse a décidé qu'il ne fallait pas rembourser et généralement c'est tout le traitement qu'il refuse de rembourser et non pas la gélule en plus. Je pense que si on pouvait avoir une caisse nationale et non pas des caisses régionales qui font uniquement ce qui leur convient on aurait déjà réglé bien des cas et l'adaptation de la posologie ne serait pas un problème. Je pense que cette question dépasse le cadre de l'AMM car l'AMM ne peut pas tout encadrer à la gélule près.

Yves Béhar. Pourquoi ne peut-on pas déconditionner les boîtes de médicaments et donner le nombre de gélules prescrites comme cela se fait dans les autres pays d'Europe ?

Hélène Sauvageon. Il y a deux raisons à cela. L'une est réglementaire qui fait que cela nous est totalement interdit. Cela pourrait changer éventuellement. Mais il y a aussi le fait que l'industriel fabrique un produit fini dont il assure le contrôle de qualité qui est sophistiqué, et nous n'avons pas le droit avec nos pratiques de comptoir, si je peux m'exprimer ainsi, de changer cela. ●

Le dossier des interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse est la modification de l'effet d'un médicament lors de l'administration d'un autre médicament. Elle peut conduire à l'inefficacité d'une molécule ou bien à des toxicités. On peut aussi en tirer profit pour optimiser les traitements.

Deux types d'interactions existent :
 1. Les interactions d'ordre **pharmacodynamiques** (elles se situent au niveau de la cible). Ces interactions permettent au prescripteur d'associer ou non des médicaments dont on connaît bien le profil pharmacologique afin de renforcer ou de diminuer la toxicité.
 2. Les interactions d'ordre **pharmacocinétique** : modification des concentrations plasmatiques d'un médicament lors de l'addition d'un deuxième médicament.

Interactions pharmacocinétiques

Nous ne parlerons ici que de ce type d'interaction. En théorie, on les trouve à toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme : absorption, distribution ou élimination.

Absorption. Au niveau de l'absorption, il y a une interaction bien connue : c'est celle qui a lieu avec les pansements digestifs. Si l'on prend comme exemple la didanosine (ddl-Videx), le tampon de la ddl est de même composition que les comprimés comme Maalox. Il a été démontré, dans une étude qui date de 1966, qu'il fallait décaler les horaires de prise entre le médicament et le pansement digestif, car celui-ci entrave l'absorption du médicament. Il y a eu des listes de toutes les interactions qui pouvaient avoir lieu avec le Videx, car en plus des interactions physiques d'entrave à l'absorption il peut y avoir modification du pH gastrique qui provoque un changement de solubilité de certains médicaments qui sont alors très mal absorbés ; (*transparents 1 et 2*) c'est le cas du ketotetraconazole et de certains antibiotiques

comme les quinolones ou la tétracycline car les ions Al^{+++} et Mg^{++} sont capables de chélater ces médicaments, ce qui a pour effet de former des complexes stables. Dans les interactions au niveau de l'absorption, il faudrait parler des interactions avec l'alimentation. Il n'y a pas de règle générale, ce sont des études faites au coup par coup et qui figurent dans tous les dossiers d'enregistrement. L'idéal est que le médicament puisse être pris au cours d'un repas, ce qui facilite l'observance.

Interactions transitoires au niveau de la distribution et fixation aux protéines plasmatiques. Peu importantes sauf quelques cas particuliers.

Interactions au niveau de l'élimination et du métabolisme (élimination). C'est l'interaction qui a lieu au niveau du transport, et qui permet l'élimination par la voie rénale d'un certain nombre de médicaments. Quand deux médicaments sont éliminés par le même transporteur, il peut y avoir compétition. C'est ce que l'on a observé avec la lamivudine (3TC, Epivir) et le cotrimoxazole (Bactrim). La partie du cotrimoxazole incriminée est le sulfaméthoxazole et il y a diminution de la clairance rénale de la lamivudine quand il y a co-administration. La diminution de la clairance rénale n'étant pas très importante, les conséquences ne sont pas majeures. (*transparent 3*).

Interactions au niveau de l'élimination et du métabolisme (métabolisme). La majeure partie des médicaments sont métabolisés par l'intermédiaire du cytochrome P450 (CYP)¹, qui transforme le médicament en une substance plus hydrophile, qui elle-même peut être substrat de certaines enzymes comme les glucuronosyl-transférases qui

Anne-Marie
Taburet

est pharmacologue à l'hôpital
Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

Médicaments (DCI)	Problème avec la ddl
Kétoconazole, itraconazole	insolubles en milieu acide (PH>5)
Dapsone, pyriméthamine, triméthoprime	Risque de surdosage (solubles en milieu H ⁺)
Ciprofloxacine, quinolones, tetracycline	Chélation par les ions Al^{+++} et Mg^{++} (présents dans Videx® en comprimés)

Transparent 1. Médicaments à ingérer deux heures avant ou six heures après la didanosine / ddl (Videx®)

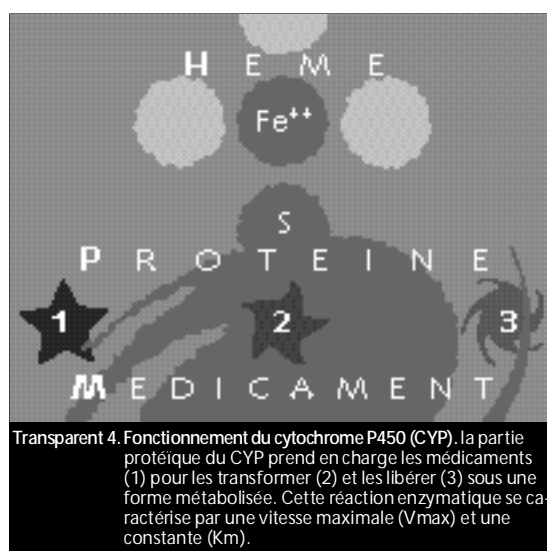
Médicaments ou substances	Risque
Alcool, pentamidine (intraveineuse)	Pancréatite
Dapsone, métronidazole, pentamidine (intraveineuse) phénytoïne, ribavirine, vincristine	Neuropathie périphérique

Transparent 2. Médicaments entraînant un risque de potentialisation de toxicité en présence de didanosine / ddl (Videx®)

1. Les cytochromes P450 sont abondants dans l'intestin et le foie.

	Lavimudine seule		Lavimudine+TMP/SMX	
	variabilité		variabilité	
Concentration maximale (Cmax en ng/ml)	3105	+ -1391	3246	+ -1280
Aire sous la courbe (AUC en ng.h/ml)	10677	+ -2991	15479	+ -5784
Clairance rénale (Clr en l/h)	17.2	+ -3.9	11.0	+ -2.5
Fe (en %)	60	+ -23	53	+ -13
Clo (en l/h)	32	+ -18	23	+ -11
Demie-vie (T 1/2 en h)	7.3	+ -0.9	6.3	+ -0.7

Transparent 3. Etude pharmacocinétique de la lamivudine et du cotrimoxazole chez 14 sujets séropositifs recevant la lamivudine (3TC) à raison d'une dose unique de 300 mg /j avec ou sans triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX) à 160/800 mg/j durant 5 jours (d'après Glaxo-Wellcome).



Médicament (DCI)	Cytochromes concernés	
	principalement	mais aussi
	I N H I B I T E U R S	
Indinavir	CYP 3A	
Ritonavir	CYP 3A	CYP 2D6
Saquinavir	CYP 3A	
Nelfinavir	CYP 3A	CYP 2C19
Amprénavir	CYP 3A	
Lopinavir	CYP 3A	
Tipranavir	CYP 3A	
Delavirdine	CYP 3A	CYP 2D6
	I N D U C T E U R S	
Névirapine	CYP 3A	CYP 2B6
Efavirenz	CYP 2B6	CYP 3A

Transparent 5. Effet des antirétroviraux sur les cytochromes CYP 450. Parmi les antiprotéases, le ritonavir et le nelfinavir ont aussi un effet inducteur, masqué cependant par leur fort effet inhibiteur.

donnent lieu à un autre métabolisme et être éliminées. La p-Gp (p-glycoprotéine) est un transporteur et ce sont souvent les mêmes médicaments qui sont les substrats du CYP et de la p-Gp (*transparent 4 et 5*).

Il y a une grande variabilité interindividuelle, parce que certains CYP comme le 3A4 sont présents en quantité différente selon les individus, soit au niveau hépatique, soit au niveau intestinal et la p-Gp apporte une variabilité supplémentaire.

Le CYP comprend deux parties : une partie hémique et une partie protéique. La structure protéique est variable et permet de distinguer plusieurs CYP que l'on a appelé : 1A2, 2C9, 2C18-19, 2D6, 2E1, 3A4, etc. (*transparent 4*) Le 3A4 est le plus important, mais on sait par ailleurs qu'il y a des cytochromes qui ont un polymorphisme génétique, c'est par exemple le 2C9 qui est impliqué dans le métabolisme du nelfinavir (Viracept) pour donner le métabolisme actif M8, ce qui explique que certains patients n'aient pas de métabolite M8 ou des concentrations extrêmement faibles.

Différents types d'interactions

Il y a deux types d'interactions qui ont été mises en évidence et qui peuvent survenir sur les CYP.

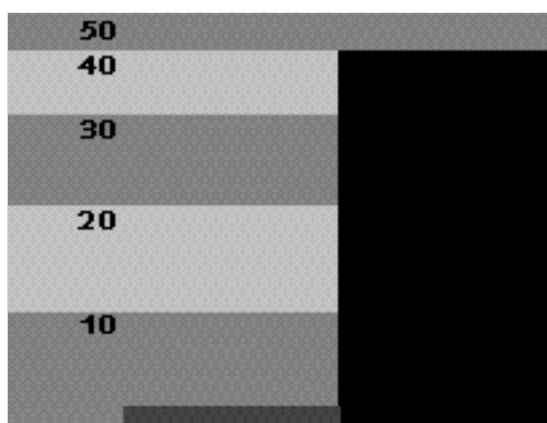
(*transparent 5h*)

Inhibition. La compétition de deux molécules pour le site de fixation sur le cytochrome donne un mécanisme d'inhibition. C'est la molécule qui a la plus forte affinité pour la protéine qui sera métabolisée prioritairement, l'autre qui sera métabolisée plus lentement verra ses concentrations augmenter.

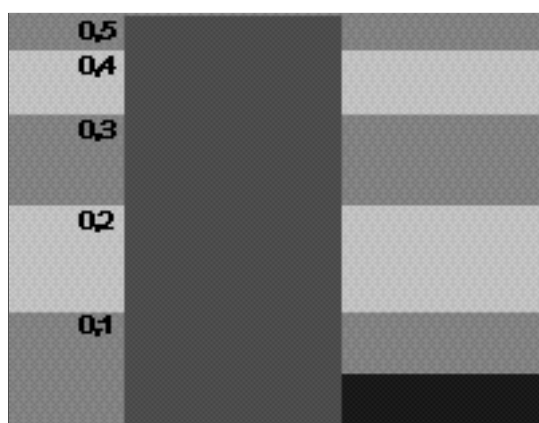
Induction enzymatique. Certaines substances sont capables d'augmenter la synthèse du CYP par des mécanismes qui ne sont pas encore complètement connus. Il y aura donc plus de CYP disponible pour métaboliser les médicaments et ceux-ci vont être éliminés plus rapidement et leur concentration va chuter. On connaît depuis longtemps l'effet inducteur du phénobarbital (Gardenal), de la phénytoïne (di-Hydan), de la carbamazépine (Tegretol), de la rifampicine (Rifadine), de la rifabutine (Ansapine), du ritonavir (Norvir) et du nelfinavir (Viracept) ; ces deux derniers ont des petits effets inducteurs sur des CYP autres que le 3A4 (l'effet inhibiteur sur le 3A4 est tellement important qu'il masque l'effet inducteur). Parmi les antirétroviraux on peut citer l'efavirenz (Sustiva) et la névirapine (Viramune) dont l'effet inducteur a bien été démontré.

Conséquences de l'induction enzymatique : quand un patient qui est sous tacrolimus (médicament anti-rejet dans les transplantations) reçoit de la rifampicine, les concentrations de tacrolimus chutent jusqu'à des taux non détectables, donc il faut augmenter la posologie pour se retrouver dans les concentrations de la marge thérapeutique.

A l'arrêt du traitement inducteur, faire attention à diminuer en parallèle la posologie du médicament immunosuppresseur pour retrouver un niveau de concentration dans la marge thérapeutique. Dans ce cas, les dosages plasmatiques sont une indication du suivi thérapeutique.



Transparent 6. Intérêt de l'interaction ritonavir-saquinavir. L'aire sous la courbe insuffisante du saquinavir (en $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ à gauche) est démultipliée sous l'effet booster du ritonavir (à droite). De plus, le coefficient de variation s'améliore en passant de 76% à 31%. Nota : dans cet exemple, le ritonavir est utilisé à dose thérapeutique et pas en baby-dose.



Transparent 7. Action négative du millepertuis sur les concentrations de l'indinavir. Chez huit patients qui prenaient de l'indinavir, (800 mg 3 fois par jour) les concentrations plasmatiques minimales d'indinavir (en $\mu\text{g}/\text{ml}$ à gauche) sont diminuées très fortement. Elles baissent de 49 jusqu'à 99% en présence de millepertuis (à droite) à 300 mg trois fois par jour (d'après Piscitelli et al. In the Lancet 2000).

Exemples d'interactions médicamenteuses

Antiretroviraux. Le ritonavir est un inhibiteur enzymatique parmi les plus puissants que l'on connaisse à ce jour.

Cas particulier du ritonavir. Toutes les interactions ne sont pas délétères. De faibles concentrations de ritonavir (baby-doses) permettent d'augmenter les concentrations de certains médicaments qui ont une biodisponibilité très faible comme le saquinavir (*transparent 6*).

Interactions non médicamenteuses. Il n'y a pas que des inhibiteurs médicamenteux. Par exemple, la biodisponibilité du saquinavir (Invirase) est doublée par le jus de pamplemousse. Si l'on regarde la localisation du CYP 3A4, on voit qu'il y en a beaucoup au niveau hépatique et au niveau intestinal. La substance inhibitrice du jus de pamplemousse n'arrive pas jusqu'au foie, elle inhibe uniquement le CYP 3A4 intestinal. Dans les interactions non médicamenteuses, il y en a une qui a fait beaucoup parler, c'est l'interaction avec le millepertuis. La diminution sur la C_{min} est très importante et varie selon les patients de 49 à 99% (*transparent 7*). Ces interactions médicamenteuses ont parfois des effets délétères.

Inhibiteurs de la protéase. Les inhibiteurs de la protéase sont contre-indiqués avec un certain nombre de médicaments ayant une marge thérapeutique étroite : cisapride (Prepulsid), astémizole (Hismanal). Le risque de toxicité cardiaque et de torsades de pointes lorsque les concentrations de ces médicaments augmentent du fait de l'effet inhibiteur des antiprotéases peut être très important et délétère. On a les mêmes effets avec les dérivés de l'ergot de seigle (anti-migraineux). L'interaction entre les inhibiteurs de la protéase et la terfénadine (Teldane) est particulière. La terfénadine est une pro-drogue, elle n'a pas d'effet propre, c'est un de ses métabolites qui est responsable de l'effet anti-histaminique. La cascade de réactions qui produit le métabolite actif de la terfénadine passe par le CYP 3A4. Par contre, la terfénadine est responsable de la toxicité cardiaque. Chez les sujets qui n'ont pas d'insuffisance hépatique, la transformation de

la terfénadine en métabolite actif est pratiquement totale, on ne retrouve pas de terfénadine dans leur sang. Mais chez les sujets insuffisants hépatiques ou qui reçoivent un inhibiteur du CYP 3A4, on bloque plus ou moins le métabolisme de la terfénadine en métabolite actif, les concentrations plasmatiques de la terfénadine augmentent et on va avoir une toxicité cardiaque. C'est pourquoi on a supprimé la terfénadine et commercialisé le métabolite actif. (*transparent 8*).

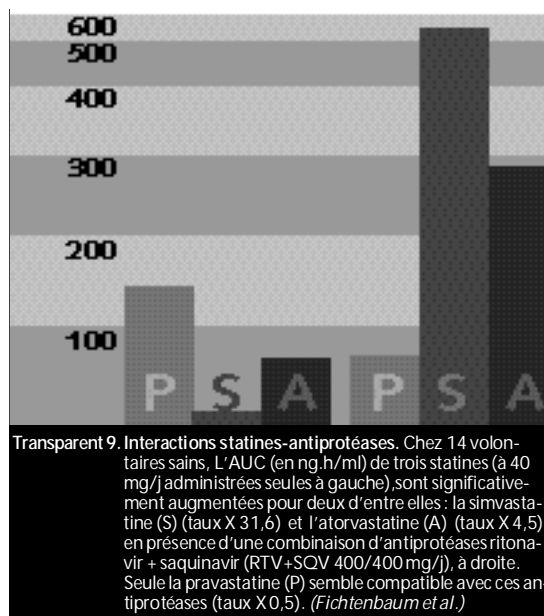
Statines et méthadone

Il s'agit d'un exemple d'association d'un médicament à pouvoir inhibiteur avec d'autres médicaments utilisés pour traiter d'autres pathologies.

Il y a un risque d'arrivée d'effets indésirables quand on dépasse un certain niveau de concentration, d'où le rôle très important du suivi thérapeutique maintenant que l'on sait doser ces molécules.

Statines (hypolipémiants). Quelles sont les statines que l'on peut utiliser quand il y a une co-prescription avec les inhibiteurs de protéase ? Jusqu'à très récemment, le rationnel était essentiellement théorique. Presque toutes les statines, sauf la "lovastatine" commercialisée uniquement sur le marché nord-américain sont, soit métabolisées par le CYP 3A4, par d'autres cytochromes, ou bien par un système autre que les cytochromes. On peut penser que les statines avec lesquelles il y aura les interactions les plus importantes sont celles métabolisées par le CYP 3A4 comme la sinva, l'atorva ou la servastatine. Trois statines : pravastatine (non métabolisée par le cytochrome), simvastatine et atorvastatine (cytoP450 dépendante) sont étudiées avec l'association ritonavir-saquinavir (*transparent 9*). Pour la pravastatine, on voit l'effet un peu inducteur du ritonavir car sa concentration diminue, par

Médicament (DCI)	Effet
TOXICITE DU MEDICAMENT ASSOCIE	
Cisapride (Prépulsid [®]), astémizole (Hismanal [®]), terféndine (non commercialisé en France)	Torsade de pointe
Dérivés de l'ergot de seigle (Hydergine [®] , Iskedyl [®] , Vasobral [®] , Optamine [®] ...)	Ergotisme
SUPPRESSION DE L'ACTIVITE DE L'ANTIPROTEASE	
Rifampicine	Induction très puissante du cytochrome P450
Transparent 8. Les médicaments contre-indiqués avec les inhibiteurs de protéase	



contre pour les deux autres on a une augmentation très forte des concentrations, 4 fois pour l'atorvastatine et 32 fois pour la simvastatine dues à l'effet inhibiteur du ritonavir, d'où l'intérêt de bien connaître le métabolisme des médicaments.

Méthadone. On pensait que la voie métabolique principale de la méthadone passait par la transformation d'un métabolite deméthylé par l'intermédiaire du CYT 3A4. In vitro, en présence d'inhibiteur de protéase, on pouvait s'attendre à un effet inhibiteur et à l'augmentation des concentrations de méthadone, que ce soit avec le ritonavir chez qui on retrouve la puissance inhibitrice comparable à celle du kétoconazole ou avec l'indinavir. En fait, ce qui a été démontré quand on fait des mesures de concentrations chez des patients traités, c'est que l'on ne retrouve pas du tout cet effet inhibiteur.

On a mesuré les concentrations résiduelles chez des patients qui ne recevaient que des nucléosides (a priori, pas d'action médicamenteuse). Ensuite, on a introduit les inhibiteurs de protéase (l'étude a été faite au moment où les IP arrivaient sur le marché). Avec l'indinavir et le saquinavir, les concentrations sont superposables à celles obtenues sans inhibiteurs de protéase. Mais avec le ritonavir et le nelfinavir, on retrouve l'effet inducteur de ces deux molécules avec une diminution importante des concentrations de méthadone et donc risque de déstabilisation des patients si on ne modifie par les concentrations de méthadone.

Conclusion

Il y a variabilité des concentrations et variabilité des interactions que ce soit avec un inducteur ou un inhibiteur enzymatique. Il y a un risque d'arrivée d'effets indésirables quand on dépasse un certain niveau de concentration, d'où le rôle très important de la pharmacovigilance et du suivi thérapeutique maintenant que l'on sait doser ces molécules.

Questions

Médicaments de confort, pansements intestinaux : Il faut les signaler à son médecin. Parfois, décaler les prises.

Que penser des enzymes digestives genre bifidus acidofidus ? Problème des traitements sauvages et de l'auto-médication (50% des séropos prennent des traitements secondaires).

Que se passe-t-il avec les drogues dites récréatives ? Maintenant, à un stade précoce du développement, il y a certaines études sur les interactions, par exemple Sildénafil (Viagra), dérivé de la phényléthylamine, mais ce n'est pas facile à institutionaliser. ●

Le point de vue des pharmacologues

L'étude de cas cliniques dans la pratique quotidienne génère souvent des études rétrospectives. Parallèlement aux études pharmacocinétiques complexes et coûteuses élaborées par l'industrie, cet apport de la problématique des doses et des interactions médicamenteuses s'est montré déjà très fructueux. Trois cas cliniques exemplaires illustrent mon propos.

Etude 1 Concentration dans le sang maternel et le liquide amniotique de la lamivudine (3TC /Eпивir)

Elle est documentée par des dosages réalisés en rétrospectif chez 59 femmes enceintes traitées par Eпивir et AZT depuis plusieurs mois dont l'infection était parfaitement contrôlée. L'accouchement par césarienne à terme a permis le recueil de liquide amniotique sans contamination. Malgré une variabilité interindividuelle et des variations de concentration importantes au cours de la grossesse, l'étude a confirmé l'équivalence des concentrations maternelles et foetales. En revanche, le liquide amniotique présente des concentrations très élevées, jusqu'à 5 fois celles retrouvées dans le sang maternel ou foetal sans qu'aucune corrélation n'ait pu être démontrée entre ces compartiments. Etant donné les risques de cytopathies mitochondriales chez le nouveau-né de mère traitée par des analogues nucléosidiques, le monitoring des doses au cours de la grossesse paraît être une option garantissant la sécurité d'utilisation de ces molécules.

Etude 2. Induction enzymatique du métabolisme de l'amprenavir par l'efavirenz

Cette induction conduit à une diminution des doses circulantes d'amprenavir. L'introduction d'une dose de ritonavir, qui bloque le métabolisme du cytochrome P450, permet d'augmenter les concentrations d'amprenavir. La complexité des mécanismes d'induction et d'inhibition des enzymes du métabolisme, dont la cinétique est variable, ainsi que les problèmes liés à l'observance sont tels que l'adaptation de la posologie peut se faire sans l'aide du dosage des médicaments à l'instauration du traitement et lors des modifications de celui-ci.

Etude 3. Concentrations d'efavirenz et d'abacavir chez une personne co-infectée VIH-VHC.

Cette patiente qui est déjà traitée par indinavir à la dose de 400 mg 2 fois par jour présente des intolérances à ce

traitement en raison d'une insuffisance hépatique importante avec un taux de prothrombine de 40% et des transaminases élevées. Considérant son état clinique, la mise sous abacavir-efavirenz s'est faite avec des doses faibles. Malgré ces précautions, les taux sanguins d'efavirenz étaient très élevés. L'explication pouvait résider dans le fait que l'auto-induction du métabolisme de l'efavirenz qui demande 15 jours, ne s'était pas encore produite. En effet, des dosages ultérieurs ont montré la normalisation de ces taux. Alors que les fonctions hépatiques de la patiente se normalisaient, des dosages ont montré que les concentrations d'efavirenz s'effondraient, nécessitant une adaptation de posologie. Concernant l'abacavir, analogue nucléosidique métabolisé lui aussi par le foie, en période d'insuffisance hépatique et avec des doses faibles, la patiente présentait des pics de concentration élevés. Si les concentrations plasmatiques des analogues nucléosidiques ne sont pas corrélées à l'efficacité, pour des raisons de toxicité, des adaptations de doses peuvent être utiles. ●

**Gilles
Peytavin**

est pharmacologue à l'hôpital
Bichat-Claude Bernard
(Paris 18°)

Optimiser les posologies par les dosages plasmatiques

L'essai Viradapt 1, mené à Nice, a montré que chez des patients en échec multiple, le changement de traitement se solde par de meilleurs résultats virologiques s'il s'appuie sur le test de résistance génotypique. Mais, ce bénéfice est sensiblement supérieur chez les patients qui ont des concentrations plasmatiques d'antiprotéases.

Rodolphe Garraffo
est pharmacologue à l'hôpital Pasteur (Nice)

Le suivi pharmacologique de patients sous antiprotéase inclus dans l'essai VIRADAPT a permis de montrer la corrélation entre le niveau de la dose résiduelle en antiprotéase et la charge virale. 81 patients en échec thérapeutique ont été suivis pendant 12 mois, représentant 1 052 dosages d'antiprotéase par CLHP. Les patients ont été divisés en deux groupes, patients adaptés et non adaptés au traitement sur le plan génotypique. Quel que soit le groupe auquel ils appartenaient, les patients présentaient une charge virale d'autant plus basse que leur taux résiduel en antiprotéase était élevé. Une concentration cible définie arbitrairement à 2 fois l'IC95 a permis de classer les patients en 2 populations : ceux pour qui la posologie était suboptimale en raison de 3 mesures d'antiprotéase donnant des taux inférieurs à la concentration cible (32% des patients), et ceux pour qui le traitement était optimal. Les patients à posologie suboptimale ont une évolution particulière de la charge virale au cours du temps : celle-ci a tendance à diminuer plus lentement, voire à augmenter après une période de baisse. La population traitée de façon optimale présente une charge virale qui diminue rapidement et qui se maintient à des valeurs faibles.

L'analyse des patients classés en fonction de leur adaptation génotypique et pharmacologique au traitement montre que les sujets qui répondent le mieux au traitement sont les patients bien adaptés sur le plan génotypique. Les patients mal adaptés tant sur le plan pharmacologique que génotypique ont les charges virales les plus élevées. Entre les deux groupes, les sujets à posologie optimale et traitement inadapté sur le plan génotypique ont une meilleure réponse que les sujets recevant un traitement efficace du point de vue du génotype du virus mais à une posologie suboptimale. Cette étude confirme l'importance du monitoring des traitements et de la connaissance des doses efficaces lors du suivi thérapeutique.

Une deuxième phase de ce travail portera sur l'étude prospective de 300 patients en échec thérapeutique in-

clus dans l'essai VIRADAPT 2. Les dosages effectués en vue de connaître le taux résiduel en antiprotéase au cours du temps seront mis à profit pour adapter le traitement d'un bras des patients alors que les autres poursuivront la thérapeutique initiale. Cette étude aura pour objectif de déterminer la relation dose - effet, l'impact des dosages sur la thérapeutique et d'affiner ainsi l'intervalle thérapeutique pour les antiprotéases.

Bloquer les patients une demi-journée peut être un problème

Les patients qui sont suivis sont, fort heureusement pour eux et dans la majorité, des patients qui sont en ambulatoire. Cela implique des problèmes au niveau des prélèvements parce qu'on les fait venir en consultation hospitalière. On ne peut pas toujours avoir des prélèvements précis. Si vous avez 30 personnes à la consultation, pour le premier vous ferez vraisemblablement une vraie concentration résiduelle mais pour le dernier prélevé, ça risque de ne plus être une résiduelle. Un exemple très caractéristique et caricatural, c'est celui de l'efavirenz. Nos cliniciens à Nice, comme ailleurs je suppose, recommandent de le prendre le soir pour des raisons que vous connaissez. Prenant cette molécule le soir, compte tenu de sa longue demi-vie, lorsqu'on fait le prélèvement à la visite du lendemain matin ça n'a rien à voir avec une concentration résiduelle. Ce sont des exemples parmi d'autres pour dire que quand on a un patient hospitalisé, dans son lit et avec des infirmières à côté, on peut faire de la pharmacocinétique très précise, mais autrement on a beaucoup d'approximations.

Autre exemple : les cas cliniques qui vous ont été présentés indiquent que parfois il faut une investigation un peu plus poussée. Voilà une valeur résiduelle et une maximale et on voit qu'il y a quelque chose qui ne colle pas. Donc sur cette base-là, on pourrait faire un test cinétique pour voir si c'est un problème d'absorption ou d'interactions etc... Pour des patients hospitalisés c'est faisable. Quant à ceux qui sont en ambulatoire, les faire venir à l'hôpital pendant une demi-journée pour subir une série

de prélèvements n'est pas toujours facile. On a bien là, il faut le reconnaître, des limites.

Autre problème rencontré, déjà évoqué tout à l'heure, bon nombre de patients prennent des anti-acides pour mieux supporter sur le plan digestif ce type de traitements. Si on ne le sait pas, il arrive parfois qu'on ait pour la valeur résiduelle et une heure, deux heures voire trois heures après la prise, des valeurs qui sont complètement dans les chaussettes ou non significatives. De deux choses l'une : ou c'est un manque d'observance, il n'a pas pris son médicament et ça explique les résultats, ou on peut penser qu'il l'a pris avec du Maalox, par exemple, et ça explique qu'on ait une mauvaise absorption. Le conseil que l'on donnera dans un cas ou bien dans l'autre sera bien évidemment différent. C'est aussi une difficulté.

On arrive assez facilement à savoir quels antirétroviraux sont pris parce que les médecins qui nous envoient les do-

sages cochent les médicaments prescrits, mais en dehors de la thérapeutique VIH, c'est très difficile de récupérer toutes les informations dont on aurait besoin et je pense que les interventions précédentes vont ont fait prendre conscience que c'était vraiment nécessaire pour nous.

Les dosages et l'observance

Enfin, le dernier point c'est l'observance. J'irais dans le même sens que mes collègues. Ce n'est pas pour faire la police, c'est simplement pour comprendre ce qui se passe et pouvoir interpréter. A l'évidence, je viens de le dire, je me répète, on conseillera différemment un clinicien et un patient si l'on sait qu'on a affaire à un problème de non-prise de médicament plutôt qu'à un problème pharmacologique. Voilà en gros ce que je voulais dire pour notre expérience. ●

BERTRAND DIQUET

études Comet et Gighaart : intérêt du suivi des dosages

Ces recherches ont montré qu'il y a une relation entre la cinétique des anti-rétroviraux et l'efficacité virologique d'un traitement. Gighaart confirme que la résistance peut être surmontée, dans certains cas, par l'adaptation des doses et que les patients qui ont les meilleurs résultats ont aussi de meilleures Cmin en antiprotéase.

Voici le résumé d'un mélange d'expériences qui nous ont conduit à avoir une conviction très forte pour l'intérêt du suivi thérapeutique des différents antirétroviraux. J'emploie ce terme à dessein car nous croyons, comme l'a évoqué un peu Rodolphe, qu'il ne suffit pas de s'intéresser aux inhibiteurs de protéase mais qu'il faut considérer les traitements dans leur ensemble en incluant les non-nucléosidiques et les analogues nucléosidiques. Je vous présente tout d'abord les résultats, non encore publiés à ce jour, de la partie pharmacologique de l'étude pilote GIGHAART.

Je vous rappelle qu'il s'agissait de patients multitraités et en échec virologique. Les résultats que je vous présente portent sur 25 patients qui recevaient, selon les cas, trois ou quatre analogues nucléosidiques, un non-nucléosidique et trois inhibiteurs de protéase. La quantification portait sur la charge virale, les CD4, les concentrations résiduelles et des mesures de résistances. Comme dans VIRADAPT, cette étude pharmacologique parallèle au GIGHAART initial est intervenu dans un second temps mais elle a quand même pu se dérouler concomitam-

ment à l'essai. Il ne s'agit pas de prélèvements qui auraient été dosés après. Notre objectif était de voir si l'on pouvait mettre en évidence une relation concentration-effet. Et comme vous le percevez bien, les polychimiothérapies supposent que tous les éléments du traitement participent à la réponse. Donc notre problème méthodologique a été de quantifier non pas la concentration sur une molécule mais d'avoir la traduction de la totalité des concentrations de chaque molécule. En quelque sorte, non pas rendre des concentrations sur l'indinavir, sur le ritonavir, sur le non-nucléosidique utilisé mais d'avoir une approche de la concentration du traitement.

C'est particulièrement compliqué puisque les molécules ne sont pas les mêmes, qu'elles n'ont pas, comme l'a rappelé Elisabeth Rey, le même poids, la même masse moléculaire. Donc lorsque vous allez doser un produit, vous n'aurez pas le même nombre de molécules pour une dose donnée. Bref, ce que nous avons fait, c'est normaliser, ramener toutes les concentrations à un traitement non pas virtuel mais standard. Nous avons normalisé par rapport aux doses reçues, par rapport au temps

Bertrand Diquet

est pharmacologue à l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière (Paris 13^e)

où les prélèvements ont été réalisés, pour faire comme si toutes les mesures de concentration avaient été réalisées 12 heures après la prise comme si c'était une résiduelle générale, et en normalisant par rapport au poids moléculaire des différentes molécules pour que l'on puisse comparer tous les traitements. L'essentiel de ce travail, sur le plan pharmacologique, a été réalisé par Maillol Legrand dans notre unité. Elle a l'habitude de dire qu'on ne peut pas additionner des choux et des carottes mais qu'on peut parfaitement additionner des légumes ! En fait c'est ça, on a essayé de transformer chaque molécule individuellement en une fraction de traitement global. Et par ailleurs on l'a comparé aux données de charge virale et de CD4 à J0 puis à M1 pour essayer de trouver la relation entre l'imprégnation médicamenteuse et les résultats immuno-virologiques.

L'adaptation des doses chez les patients en multi-échecs.

En ce qui concerne les résultats, on voit des patients dont la baisse de charge virale est supérieure à 1 log. On a ensuite ce qu'on a appelé la somme des concentrations minimales d'inhibiteurs de protéase qui reflète l'addition de chaque IP. Il y a un écart : une variation entre deux et quatorze en micromolaire. Vous retrouvez ce qui est bien connu par ailleurs : une très grande variabilité. En effet, la concentration de chaque molécule est déjà très variable, quand vous additionnez toutes les molécules, la variabilité globale est encore plus importante. De sorte qu'on comprend maintenant pourquoi certains échappements observés ne sont pas directement reliés à une baisse de concentration sur une molécule précise parce que c'est peut-être compensé par les autres molécules associées. Et ce n'est pas par hasard si j'évoquais ce problème du ritonavir à faible dose, car bien sûr, en moyenne une baby dose ne conduit pas à des concentrations circulantes de ritonavir compatibles avec une activité antirétrovirale. En moyenne, mais il est tout à fait possible que chez certains sujets qui auraient, pour une raison à déterminer, une diminution de leur métabolisme, cela participe à l'activité globale du traitement. Je vous rappelle qu'il s'agit de patients en situation de multi-échec et ce qui a servi à la mise en place du GIGAHAART numéro 2, l'essai GIGAHAART de l'ANRS, repose en partie là-dessus. C'est-à-dire que chez des patients en multi-échec il est encore possible, en adaptant les doses, d'obtenir une réponse, une diminution de la charge virale supérieure à un log, ce qui est d'une certaine manière assez encourageant. Dix patients ont une réduction de la charge virale qui n'atteint pas 1 log. Pour eux, la somme des concentrations résiduelles des inhibiteurs de protéase est clairement plus faible en moyenne et en écart que chez les patients qui sont à plus d'un log. Par ailleurs, sur le plan génotypique et phénotypique, 57% des patients avaient un VIH multi-résistant à toutes les IP et c'est un élément important parce qu'il suggère que même quand génotypiquement on a une résistance, peut-être tout n'est pas perdu et on peut encore récupérer de l'efficacité en adaptant précisément les doses. Cela se traduit par cette

courbe classique que vous avez vue à plusieurs reprises aujourd'hui : la chute de la charge virale est directement reliée à la somme des concentrations transformées minimales, des résiduelles, en inhibiteurs de protéase. C'est un élément très important qui indique que l'on ne perd pas complètement son temps quand on essaye d'adapter des traitements, tous les traitements, chez des patients en échec thérapeutique.

Concentrations modélisées et concentrations réelles

En complément, je voudrais vous rappeler ce qu'on a présenté, il y a plus longtemps cette fois, c'est-à-dire l'étude COMET. C'était une étude sur un petit groupe de patients naïfs et asymptomatiques qui étaient en trithérapie, deux analogues nucléosidiques et un IP. Quantification, charge virale, CD4, cinétique de ces marqueurs. Le but de l'étude parallèle pharmacologique était d'essayer de trouver la relation entre les concentrations et les modifications immunologiques ou virologiques à travers les CD4 en appliquant exactement le même raisonnement que pour GIGAHAART. C'est-à-dire que nous avons interprété toutes les concentrations des analogues nucléosidiques et des inhibiteurs de protéase et nous les avons normalisées en les rapportant à la concentration inhibitrice 50 de chacune des molécules, puis on a additionné toutes les concentrations. Donc on a transformé chaque molécule individuellement pour avoir une dose, une concentration circulante, une imprégnation de tout le traitement. On a rentré ça dans un modèle pharmacocinétique et on en a sorti une courbe qui exprime, soyons bien précis, l'évolution de la charge virale en fonction du temps lorsqu'on rentre dans notre modèle mathématique les données de concentration. Il ne s'agit donc pas d'une concentration en fonction du temps. Il s'agit directement de l'effet que l'on prévoyait en fonction des concentrations que nous avons introduites. Il y a aussi des points expérimentaux, ce n'est plus un modèle ou une prédiction, c'est la réalité. Chez les patients en question, nous avons mesuré les concentrations de médicaments et les modifications de charge virale, nous avons superposé l'expérimental et le modélisé et ce n'est pas si mauvais que ça, parce que la prédiction est assez bonne.

Les enseignements de COMET et GIGAHAART

Pourquoi est-ce que je vous présente ceci qui relève plutôt du domaine de la recherche ? C'est pour vous suggérer que lorsqu'une fois, dans un cas particulier, on a pu démontrer une relation concentration-effet, on peut espérer définir ces fameuses fourchettes, ces objectifs à atteindre en termes de concentration minimale ou maximale. Or, c'est ce qui nous manque à une grande échelle à l'heure actuelle et ce qui justifie pleinement la mise en route de protocoles comme COPHAR, que Cécile Goujard a présenté ce matin, ou encore comme PHARMADAPT ou autres. Vous voyez donc qu'il y a énormément d'arguments aujourd'hui pour considérer que les concentrations d'antirétroviraux sont reliées à une effica-

cité virologique. Soyons bien clairs, là le critère est l'efficacité virologique. Mais on a de bonnes raisons de penser que l'activité virologique est elle-même reliée à l'efficacité thérapeutique à plus long terme.

GIGHAART nous a appris qu'il y avait une relation entre effet et concentration et qu'en augmentant les concentrations en antirétroviraux, on pouvait surmonter certains échecs.

Une première conclusion : à travers COMET, on a appris qu'il y avait une relation entre la cinétique des antirétroviraux et les réponses immunologiques ou virologiques. C'est un premier élément. GIGHAART nous a appris qu'il y avait une relation entre effet et concentration, l'effet en l'occurrence étant la chute de la charge virale à un mois. On n'est pas là dans le long terme, hélas. On a appris aussi de GIGHAART qu'en augmentant les concentrations en antirétroviraux, on pouvait surmonter certains échecs. Mais on ne peut pas aller à l'infini. Si on augmente trop les concentrations, on va rentrer dans des zones toxiques qui elle-mêmes, et ça a été dit à plusieurs reprises, ne sont pas clairement définies.

Interactions du ritonavir avec l'indinavir et l'amprenavir

A travers ces études au cas par cas, on a réuni avec Maillol Legrand les data que nous avons sur les patients qui sont suivis d'un point de vue pharmacologique sur la Pitié-Salpêtrière. En particulier, nous nous sommes intéressés à l'association ritonavir-indinavir-amprénavir, qui se rencontre parfois. Nous avons regardé si la dose de ritonavir avait une influence, ainsi que les doses d'indinavir et d'amprenavir.

C'est un tableau à multiples entrées. Ici on a 100 mg de ritonavir deux fois par jour. Les médianes des concentrations de ritonavir sont autour de 0,30. A 400 mg fois deux de ritonavir on passe à 1,62. Il y a une logique : quand on augmente la dose, on augmente les concentrations et aussi les écarts, et ce de manière presque proportionnelle. Pour l'indinavir maintenant. La médiane de l'indinavir associé au rito 100 fois deux est à 0,38. Avec du rito 400 x 2, la médiane de l'indinavir est à 0,55. Comme précédemment, la dispersion des valeurs est décalée vers les plus fortes.

Que peut-on en retirer ? D'abord qu'il est possible que l'effet booster du ritonavir soit en partie lié à sa dose. On peut peut-être, pour une dose équivalente d'indinavir, augmenter la concentration plasmatique de l'indinavir quand on met une dose plus forte de ritonavir. On peut l'interpréter de diverses manières. La plus vraisemblable explique ces résultats par la prolongation de l'effet inhibiteur du ritonavir lorsqu'on augmente ses doses. Pour l'amprenavir, on pourrait faire le même raisonnement.

Trois cas de patients dialysés

Voici le cas de trois patients très particuliers qui ont subi un échec thérapeutique ou des situations polyopathologiques difficiles. Là, il s'agissait d'un patient insuffisant rénal que l'on a mis en dialyse. On se demandait quelles doses lui donner en matière d'efavirenz et d'indinavir puisqu'à ce moment-là on n'avait pas encore les données sur cette interaction disponibles dans la littérature ou le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché. Notre analyse a été que l'efavirenz n'avait pas le temps d'exercer fortement son effet inducteur sur le métabolisme dans ces conditions particulières. Les concentrations d'indinavir n'étaient pas plus élevées que celles qu'on attendait. Autre cas, qui a été publié : il s'agissait des concentrations de nelfinavir, toujours chez l'insuffisant rénal. On se demandait si la dialyse modifierait quelque chose. Les dosages n'ont pas révélé de modifications importantes pour le nelfinavir en terme de concentrations maximales, résiduelle et d'aire sous la courbe, alors même que la demi-vie du nelfinavir est prolongée. Conclusion, chez ce patient-là, le suivi suggérait de ne pas faire d'importantes adaptations posologiques. Le dernier cas maintenant. Cette fois, il s'agit d'un patient à gros problèmes qui recevait de l'abacavir. Il a été transféré en néphrologie et on a suivi ses concentrations hors dialyse et avec dialyse pour arriver chez lui à ce qui était attendu mais qu'on ne pouvait pas anticiper : à savoir que les paramètres pharmacocinétiques n'étaient pas très différents des paramètres prévus en fonction des propriétés de l'abacavir décrites dans son dossier d'enregistrement. L'élimination se fait surtout par voie métabolique et pas trop par voie rénale.

Premières certitudes

Je m'arrêterai là en insistant sur un point. Ce sont des évidences, mais des évidences seulement maintenant. Oui, la cinétique et la dynamique permettent d'expliquer certains échecs. Oui, la cinétique permet de prévenir certains échecs. Mais la stratégie aujourd'hui est certainement de se rapprocher de celles qui ont été largement développées en antibiothérapie parce qu'on manque encore cruellement de données et d'études importantes. ●

Développer le suivi pharmacologique des antirétroviraux

Les échanges ont souligné les problèmes qui tournent autour des capacités des laboratoires impliqués dans les dosages d'antirétroviraux, l'homogénéisation de leur réseau et le rendu des résultats. Il a été demandé aux représentants de l'industrie de faciliter l'accès aux poudres mères.

Dominique Blanc. On vient de voir l'expérience acquise dans trois lieux différents, c'était vraiment très intéressant. Ce qui a retenu notre attention au niveau associatif, c'est de savoir comment ce genre de dosages peut se mettre en place au niveau national. On espérait que Bertrand Diquet nous le présenterait mais je crois qu'on va rester un peu sur notre faim parce qu'on a du mal à discerner l'image générale qui va se dessiner au cours des prochains mois.

Bertrand Diquet. C'était presque volontaire de reporter ce point à la discussion. Bien évidemment il n'est pas question de monter un réseau tant qu'on n'a pas des arguments suffisamment forts pour le faire. Tout le monde dans la salle connaît l'expérience de Gilles Peytavin, tout le monde s'y réfère. Même dans la lointaine campagne niortaise on sait qu'on peut avoir des dosages chez Gilles. De même, il est possible d'obtenir par Nice des informations et des mesures approfondies. Quelques laboratoires en Ile-de-France sont très spécialisés et s'y intéressent. Au hasard des années, puisque cela fait plusieurs années qu'on est tous dans ce domaine, des accords se sont noués avec les endroits les plus divers dans la France entière. Nous avons, mais c'est la même chose pour d'autres pharmacologues, établi un partenariat étroit avec les collègues de Rouen. Je suis de Rouen. N'ayant pas démarré très tôt, ils se sont dit, autant gagner du temps pour voir comment vous faites et le faire nous-même. L'équipe du CHU de Rouen, qui est ici dans la salle, est capable de faire le suivi thérapeutique des antirétroviraux. Autre exemple, des collègues d'Annecy et Chambéry qui ont pour des raisons géographiques précises une file active extrêmement importante. Les gens de Chambéry, à travers leur équipe de virologie particulièrement active, se sont mobilisés en se disant qu'il fallait qu'ils dosent en partenariat et ils sont venus nous voir. La philosophie de la plupart des labos est d'exporter les méthodologies et on peut raisonnablement penser que d'ici quelques semaines, l'équipe d'Annecy et de Chambéry, qui pour l'occasion s'est resserrée, sera en mesure d'assurer un suivi thérapeutique des antirétroviraux de bonne qualité puisqu'elle envisage de participer au

contrôle national qu'Annie Roux vous a présenté ce matin. Encore un autre exemple, nous avons des collaborations avec des collègues de Brest. Pourquoi Brest ? Tout simplement parce que, leur file active n'étant pas très grande, il n'était pas utile pour eux dans les années précédentes de mettre en route un système de mesure très compliqué.

Nous donnons les méthodes. Lorsque ce petit groupe de suivi thérapeutique s'est organisé, on a tous échangé nos méthodes, à la demande d'Anne Marie-Taburet qui les a centralisées puis diffusées. Mais tout n'est pas encore terminé, c'est vrai que nous ne sommes pas encore parfaitement homogènes, comme le faisait remarquer Jean-François Delfraissy, sur les feuilles de résultats et sur les commentaires de ces résultats. Je dirais que là, cette journée est probablement la traduction de ce phénomène. Il est possible aujourd'hui de bouger un certain nombre de sites pour qu'ils soient en mesure de répondre à la demande de suivi thérapeutique pour le dosage des antirétroviraux. Et puis il ne faut pas être terroriste. S'il n'y a pas dans un endroit précis tous les moyens matériels pour réaliser tous les dosages, et bien au cas par cas, peut-être faut-il envisager des rapprochements du type de ce qui se passe avec Annecy et Chambéry. Une partie est faite à Annecy et l'autre à Chambéry. Je ne sais pas si ça répond tout à fait à votre question.

Dominique Blanc. Nous, on attendait effectivement tout ce que vous venez de dire mais en explicitant bien tous les aspects, c'est-à-dire : le transfert de technologie, la collaboration, l'utilisation des contrôles de qualité. Pour nous c'est fondamental de savoir que c'est pareil en termes de qualité d'être dosé en tel ou tel endroit mais qu'il vaut mieux être dosé en un endroit précis qui a une plus grande expérience d'une molécule alors qu'un autre centre est plus expérimenté avec une autre. C'est bien ce qu'on veut savoir.

Rodolphe Garaffo. Pour vous rassurer quand même, on a tous un peu d'expérience derrière nous et dans d'autres domaines. Je crois que c'est allé particulièrement vite dans le domaine du sida. On n'a pas réussi à faire pour

d'autres classes thérapeutiques l'équivalent de ce qu'on est en train de faire avec les antirétroviraux. On se voit régulièrement, les gens qui sont ici mais aussi d'autres qui sont arrivés après. On a des techniques modernes de communication, les e-mails fonctionnent bien. Dès qu'Anne-Marie prend connaissance d'une nouvelle information elle la redistribue immédiatement. Je crois que là-dessus on peut être très positif. Il n'y a pas beaucoup de domaines, sinon aucun, où les pharmacologues sont allés aussi vite pour avoir des méthodes communes et une façon similaire d'appréhender les choses.

Dominique Blanc. Mais vous avez dit que vous êtes débordés. Ça prouve bien qu'il faut qu'il y ait plus de labos ! Vous-mêmes, vous l'avez dit : 50% de votre temps passe actuellement par les antirétroviraux, ça prouve bien qu'il faut qu'il y ait d'autres pharmacologues que vous ! Ce n'est pas une critique, au contraire, c'est pour dire que vous devez être plus nombreux.

Rodolphe Garaffo. On est débordés à cause de problèmes conjoncturels. D'autres labos rencontreront exactement les mêmes problèmes. C'est quelque chose qui est facile à régler. Je pense que c'est à l'état de prendre ses responsabilités dans ce domaine. S'il décide que cette activité est prioritaire et qu'il faut faire ce qu'il faut pour qu'elle tourne bien, en 15 jours c'est réglé et il n'y a plus de débordement ! Si, si !

Hélène Biot. Il y a plusieurs aspects effectivement. Un groupe a commencé à se réunir il y a plus d'un an maintenant, pour essayer de voir qui était intéressé et qui pouvait éventuellement se lancer. Il y a un problème de base que vous n'avez pas évoqué, c'est la difficulté qu'il y a à se procurer la matière première dans un laps de temps raisonnable. Dans certains cas, il a même fallu recourir à des interventions à un niveau que je qualifierai d'inhabituel pour voir simplement arriver le papier du transfert/ agrément, sans aller plus loin. La poudre n'est pas encore là, mais ça viendra peut-être... Alors évidemment, on peut toujours déconditionner des gélules, faire des trucs acrobatiques mais enfin, ce n'est pas toujours l'idéal pour travailler sur ce type de terrain. C'est vrai que si l'on peut obtenir cette aide ça évitera à certains de faire des échanges de poudres plus ou moins bien conservées, enfin des choses qu'on n'est pas supposés faire.

L'autre point, que Rodolphe a bien mis en évidence, c'est que ces dosages seront encore longtemps non remboursés, non codifiés. Donc, pour l'instant, ils ne sont pas négociables en termes financiers, notamment quand les patients sont en ambulatoire. On arrive à discuter pour ceux qui sont hospitalisés mais en ambulatoire la règle du jeu est très différente selon la région et le centre hospitalier. Un laboratoire, même s'il est très intéressé par un sujet et est conscient que c'est une nécessité, ne peut pas forcément réorienter son activité du jour en lendemain en fonction d'un besoin réel qui tout d'un coup devient avéré alors qu'il était latent depuis quinze ans. En effet, tous les laboratoires qui s'intéressent à la pharmacologie ou à la toxicologie n'ont que de toutes petites ressources

et de tout petits moyens, notamment en terme de personnel. Nous, on s'est intéressé à ça dès le début, on n'a pas trouvé de partenariat en face de nous, mais peut-être n'avons nous pas su convaincre. Pour certaines molécules ce n'était pas évident, pour les antiprotéases c'est au contraire devenu très clair pour tout le monde, mais avant les antiprotéases ce n'était pas forcément clair pour les cliniciens qu'on allait leur fournir une aide pour les premières molécules antirétrovirales. Et donc après, les laboratoires prennent éventuellement d'autres orientations. Cela dit, c'est en cours, un certain nombre de labos sont impliqués et s'impliquent de plus en plus. Je pense que vous aurez à un moment l'outil qui permettra d'avoir un maximum de données pour tirer les conclusions qu'on attend pour valider la nécessité de ces dosages.

Rodolphe, dans l'étude que tu as montrée, je voudrais savoir si les groupes concentration optimale et concentration suboptimale correspondent à une mesure unique ou si tu les a suivis et alors sont-ils restés classés dans le même groupe, même rétrospectivement ?

Rodolphe Garaffo. C'est sur la base de trois concentrations qu'on avait pour chaque patient.

Hélène Biot. Et dans votre expérience à tous, est-ce qu'un patient qui est à des concentrations suboptimales peut éventuellement retrouver des concentrations optimales même sans modifier la posologie.

Rodolphe Garaffo. Dans le cadre de cette étude-la, on n'a pas pu le voir et c'est ce qu'on est en train de suivre actuellement. S'il n'y avait qu'une valeur suboptimale des concentrations cibles, on considérerait que le patient était bien adapté, s'il y avait plus d'une valeur inférieure aux concentrations cibles alors on considérerait qu'il était mal adapté. Dans ce cas-là on n'avait pas de retour ou d'aller-retour, maintenant, ponctuellement, occasionnellement on peut avoir des variations au cours du temps, comme l'a montré Gilles tout à l'heure. C'est possible. Ça veut dire aussi que lorsqu'on y verra un peu plus clair, on saura à quelle rythme il faut suivre ces molécules. Pour l'instant, pour les différentes raisons qu'on a évoquées, il y a un nombre relativement limité de prélèvements prévus, aussi bien dans le protocole COPHAR que dans PHARMADAPT que nous faisons à Nice.

Maxime Journiac. J'aimerais bien revenir à des préoccupations très terre à terre en demandant combien de laboratoires français sont aujourd'hui à même de pratiquer ces dosages, quel est le délai pour avoir un résultat interprétable ? L'objet de cette journée c'est aussi de réfléchir à ce qu'il faudrait mettre en place pour faire en sorte que ça avance sur la mise à disposition de ces tests. Même si tout n'est pas validé, il y a quand même dans ces petites études des indications qui parlent d'elles-mêmes. Je m'adresse à vous trois.

Bertrand Diquet. Le premier point, c'est sûrement déjà de suivre les laboratoires qui se sont inscrits au contrôle qualité. On est passé très rapidement là-dessus, mais

pour rejoindre ce qui a été dit par Dominique Blanc, il faut absolument qu'il y ait une comparabilité des différents sites. 23 centres vont participer au contrôle qualité et ces 23 centres sont répartis assez largement sur la France. 23 ce n'est pas beaucoup si vous comparez au nombre de centres qui sont capables de réaliser des dosages de médicaments dans d'autres classes thérapeutiques du genre anti-épileptiques ou immunosuppresseurs. C'est peu.

Rodolphe Garaffo. Ce qui est important je crois, comme vous l'avez dit toutes les deux, c'est que les centres couvrent à peu près le territoire. Parce qu'actuellement notre tutelle nous demande de plus en plus de réfléchir, non seulement au niveau d'un CHU mais aussi au niveau d'une région, à des activités qui seraient partagées entre les divers CHU, un CHU s'occupant plutôt de ceci et l'autre plutôt de cela. 23 laboratoires c'est le verre à moitié vide et le verre à moitié plein, mais on peut considérer quand même que ce n'est pas négligeable. On va très probablement s'approcher bientôt de la trentaine. Ce qui est important c'est qu'il n'y ait pas une hyperfocalisation sur les régions qui ont une file active importante comme Paris et Nice, par exemple, ou Paris et la région PACA. Visiblement il y a des labos un peu partout donc je crois que le service rendu va inéluctablement s'améliorer dans des délais relativement corrects.

Maxime Journiac. Et le rendu des résultats ?

Rodolphe Garaffo. Je crois que c'est spécifique à chaque laboratoire. On essaye de faire en sorte de le rendre dans les 48 heures à partir du moment où le prélèvement est arrivé au labo, ce qui peut effectivement poser des problèmes aux gens qui sont éloignés. Dans ce système où un CHU par région prendrait les choses en main, si ça met trois jours pour arriver, ça veut dire trois plus deux : cinq jours pour le rendu. Cela dit, il ne faut pas dramatiser, ce n'est pas comme d'autres types de médicaments où il faut adapter dans les 24 heures. Si on a un résultat dans les 48-72 heures, ça me paraît quand même très raisonnable. Je ne sais pas ce qu'en pensent mes collègues mais ça me paraît compatible avec du bon travail.

Bertrand Diquet. Un délai, disons de deux à trois jours, c'est que l'on s'est fixé dans notre unité. En toute objectivité, on n'arrive pas toujours à respecter ce délai, il faut être clair. Parce que c'est un investissement en temps énorme. On n'est pas rentré dans certains aspects techniques et on ne va pas le faire davantage. Pour des raisons de commodité vis-à-vis des patients, nous avons tenté de développer une méthode qui ne nécessite qu'un petit volume de prélèvement. Cinq à six millilitres de sang sur lesquels nous pouvons en principe doser tous les anti-rétroviraux disponibles. C'est une méthode assez compliquée, c'est un peu une usine à gaz et il n'est pas certain que ce soit adapté à toutes les situations. Mais du fait de cette complexité, il arrive que pour certains dosages, surtout s'il y a un week-end entre les deux, qu'on ne puisse pas répondre. Et là c'est un problème de personnel : il est trop peu nombreux.

Anne-Marie Taburet. Je voudrais faire deux commentaires à ce niveau de la discussion. Il me semble qu'il doit y avoir une taille critique de laboratoire avec laquelle on peut ou on ne peut pas mettre en route ces dosages. Comme on l'a répété un certain nombre de fois depuis ce matin, ces dosages nécessitent un temps de personnel relativement important. On va être obligé, sans rentrer dans les détails, de faire une extraction de gamme d'étalement de contrôle, si on est obligé de le faire pour deux dosages par jour, alors très nettement je crois que le coût du dosage sera beaucoup trop important et que l'investissement ne vaudra pas le coup. Dans ces cas-là, comme le dit Bertrand, il faut se regrouper, soit lorsqu'on n'a pas une technologie qui permet de doser toutes les molécules, soit pour essayer de travailler avec les collègues. Ça me semble quand même important. Deuxième commentaire, il me semble que, sauf cas particuliers, ces dosages ne nécessitent pas un rendu en extrême urgence, et en conséquence, jusqu'à huit jours ça me paraît assez raisonnable.

.....
Il est essentiel d'avoir toutes les informations, immunologiques, virologiques, cliniques, la tolérance, l'observance, ou sur la relation entre le clinicien et son patient. Lorsqu'on a tous ces éléments et que le clinicien nous appelle, je crois que c'est ce qu'il y a de mieux.

Gilles Peytavin. Nous, à Bichat, on dose tous les antiviraux, à l'opposé de la méthode de Bertrand, par des techniques uniques. On dose chacune des molécules toute seule. Elles sont toutes dosées dans la semaine. Donc en fonction des arrivées, tous les résultats sont disponibles au moins par téléphone dans la semaine et ce qui pose problème c'est l'interprétation et le rendu de résultats. On va pratiquement plus vite à doser qu'à interpréter dans la mesure où pour interpréter il faut l'ensemble des molécules.

Maxime Journiac. Ça recoupe la question que je voulais poser. Au début, pour les tests génotypiques, les virologues se sont rendus compte qu'ils ne pouvaient pas donner un résultat brut. Il fallait qu'ils l'interprètent et l'adaptation de traitement était d'autant meilleure qu'il y avait une rencontre entre le virologue et le clinicien. Est ce que vous pensez qu'avec le pharmacologue ça va être pareil ?

Gilles Peytavin. Je pense qu'on travaille déjà tous un peu comme ça et je crois que c'est essentiel d'avoir toutes les informations, immunologiques, virologiques, cliniques, la tolérance, l'observance, même sur la relation entre le clinicien et son patient. C'est très important. On règle des problèmes et on comprend des situations. Il y a eu une question tout à l'heure pour savoir s'il arrivait que des do-

sages ne répondent pas à la question posée. Et bien quand on a tous les éléments et que le clinicien nous appelle, je crois que c'est ce qu'il y a de mieux. On le voit avec GENOPHAR par exemple ; le fait d'être tous autour d'une table à un moment donné, même si ce n'est pas faisable partout, je pense que c'est l'idéal pour ajuster les doses et comprendre au mieux les problèmes. Si on anticipe, on extrapole, on pourrait même choisir des traitements en fonction de ces circonstances et en fonction de la connaissance du patient et de son environnement. Nous avons développé à Bichat, dans le service des Professeurs Jean-Louis Vildé et Catherine Lepout, une consultation d'observance avec Agnès Certain et une psychologue. Ce qui veut dire que non seulement les patients sont orientés sur cette consultation quand ils ont des soucis de tolérance, d'observance, mais aussi on anticipe et on peut comme ça gérer au mieux les problèmes de mise sous traitement, d'explication de traitement, de gestion de vie, en fonction des thérapies.

Bruno Spire. Je voudrais revenir sur ce qui a été dit tout à l'heure. Il semble qu'il y a des difficultés à se procurer les poudres auprès des laboratoires pharmaceutiques ou qu'il y en ait eu. Il y a des représentants de l'industrie dans cette salle, est-ce que vous pensez que si les nouvelles molécules arrivent pour les personnes en échappement thérapeutique, pour lesquelles il faudra peut-être être encore plus vigilants sur les dosages, ce scénario risque de se reproduire ? Ou bien, vu les aléas des premiers dosages, est-ce que vous avez déjà réfléchi à une nouvelle stratégie de manière à ce que, dès que vous sortez les nouvelles molécules pour les gens qui sont en échappement, les pharmacologues puissent rapidement avoir les poudres pour effectuer les dosages ? Est-ce que les industriels ici présents peuvent nous donner des éclaircissements sur ce point ?

Hélène Berrué. Pour ce qui est de l'ABT-378/r qui va arriver, les poudres ne seront données qu'à partir du moment où nous aurons au moins déposé le dossier d'AMM. Je vous dis franchement la manière dont ça se passe. Donc nous savons que jusqu'à l'AMM nous ne donnerons pas la poudre d'ABT, sauf dans un protocole avec un synopsis, lorsqu'il y a une étude de faite en parallèle. Je pense que c'est une mesure de précaution souhaitée par Abbott Chicago.

Bertrand Diquet. Est ce que je peux vous poser une question ? S'agit-il du dépôt de l'AMM ou de l'obtention de l'AMM ?

Hélène Berrué. Pour le moment, les informations que j'ai font état du dépôt de demande d'AMM.

Bertrand Diquet. C'est-à-dire qu'on devrait recevoir la poudre d'ABT-378/r demain puisque ça a été déposé il y a plus d'une semaine.

Hélène Berrué. Alors non, justement. On rentre en ATU sans avoir eu de dépôt d'AMM. Le dépôt d'AMM ne se fera qu'en juin-juillet. Mais bon, on peut rester en contact et essayer aussi de débloquent les choses quand il le faut.

Maryvonne Molina. Tous ces examens sont pour le moment hors nomenclature, comme à une époque pour la charge virale et les tests de résistance. Tout ça doit passer en commission de nomenclature et être chiffré en prix, peut-être difficilement parce que les techniques s'améliorent, deviennent plus légères, enfin je le souhaite. Est-ce que vous pensez qu'il faut déjà prendre date avec les commissions de nomenclature, savoir à combien de "B" cela peut être évalué ? Bien sûr, tous les laboratoires au départ ne seront pas autorisés à pratiquer les analyses, mais si après, cela se répand de plus en plus, est-ce que vous ne pensez pas qu'il faut commencer à réfléchir au montant du "B" ? Parce que si je comprends bien, dans vos laboratoires, vous déviez une partie de vos finances pour faire ces analyses parce qu'elles sont hors nomenclature. Comment vous débrouillez-vous, qu'est-ce que vous faites exactement ?

On pratique le système D, on utilise une partie des financements alloués sur conventions par l'industrie pour faire des dosages, et puis de temps à autre il y a l'aide des CISIH.

Rodolphe Garaffo. Ce qu'on fait ? Eh bien on pratique le système D. On utilise par exemple les conventions qu'on a avec l'industrie pharmaceutique : au lieu de réinvestir dans le domaine purement recherche, on utilise une partie de ces financements pour effectuer des dosages. Et puis, fort heureusement, de temps à autre il y a les CISIH qui nous aident un petit peu à obtenir quelques subsides. Mais le problème de la nomenclature n'est même pas, dans un premier temps, de définir le "B". Un dosage HPLC ça varie entre un B80 et un B120 selon les centres. C'est-à-dire entre 150 et 250 francs pour être très large. Tout cela est bien cadré. Si on veut nous le faire plus élevé, tant mieux. Mais, il suffirait pour l'instant que la nomenclature se réunisse pour dire que tel et tel dosage sont importants pour le suivi thérapeutique, ils sont inscrits, ils peuvent devenir nomenclaturés et remboursés sur une base qui est X ou Y. En gros en l'état actuel des choses, si on nous donnait ça, et je pense que les collègues seront d'accord avec moi, ce serait déjà bien. Je vous rassure, il n'y a pas que les antirétroviraux qui n'y sont pas. Je crois que la dernière réunion de la nomenclature date de 1993. Un exemple flagrant : la ciclosporine et le tacrolimus. Ces deux immunosuppresseurs sont utilisés dans les mêmes indications avec des activités globalement équivalentes même s'il y a quelques différences. La ciclosporine, qui a eu la chance d'être mise sur le marché avant la réunion de la nomenclature, est remboursée alors que tacrolimus, qui est arrivé deux ou trois ans après, ne l'est pas. Les patients transplantés qui ont été traités quatre ou cinq ans par la ciclosporine et qui pour une raison ou une autre, sont aujourd'hui traités par tacrolimus ne comprennent pas : étant pris en charge à 100%, pendant des années ils n'ont pas payés la ciclo-

sporine mais maintenant ils doivent payer le tacrolimus lorsqu'ils sont en externe. Lorsqu'ils sont hospitalisés, ça passe, bien entendu, en frais de journée. Ce sont des gens qui, comme les séropositifs, sont fort heureusement de plus en plus souvent hors du milieu hospitalier et n'y viennent que de temps en temps pour des consultations. Il faut donc bien trouver une solution à ce problème.

Maxime Journiac. Boehringer Ingelheim va nous donner son avis sur l'accès à la poudre de tipranavir pour permettre les dosages de cette molécule.

.....

La question qu'on se pose est celle de la dose de tipranavir, avec éventuellement quelle dose de ritonavir, dans des essais cliniques.

Pascal Billbaut. Je crois que c'est encore un peu tôt pour en parler parce que nous ne sommes qu'en phase II, mais c'est une question à laquelle nous pourrions répondre prochainement. Il est très clair que nous ne pouvons pas répondre à cette question pour le moment : on est en début de phase II.

Maxime Journiac. Est-ce que vous attendez d'avoir déposé le dossier d'AMM, c'est quoi votre politique ?

Didier Delavelle. Je ne suis pas sûr qu'il y ait une politique aujourd'hui. Aujourd'hui la politique c'est la mise à disposition à travers un programme d'essais cliniques. Donc Boehringer n'en est pas à se poser la question du dosage par rapport à une éventuelle AMM.

Maxime Journiac. Mais le dosage est important dans la mesure où le tipranavir est utilisé avec le ritonavir.

Didier Delavelle. J'ai bien compris. La question qu'on se pose est celle de la dose de tipranavir, avec éventuellement quelle dose de ritonavir, dans des essais cliniques. Et donc, comme vient de vous le rappeler Pascal Billbaut, on vient juste de recevoir le programme des essais cliniques en phase II de Pharmacia. Donc voilà le genre de question qu'on se pose.

Bruno Spire. Je crois que c'est bien d'anticiper quand même.

Maxime Journiac. Et chez Vertex ?

Shahin Garhakanian. Permettez-moi de vous donner une réponse un peu plus générale. Je ne prétends pas représenter l'industrie pharmaceutique dans sa totalité. Il faut savoir qu'on est très conscient de ce problème-là, en France tout du moins. Il faut que vous preniez en compte que c'est un problème qui dépasse tel ou tel pays, que le problème d'octroi de poudre est souvent une question qui concerne le siège qui a devant lui plusieurs centaines de laboratoires, sans compter ceux du siège. Ça pose effectivement quelques problèmes d'enregistrement, de confidentialité, de dépôts de dossiers à des périodes différentes, donc ce n'est pas très simple. Mais je peux vous

dire que la plupart de mes collègues ici présents sont très conscients de ce problème et nous essayons de tout faire remonter l'information et donc d'accélérer le processus en pratique. Et ça marche.

Maxime Journiac. Ne pensez-vous pas qu'un des plus gros handicaps soit le fait que les maisons-mères résident toutes aux Etats-Unis parce que là bas il y a très peu d'intérêt pour le TDM ?

Shahin Garhakanian. Non, je ne pense pas que ce soit ça, je pense plutôt que c'est un problème de procédure et de protection en général. Mais en insistant, en travaillant avec le siège, ça peut marcher.

Didier Lestrade. Vous êtes dans une situation qui est tout de même ambiguë. Vous êtes aussi un clinicien donc vous avez besoin de ce travail, de ces dosages. Il n'y a pas trente-six mille pays qui travaillent sur les dosages et je crois qu'il faut encourager la recherche là où elle se fait. En ce moment, j'ai l'impression qu'en France on est en avance sur ce sujet.

Shahin Garhakanian. Je fais partie de l'équipe US et je peux vous dire qu'environ 20% des patients bénéficient des dosages aux Etats-Unis. En France, nous sommes très largement en avance et j'ai régulièrement l'occasion de présenter dans des réunions aux Etats-Unis les résultats des dosages pratiqués par les personnes qui sont ici et par d'autres pharmacologues. En ce qui concerne le nombre de demandes, il faut préciser qu'il n'y a pas que les dosages, il y a aussi tout les travaux in vitro allant de la lipodystrophie jusqu'aux tests de résistance. Il y a donc une demande de poudre très importante, contrairement à ce que l'on pourrait penser il n'y a pas que les pharmacologues qui les réclament. ●

Le suivi thérapeutique et pharmacologique idéal

Plusieurs raisons permettent d'expliquer les échappements thérapeutiques dans la pathologie à VIH : la sélection de souches résistantes ou une insuffisance d'exposition de l'organisme aux médicaments. Cette dernière condition résulte elle-même de deux situations qui peuvent être soit une mauvaise observance soit des raisons pharmacocinétiques/pharmacodynamiques.

Préalables à l'ajustement posologique

Pour aborder l'ajustement posologique à travers un suivi thérapeutique, un certain nombre de conditions doivent être réunies qui peuvent se lister chronologiquement :

1. Les molécules peuvent être dosées dans les milieux biologiques humains.
2. La réponse thérapeutique ou pharmacologique (quand on utilise un marqueur de substitution) n'est pas directement accessible
3. Le patient est sous le traitement optimal du point de vue spécificité d'effet.
4. La durée du traitement est assez longue pour que le patient puisse retirer un profit du STP (Suivi Thérapeutique Pharmacologique).
5. Le STP entraînera une modification significative dans la prise en charge clinique.
6. La molécule ou l'association de 2 molécules ont une marge thérapeutique étroite.
7. La variabilité intrinsèque de la molécule ou des associations génère des écarts importants dans les paramètres pharmacocinétiques (clairance, biodisponibilité, etc..)
8. Une relation existe (et est décrite) entre les concentrations ou les paramètres cinétiques et la réponse clinique (ou biologique quand le marqueur employé est un vrai marqueur de substitution "surrogate marker").

Deux questions fondamentales

Deux questions ou réflexions découlent de ces pré-requis : 1. Les patients ont-ils une exposition médicalement correcte ? 2. Peut-on "manipuler" la cinétique d'une molécule afin d'optimiser la tolérance sans compromettre l'efficacité ?

Différents exemples confirment le point crucial de la relation concentration/effet qui suit le classique modèle de la courbe sigmoïde de l'effet maximal (courbe en S) et ce dès l'origine en monothérapie nucléosidique, avec AZT et ddI par exemple, puis plus récemment avec les IP en asso-

ciation. Ceci a été montré par notre équipe, ce sont les travaux de M. Legrand. Des études complémentaires sont urgentes pour définir ce qui manque encore à un STP pour être utile : la fourchette de concentrations thérapeutiques en situation clinique réelle. En effet, ce qui est utilisé actuellement repose sur des valeurs de CI 90 définies in vitro (ce qui est mieux que rien pour débiter) qui ne reproduisent donc pas le milieu vivant, en particulier sur l'aspect cinétique des concentrations en face du virus. Il faut souligner que le raisonnement du STP s'applique à tous les antirétroviraux et qu'il n'y a pas de logique à considérer que le *standard of care* est aujourd'hui au minimum une trithérapie sans attribuer aux NRTI et aux NNRTI une part significative de l'efficacité observée. Le véritable STP doit donc doser et ajuster chaque molécule au sein d'un traitement, même s'il est plus facile en terme de résultat de commencer par les IP.

En tout état de cause, il ne faut pas assimiler concentration plasmatique mesurée à un temps "x" et fourchettes de concentrations thérapeutiques : toujours mettre en regard l'efficacité (sur la charge virale par exemple).

Commentaire : des perspectives

On pourrait donc parler de suivi idéal qui permettrait par ajustement des doses d'un antirétroviral d'obtenir des concentrations plasmatiques ayant un effet maximal avec un minimum d'effets toxiques secondaires (sauf allergie) puisque l'on sait qu'ils sont doses-dépendants. Ceci nous sera accessible lorsque seront définies les bonnes concentrations thérapeutiques en situations cliniques vraies, donc tenant compte des variations inter et intra-individuelles et de toutes les interactions possibles. ●

Bertrand Diquet
est pharmacologue à l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière (Paris 13^e)

les indications des tests

L'accès aux dosages pour les départements et territoires d'Outre-mer. La mise à jour des recommandations du Groupe d'Experts. Quelles actions des autorités pour anticiper la pratique des dosages ? Des thèmes qui ont nourri la discussion finale de cette journée.

Synthèse des interventions précédentes, par Dominique Blanc

Jean -François Delfraissy a dit ce matin qu'à l'heure actuelle le dosage systématique n'était pas recommandé, que les inhibiteurs nucléosidiques n'avaient pas d'indications claires de dosages chez l'adulte et qu'en ce qui concernait les inhibiteurs de protéase et leur dosage plasmatique on voyait trois types d'indications : l'échec virologique, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses. La situation n'est pas très claire pour les inhibiteurs non-nucléosidiques.

Virologues et pharmacologues ne devraient-ils pas collaborer étroitement pour déterminer quel est le niveau de sensibilité d'un virus et envisager de réajuster les posologies ?

Ce qu'on l'a appris ou répété c'est que pour ces dosages, d'une manière générale, on manque d'une définition claire de la fourchette thérapeutique. Cette fourchette, on peut l'imaginer grâce à des essais en cours qu'il faut largement favoriser en se souvenant qu'il y a deux cas très différents. Il y a le cas des personnes qui ont des virus sauvages, qui répondent donc au traitement, peut-être que cela permettra de dégager des indications posologiques pour les traitements de première intention. Mais, bien entendu, il y a aussi les nombreux problèmes posés par les personnes en situation d'échappement thérapeutique pour lesquelles ces concentrations plasmatiques-là ne sont pas efficaces. On voit immédiatement qu'il doit y avoir une relation entre le niveau de résistance du virus considéré et le dosage pharmacologique. Les recommandations actuelles préconisent de changer le traitement, et si possible tout le traitement, s'il y a échappement thérapeutique. Or, vous savez bien qu'on n'a pas une large panoplie d'antirétroviraux. Virologues et pharmacologues ne devraient-ils pas collaborer étroitement pour arriver à déterminer quel est le niveau de sensibilité d'un virus donné chez une personne en échappement pour peut-être réajuster des posologies avant d'en arriver à changer le traitement ? Cela nous amène au constat que les dosages ne peuvent

avoir un intérêt que dans une approche transdisciplinaire. Parce qu'il est fondamental, cela a été évoqué plusieurs fois, de pouvoir connaître le niveau d'observance des personnes, ce qui suppose que la relation médecin/patient soit bonne pour identifier les difficultés d'observance. Parce que les problèmes de tolérance doivent absolument être pris en compte. Je pense que les cas cliniques que l'on nous a présentés étaient très représentatifs de personnes confrontées à de graves intolérances et qui ont manifestement eu du mal à faire passer ce message avant qu'on ne le prenne en compte. Donc : importance de la qualité de la relation médecin/patient, importance de la collaboration avec les virologues notamment dans les problèmes d'échappement. C'est donc une équipe qui doit se constituer avec les pharmacologues.

Se donner les moyens techniques et financiers

Après avoir examiné ces données cliniques, nous avons discuté les aspects techniques pour lesquels il a été souligné que de nombreux problèmes se posent à l'heure actuelle, même si énormément de travaux sont en cours, travaux qui permettront d'améliorer à la fois la quantité et la qualité des dosages plasmatiques d'antirétroviraux. On se rend bien compte qu'on est un peu obligé d'avancer sur tous les fronts, c'est-à-dire que d'un côté il faut conduire des essais pour déterminer les fourchettes thérapeutiques adéquates et d'un autre côté il faut pouvoir s'assurer de la qualité des dosages effectués. Mais si on ne peut en réaliser qu'une trop faible quantité, on risque de ne pas avoir assez de résultats pour pouvoir en tirer des conclusions qui soient statistiquement valables.

Donc on est obligés de demander des moyens. En termes de moyens, les points que nous avons mis en évidence sont le nombre de centres (est-il suffisant ou pas), la compétence des centres (doivent-ils tous être polyvalents ou bien spécialisés dans le dosage de certaines molécules), tous ces centres doivent-ils être soumis au contrôle de qualité (je pense que la réponse est oui).

On a parlé du coût du dosage qui est probablement largement sous-estimé parce que c'est le coût pharmacologique brut qui ne tient pas compte du coût en personnel, en machines. Ces éléments devraient être pris en compte dans le calcul du coût global des dosages. Si on opte pour la spécialisation de certains centres dans le dosage de telle

ou telle molécule, on se heurte au problème de la réintégration de l'ensemble des résultats compte tenu du fait qu'on a affaire à des polychimiothérapies. Dans ce contexte, la concentration plasmatique de l'un ou de l'autre des médicaments n'est pas anodine quand on considère l'ensemble du traitement.

J'espère avoir correctement résumé ce qui nous a été dit aujourd'hui pour pouvoir lancer le débat sur ce dont nous avons besoin et ce que nous pouvons demander dès maintenant.

Le débat : les dosages pour qui et comment ?

Serge Le Coz. Je voudrais savoir si parmi les 23 centres actuellement retenus pour le contrôle de qualité il y a en au moins un qui est situé aux Antilles, en Guyane, à la Réunion ou en Nouvelle-Calédonie ou si cela viendra bientôt pour qu'ils ne soient pas, comme d'habitude, un peu relégués.

Anne-Marie Taburet. Je n'ai pas pensé avant de venir à demander la liste des centres sélectionnés mais c'est vrai que je n'ai pas entendu parler de centres à la Guadeloupe ou à la Réunion.

Bertrand Diquet. La question concernait le contrôle de qualité, je crois que les départements et territoires cités n'en font pas partie. En revanche, on a tous des petits réseaux qu'on a mis en place. Nous, nous travaillons avec des collègues de Papeete qui nous ont demandé comment on pouvait faire et ce qu'il fallait faire. Nous travaillons également avec des collègues qui sont en Nouvelle-Calédonie. Mais ces contacts restent très ponctuels. Ce n'est pas du tout à la mesure qui a été faite tout à l'heure, donc est-ce que ça peut marcher complètement ?

Maxime Journiac. Enfin la Guyane, quand même, avec tous ces cas, notamment pédiatriques, et même les Antilles en général, ce n'est pas à négliger.

Guy Soubesky. Je suis clinicien et pas du tout pharmacologue, si je suis ici c'est bien pour voir un peu comment ça se passe, car aux Antilles il n'y a absolument rien concernant l'accès aux dosages. Nous sommes très intéressés. On a parlé ce matin de campagne en évoquant Niort mais nous ce sont les îles lointaines. Ce n'est plus le périphérique, c'est l'ultra-périphérique ! Habituellement nous fonctionnons avec une dizaine d'années de retard technologique, mais dans le domaine du VIH nous essayons, en venant en métropole, en nous informant, de rester en contact. Le pas a été fait pour ce qui concerne la charge virale, actuellement nous sommes en train de mettre en place l'étude des résistances dont on peut disposer au moins en Martinique pour la région Antilles/Guyane. Ma venue ici, c'était justement pour essayer de savoir comment faire. Il y a un problème technique, il faut d'abord une chaîne HPLC qui n'est pas encore opérationnelle. Et peut-être que justement le fait d'avoir l'indication pour le VIH pourrait être un élément accélérateur pour obtenir ces équipements. A partir de là il faudra

se regrouper avec la Guadeloupe et la Guyane pour avoir au moins un centre dans notre région. Nous espérons que nous serons aidés parce que cela pose des problèmes humains ; il faut des têtes et des bras pour travailler et puis de l'argent. La tête on en a un petit peu, on va essayer, mais les bras c'est-à-dire du personnel et puis de l'argent pour faire le travail, j'espère que l'on trouvera ça quand même. Vous allez nous aider.

Maxime Journiac. Vous vous tournez vers Monsieur Bourdillon, peut-être qu'il veut vous dire un mot (rires...). Je voulais vous demander, Monsieur, s'il serait possible d'envisager dès maintenant un partenariat avec les pharmaciens, une sorte de réseautage qui se passerait entre la Martinique, la Guadeloupe, la Guyane et un centre en métropole. Est-ce que ce serait possible, est-ce qu'il y aurait des problèmes d'expédition des échantillons ?

le Directeur des Hôpitaux souhaite donner un certain nombre de priorités qui permettront aux pharmaciens de dégager les moyens nécessaires pour travailler de manière plus souple qu'actuellement.

Bertrand Diquet. Si je peux intervenir à ce stade. En dehors du VIH, nous avons déjà un partenariat très soutenu avec la Guyane dans le domaine du paludisme. Et c'est vrai qu'avec l'équipe du centre guyanais nous faisons des échanges depuis des années pour le suivi thérapeutique dans le domaine de la résistance au paludisme. Mais nous n'avons pas pour le moment de correspondant, de contact direct, parce que la correspondance ne suffit pas. Il faut aller plus loin et pour le VIH nous n'avons rien du tout.

Anne-Marie Taburet. Peut-être qu'une des solutions serait qu'un des biologistes des Antilles ou de la Guyane prenne contact déjà avec l'un d'entre nous pour voir la faisabilité d'un contact sur place. On pourra aller l'aider.

Guy Soubesky. Ca a déjà été fait. Un contact a été établi avec Bichat-Claude Bernard. Quelqu'un y est déjà venu.

Gilles Peytavin. Il y a un ancien de nos infectiologues qui est parti en Martinique à Fort-de-France. Moi je lui ai envoyé les techniques qui étaient publiées à l'époque et votre biochimiste est venu nous voir il y a environ deux mois à l'occasion d'un congrès. Donc...

Dominique Blanc. Est-ce que François Bourdillon voudrait faire quelques commentaires sur ce qui vient d'être évoqué d'une manière générale ?

François Bourdillon. Mon impression générale sur la journée qui s'est déroulée par rapport à la réflexion des experts au début de l'année dernière et au Rapport Del-fraissy qui est sorti en septembre, c'est qu'on a beaucoup avancé sur la connaissance, sur le nombre de centres qui

pratiquent les dosages actuellement, qui est plus élevé que les 23 sélectionnés pour le contrôle de qualité, ce qui implique qu'il va falloir inciter ces centres à rejoindre le dispositif, que le nombre de dosages est plutôt en augmentation. Les gens rentrent en contact les uns avec les autres, il reste quelques régions et pas seulement les Antilles et la Guyane qui ne dosent pas et sur lesquelles il faudra porter une attention particulière. On a aussi souligné que la France était en avance dans ce domaine-là. Il faut donc formaliser à la fois la question des indications et des techniques et j'ai trouvé que la réflexion de Christine Katlama qui soulignait qu'il fallait utiliser au maximum les résultats pour en tirer des leçons et faire en sorte que les indications soient encore plus précises était une réflexion de bonne augure. Je vois avec plaisir que les recommandations du groupe d'experts sont finalement plutôt bien suivies en France. Il reste encore beaucoup d'efforts, il faut probablement les accompagner. Voilà un peu mes réflexions à chaud.

Dominique Blanc. Quand même, il a été soulevé à plusieurs reprises un problème de manque de moyens par les intervenants.

François Bourdillon. La question des moyens est une question difficile. L'apparition de nouvelles techniques dans quelque domaine que ce soit doit-elle aboutir à une enveloppe fléchée pour chacun des nouveaux examens biologiques ou radiologiques qui sont en train de sortir ? On a bien vu qu'avec l'infection par le VIH on est dans le cadre d'une épidémie, qu'il y a un certain nombre d'efforts qui ont été faits et qu'on est aujourd'hui plutôt dans une logique inverse qui est de sortir du régime d'exception et de faire en sorte que l'ensemble des disciplines soit sur le même niveau de fonctionnement. Donc la question posée est la suivante : aujourd'hui en médecine, quand arrive une nouvelle technologie ou un nouveau médicament, je dirais que la société française doit pouvoir prendre en compte dans son système d'adaptation courant ces nouveautés.

Là on est sur le dosage pharmacologique, les antirétroviraux ne sont pas les seuls médicaments à doser, il s'agit plutôt d'un positionnement d'ensemble. Je pense que les hôpitaux doivent plutôt s'adapter et envisager une enveloppe fléchée. On a fait, et l'ensemble des CISH le savent bien aujourd'hui, le bilan des crédits sida qui ont été établis et sur lequel le Directeur des Hôpitaux a fait un rendu très ouvert à l'ensemble des sites, disant qu'il y avait des possibilités de marge de manœuvre sur cette enveloppe sida qui avaient été laissés aux niveaux des hôpitaux et que, parmi les pistes importantes, il fallait soutenir un certain nombre de priorités dont celle des dosages plasmatiques. Sur le plan local, le constat du Directeur des Hôpitaux et l'impulsion qu'il souhaite donner sur un certain nombre de priorités doivent permettre aux pharmacologues de dégager les quelques moyens nécessaires pour essayer de travailler de manière plus souple qu'actuellement.

Eudes Panel. Pour vous répondre, Monsieur Bourdillon,

effectivement, Monsieur Chouaid nous a dit il y a fort peu de temps que l'enveloppe supplémentaire qui était allouée aux tests génotypiques était supérieure aux prévisions de façon à pouvoir soutenir les dosages. Et puis vous nous dites "C'est du ressort de la direction des hôpitaux, il font leur cuisine entre eux". En même temps je pense que nous avons entendu la même chose à savoir que les biologistes nous disent qu'ils font 50% de VIH et que c'est sur le dos d'autres patients. Alors moi j'ai plutôt l'impression que tout ça, comme d'habitude, relève d'une certaine irresponsabilité où chacun se renvoie un peu la balle et où finalement, lorsqu'on nous dit que la France est en avance il faut nuancer : les pharmacologues sont probablement en avance, mais clairement les pouvoirs publics sont en retard.

En introduisant les dosages en routine, le coût de la prise en charge peut baisser parce que les gens seront mieux contrôlés et qu'il y aura moins d'échappements. Le besoin de recourir aux tests de résistance sera moindre...

Dominique Blanc. Pour renchérir sur Eudes, effectivement, les techniques de dosages ne sont pas des techniques nouvelles. Donc, s'il s'avère que dans la pathologie du VIH elle deviennent importantes ou même nécessaires, nous sommes tout à fait conscients que nous ne devons pas grever les autres pathologies. Donc nous voudrions que l'harmonisation se fasse vers le haut. Cela veut dire que s'il faut dégager des moyens, ce ne seront pas des moyens pour de nouvelles technologies mais des moyens pour que ces techniques de dosage, qui deviennent de plus en plus prégnantes dans l'ensemble des pathologies y compris celle du sida, soient prises en compte. C'est un peu différent.

Christophe Martet. Ce que j'ai retenu dans les présentations, c'est que pour les combinaisons d'antiprotéases il y avait beaucoup de variations inter-individuelles des concentrations voire même pour un même individu alors que l'on sait que ces combinaisons sont de plus en plus prescrites, parce que ça facilite les choses, parce que l'on pense que c'est plus efficace etc. . . Or le dosage n'est pas du tout indiqué ou en tout cas pas tellement recommandé encore, y compris dans le Rapport Delfrayssy, et là pour le coup, il me semble vraiment nécessaire que toutes les personnes mises sous combinaison d'antiprotéases puissent bénéficier d'un dosage plasmatique assez précoce, car on voit bien les problèmes qui peuvent arriver. Par exemple, la toxicité par surdosage d'indinavir dans la paire ritonavir/indinavir ou les problèmes d'efficacité si, inversement, on n'a pas assez d'amprenavir dans une association ritonavir/amprenavir. Il me semble donc très important que ça devienne une recommandation très forte et ce dès à présent.

Jean-Michel Dariosecq. Toute association susceptible de créer une interaction est une indication. Que les gens ne l'aient pas suffisamment utilisée est une chose, il faut peut être leur rappeler. C'est dans le Rapport Delfraissy !

Christophe Martet. Oui mais pour l'instant on pense aux interactions avec d'autres médicaments, on ne parle pas de combinaisons d'antirétroviraux.

Jean-Michel Dariosecq. Je lis dans le Rapport Delfraissy : " Toutes molécules avec lesquelles des interactions sont probables ou attendues " .

Christophe Martet. D'accord, mais ce n'est pas suffisamment clair dans ce rapport et je pense que cela nécessite une clarification et surtout des moyens pour que toute personne qui débute un traitement qui associe deux anti-protéases puisse bénéficier d'un dosage plasmatique.

Didier Lestrade. Je voulais justement revenir là-dessus. C'est vrai que les indications du Rapport sont relativement claires, mais c'est vrai aussi que les malades ne le savent pas encore. Aujourd'hui, ce qui est intéressant c'est que nous avons cette journée d'information qui est à l'initiative du mouvement associatif. Cela veut dire que l'on va repartir chez nous et écrire dans nos journaux respectifs qu'on commence à en savoir vraiment pas mal et que les séropos eux-mêmes doivent demander ces tests. La réponse de François Bourdillon est sympa mais insuffisante dans la mesure où après cette journée, il devrait y avoir une dissémination de l'information qui va expliquer aux malades qu'ils n'ont pas à subir les conséquences de taux élevés d'indinavir en association, par exemple. Il y a trois indications particulièrement intéressantes : les échecs dont on parle tout le temps depuis un an dans le cadre des impasses thérapeutiques, les interactions médicamenteuses, puis la tolérance et les effets secondaires. Ça concerne déjà beaucoup de monde, et d'ailleurs des gens qui pour certains ne savent pas qu'ils sont en situation d'intolérance. Je crois qu'il va y avoir quand même un intérêt pour les dosages comme l'année dernière il y avait eu un intérêt pour les tests de résistance. Il va falloir accompagner ce mouvement parce qu'on voit très bien qu'il y a un groupe de pharmacologues qui fait un travail fantastique et qui arrive vraiment à nous expliquer simplement comment ça fonctionne. Il est évident que ce travail-là, cette information-là, il faut les encourager au niveau national. Quand quelque chose d'un peu pointu se passe en France, il ne faut pas que ça reste à la traîne sur le terrain. Je crois qu'on doit continuer à avoir un bon suivi que nous permettent les experts qui sont à l'avant garde et que l'on devra satisfaire la demande des malades qui vont demander à leurs médecins d'avoir accès à ces dosages, parce que c'est quelque chose d'indispensable et tout le monde peut le comprendre. Est-ce que je prends trop de ce médicament, est-ce que je n'en prends pas assez, comment est-ce que je peux moduler mon traitement ? C'est quelque chose de complètement nouveau dans l'infection à VIH. Avant, on prenait ce qui était prévu comme pilules, maintenant on voit que l'on peut ajuster au niveau individuel. C'est très intéressant.

Alexandre Patalane. Ici dans la région parisienne, il y a des gens qui travaillent en collaboration mais en province, quand vous n'avez affaire qu'à une seule personne qui décide, la question qui se pose c'est, quels moyens se donne l'État pour appuyer la demande de dosage des patients ? Nous les associations ne sommes même pas légitimes : on nous envoie promener parce qu'il n'y a rien de mis en place au niveau de l'État.

Bruno Spire. Je voulais faire un commentaire par rapport aux coûts parce qu'on nous dit que cette inflation de nouveaux tests coûte de plus en plus en plus cher. En fait si l'on raisonne sur le long terme, par exemple avec des études économétriques, des choses un peu poussées, on peut raisonnablement penser qu'en introduisant les dosages en routine ou de plus en plus en routine une fois que les marqueurs de validation seront bien établis, alors le coût de la prise en charge va baisser parce que les gens seront mieux contrôlés et qu'il y aura moins d'échappements. Le besoin de recourir à des tests phénotypiques et génotypiques sera moindre. On devra changer moins fréquemment de traitement et on pourra baisser les posologies. Tout cela va réduire le coût global sur le long terme même si de temps en temps il faut au contraire augmenter les posologies. Monsieur Bourdillon, est-ce que vous pouvez nous dire si vous prenez tout cela en compte sur le long cours en terme de stratégie économique.

François Bourdillon. La réponse est oui. Tout d'abord, par rapport à la question d'Aides Nord-Pas de Calais et l'accompagnement de l'état en la matière il faut être clair. Les pouvoirs publics participent avec les experts à la définition des recommandations, les accompagnent. Le ministre soutient le Rapport et on suit de manière relativement précise, sur chacune des recommandations, la réalité de la montée en charge et des pratiques qui se font dans les hôpitaux. Je voudrais rappeler que le rapport des experts présidés par Jean-François Delfraissy date de septembre 1999, qu'on a fait un premier point en janvier 2000 qui a montré qu'à peu près 1 500 dosages d'inhibiteurs de protéase ont été faits en janvier sur une majorité de régions. Ceci nous paraît relativement encourageant et nous allons refaire des points régulièrement et inciter de manière très précise les régions qui aujourd'hui encore ne se sont pas lancées dans les dosages plasmatiques à s'y impliquer. Comme le disait tout à l'heure Monsieur Diquet, il y a aussi aujourd'hui des pharmacologues qui prennent contact avec certains de leurs confrères, qui apprennent les techniques et qui demain pourront, dans leurs régions, mettre à disposition des cliniciens les tests de dosages pour en faire bénéficier les malades. On est actuellement dans une phase où il y a des recommandations, où on apprend les indications et où on voit le nombre de tests augmenter. Dans la majorité des régions, à la fin de l'année, on pourra refaire un point et partager ces informations. On verra que dans ce domaine-là, les indications sont plutôt suivies. Ça a toujours été le cas pour les recommandations. S'agissant des coûts, là aussi c'est une question sensible. Bien sûr, on fait des études économiques sur

les patients atteints de sida et l'une des difficultés actuelles, c'est tout ce qui est de l'ordre du changement d'enveloppe entre la ville et l'hôpital, puisque lorsque que les gens sont moins fréquemment hospitalisés on fait basculer des médicaments qui coûtent plus sur l'enveloppe ville que l'enveloppe hospitalière. On est bien clair là-dessus et on essaye toujours de faire le grand écart de manière à ce que les malades puissent bénéficier au maximum des soins sans pour autant que les mécanismes financiers d'attribution budgétaire soient trop difficiles à gérer. En la matière, et je dirais sur le budget des hôpitaux, je voudrais rappeler tout de même qu'on a diminué de 75% les hospitalisations en quatre ans, ce qui est considérable. La marge dégagée au niveau des hôpitaux est quand même intéressante et le Directeur des Hôpitaux a maintenu les budgets en faisant savoir qu'il souhaitait que cet argent soit, je dirais, orienté vers certaines priorités qui ont été très clairement définies comme : les co-morbidités VIH/VHC, les dosages plasmatiques. Donc, au niveau des hôpitaux, il y a des marges de manœuvre pour permettre aujourd'hui la prise en compte de ces examens et nous soutiendrons et nous aiderons les pharmacologues à pouvoir mieux travailler, si nécessaire, au niveau central.

.....

La possibilité d'augmenter les doses chez les gens qui sont en résistance avérée avec des virus déjà mutés est une indication nouvelle qui a été évoquée aujourd'hui.

Jean Michel Dariosecq. Je voudrais revenir sur les indications. Je voudrais répéter que dans le Rapport Delfraissy il est bien précisé que les associations nouvelles de plusieurs médicaments avec lesquelles des interactions sont probables ou attendues sont une indication. Et il est même dit qu'en cas d'adaptation posologique il faut refaire le dosage après. Ca c'est clair. Ce n'est peut être pas appliqué mais cela figure déjà dans le rapport de la fin de l'année dernière. Maintenant je voudrais parler des échecs puisqu'on les a déjà évoqués. Dans le Rapport Delfraissy, les échecs précoces sont une indication. On considère qu'il n'y a pas encore de résistance mais simplement un problème de sous-dosage et qu'en faisant assez vite une adaptation posologique à partir d'un dosage on retrouvera assez vite des concentrations efficaces. Dans ce cas là, il s'agit normalement du virus sauvage et l'on connaît en principe les concentrations inhibitrices d'antiprotéases et de non-nucléosidiques comme on l'a dit ce matin.

Par contre, ce que j'ai entendu de nouveau qui n'est pas dans le dernier rapport, c'est la possibilité d'augmenter les doses chez les gens qui sont en résistance avérée avec des virus déjà mutés. C'est une indication nouvelle qui a été évoquée aujourd'hui. Je ne sais pas s'il y a suffisamment de données pour que le groupe d'experts entérine cette nouvelle indication dans le domaine des dosages.

Vincent Calvez. Juste deux choses. Je pense que vous avez raison d'anticiper sur la pratique des dosages parce que nous ici à la Pitié, on se voit tous les vendredis matin pour essayer d'adapter et de changer les traitements des patients en échec. On fait ça de manière transdisciplinaire et je rejoins totalement ce que disait Dominique tout à l'heure : c'est absolument indispensable. Il y a donc les cliniciens, les virologues et les pharmacologues et tout le monde planche sur les dossiers. Aujourd'hui nous avons tellement pris l'habitude de nous servir des dosages pharmacologiques et des tests génotypiques qu'on ne se voit plus du tout, en tout cas ici dans le centre, changer des traitements sans ces tests. Ca nous apporte vraiment une information extrêmement importante. Sur le concept d'augmenter les doses chez des patients dont le virus porte déjà des mutations de résistance, il est évident que cela va devenir une indication et une indication prioritaire. Et c'est ce qu'on est en train d'essayer de faire sur des bases de données de phénotypes qui existent, nous en avons une ici, il en y en aura une grosse à Bichat avec l'essai Narval, il y en a aussi dans d'autres centres ; on voit qu'on peut quand même arriver à déterminer globalement les concentrations qui seraient nécessaires pour inhiber la réplication des virus les plus résistants. On regarde les bases de données phénotypiques, on a des niveaux d'IC90 chez ces patients et on voit bien les concentrations, par exemple d'amprenavir, qui permettent d'inhiber la réplication des virus les plus résistants qu'on a rencontrés en pratique clinique. Donc on peut déjà faire un petit peu ce type d'approximation et on a déjà une petite idée, Gilles Peytavin pourrait commenter ça, des taux qu'il faut obtenir dans le plasma des patients pour inhiber la réplication des virus les plus résistants à certaines molécules.

Gilbert Béraut. Je voudrais bien revenir sur la politique des cellules sida. L'an dernier, une enveloppe consistante avait été dégagée pour la mise en place des tests génotypiques et phénotypiques et je voudrais savoir pourquoi, à l'échelle régionale, au niveau de plusieurs CISH, les cellules sida n'ont débloqué qu'une partie de ce financement. Si j'ai bien compris, on finance les réactifs mais on ne soutient pas l'infrastructure qui permet de mettre en place ces tests. Ca pose quelques problèmes.

Bertrand Diquet. On est sur un autre sujet puisqu'on est sur les tests de résistance. La question qui est posée là c'est celle de l'attribution des budgets. Les budgets de l'assurance maladie ne peuvent être que des budgets de fonctionnement ou de rémunération de personnel mais en aucun cas des budgets d'investissement. C'est pour cela que dans quelques régions, c'est loin d'être la majorité, il y a eu quelques difficultés de financement de matériel. Mais c'est un autre type de financement qui n'est pas celui de l'assurance maladie à travers la direction des hôpitaux donc cela doit venir en amont, il doit y avoir des appels d'offres. C'est l'établissement lui-même qui doit faire ses investissements. C'est un peu compliqué en termes budgétaires et c'est probablement pour ça que

vous avez quelques retards en région Bretagne.

Gilles Peytavin. Vincent, tu as déjà tout dit. A la suite de cet essai GIGHAART on s'est aperçu que, même en présence de résistances, on pouvait avoir une action sur le virus. Et c'est un nouveau concept puisque l'étude pilote GIGHAART est récente et ne concernait qu'à peu près 13 patients, ici à la Pitié. On n'avait donc pas encore des informations disponibles pour le Rapport Delfraissy à l'époque où il a été écrit. C'est vraiment quelque chose qui mérite, à mon avis, d'être consolidé. D'abord on n'a pas d'idée des concentrations. Il faut vraiment aujourd'hui rapprocher les banques de données et voir les concentrations en fonction des tests phénotypiques. C'est quelque chose d'important. Ensuite cela pourra déboucher sur une démarche, tout en sachant qu'on ne pourra pas la dissocier de l'évaluation de la tolérance. Parce qu'évidemment on va avoir des concentrations phénoménales et il faudra aussi essayer de préserver au mieux les traitements.

On a sans doute une démarche intéressante sur la toxicité à court terme de ces composés mais sur le long terme on n'a absolument aucune idée. En fait, on ne sait pas grand chose des relations concentrations plasmatiques et toxicité, on ne sait pas grand chose des relations concentrations capillaires et toxicité. On avait dans notre centre travaillé un peu sur les concentrations d'indinavir dans les cheveux. C'est une question que Druzano nous avait posée à l'ICAAC en demandant si l'accumulation d'indinavir dans les cheveux ne pouvait pas être à l'origine des alopecies ou d'autres choses dans les phanères, des périonyxis par exemple, ou encore d'autres choses sur lesquelles on pourrait se raccrocher. Aujourd'hui on sait qu'il y a des antiprotéases qui sont très bien tolérées, on sait qu'il y en a d'autres qui ne pardonnent pas. Je crois qu'il faut faire avec ça et avec leurs concentrations inhibitrices respectives et sur les concentrations sur lesquelles on peut tabler quand on intensifie les traitements. C'est un concept nouveau pour lequel on n'a pas beaucoup de recul. Pas plus que la toxicité de ces médicaments et encore moins à long terme. On a même encore des difficultés pour corréliser des effets indésirables aux concentrations des médicaments a priori responsables. On a encore des difficultés pour savoir comment écarter ces effets indésirables ou s'en prémunir. Ce n'est pas du tout évident.

Maxime Journiac. Au risque de passer pour un provocateur, je voudrais revenir sur la responsabilité des laboratoires qui ont participé à cet effort et je me demandais s'il ne faudrait pas légiférer pour obliger les laboratoires à fournir ces fameuses poudres pour permettre des études indépendantes dès les phases III. Quant il y a phase III, les ATU de cohorte deviennent possibles et on sait quel genre de patients y rentrent, ce sont des personnes multitraitées, au VIH multirésistant et qui vont associer la nouvelle molécule à trente-six mille autres trucs. C'est vrai que dans les essais de phase II et III les labos font leurs propres pharmacocinétiques mais il n'y a pas vraiment de contrôle indépendant, donc je trouve que c'est

quand même un problème. Il faut arrêter sur les histoires de compétition, tous les laboratoires sont dépendants les uns des autres, aucun n'a le "magic bullet", comme disent les américains, et ils doivent tous travailler ensemble. C'est dans l'intérêt de tous les laboratoires de savoir ce qui se fait et notamment chez les premiers patients qui prennent les molécules et sont généralement dans des situations difficiles.

Jean-Michel Dariosecq. Les laboratoires pourraient, parmi les choses qu'ils gèrent dans les ATU de cohorte, gérer aussi la pharmacocinétique. Auquel cas ils gardent leur poudre et ils font les dosages. Par contre c'est quand il y a l'AMM que, bien entendu, c'est diffusé.

Dominique Blanc. Oui, mais avoir des études indépendantes ce n'est peut-être pas inutile non plus. Justement, au stade des ATU de cohorte il serait bon que puissent se faire des études indépendantes au niveau des hôpitaux, de l'ANRS ou je ne sais pas où.

Maxime Journiac. Ils promettent de ne pas les vendre pour développer eux-mêmes le produit.

Dominique Blanc. Je voulais faire un commentaire pour appuyer les propos de Gilles Peytavin et pour revenir au coût macro-économique. Effectivement, garder les personnes en état de succès virologique et immunologique, c'est ce qui coûte le moins cher même si les antirétroviraux sont onéreux. On a donc vu qu'il vaudrait mieux, théoriquement en tout cas, faire les dosages avant que l'échappement virologique n'ait lieu. Déjà ça limiterait le coût des changements de traitements, le coût des nombreux examens complémentaires comme les tests génotypiques, qui eux-mêmes coûtent cher, sans parler des tests phénotypiques, qui coûtent encore plus cher... Si l'on parvenait à maintenir des concentrations efficaces qui soient en-deçà des concentrations toxiques, on éviterait peut-être la survenue d'événements indésirables, ça c'est une chose, mais surtout d'effets secondaires graves. Quand on pense que des personnes sont menacées de diabète, d'infarctus et d'autres troubles métaboliques, qui sont des maladies qui reviennent très cher au niveau du soin, c'est quand même quelque chose à considérer de manière très sérieuse en termes de coût, sans parler de l'éthique qu'il y a derrière. Un des arguments, mentionné par Gilles, sur la nécessité absolue des études, c'est qu'on ne sait pas jusqu'où on pourra pousser les posologies en cas d'échappement sans atteindre des concentrations toxiques. Autre point d'interrogation, dans des essais comme GIGHAART, vaut-il mieux avoir un médicament fortement dosé avec sa toxicité spécifique ou vaut-il mieux recourir à tout une gamme de médicaments assez fortement dosés mais qui flirtent avec des concentrations presque toxiques ? Ce sont de nouvelles questions mais si des études ne peuvent pas être conduites faute de moyens on ne pourra pas y répondre et donc on ne fera pas d'énormes progrès sur le coût global de la prise en charge. ●



2

JOURNEE STRT-5

Pour l'organisation de cette journée et la réalisation de son compte-rendu, nous avons bénéficié du soutien des partenaires suivants :

Institutions

Agence Nationale de Recherche sur le Sida

Laboratoires

Abbott France
Boehringer Ingelheim
Bristol-Myers Squibb
Du Pont Pharma
GlaxoWellcome
Merck Sharp & Dhome
Produits Roche
Vertex

Membres du groupe interassociatif TRT-5

Act Up-Paris
Didier Lestrade
(*coordinateur*)
lestrade@free.fr
Younès Mezziane
acttrait@actupp.org
Maryvonne Molina
molimary@compuserve.com
Gérald Sanchez
acttox@actupp.org
Samuel Somen-Weller
acttrait@actupp.org

Actions Traitements

Jean-Louis Fraysse
jeanlouis.fraysse@online.fr
Bruno Jaeger
bjaeger@worldnet.fr
Pierre-Jean Lamy
pjlamy@caramail.com
Serge Le Coz
slecoz@worldnet.fr
Frank Rodenburg
frank_rr@compuserve.com

Aides

Dominique Blanc
DomBlanc10@aol.com
Marianne L'Henaff
m.lhenaff@free.fr
Bruno Spire
spire@marseille.inserm.fr
Emmanuel Trénado
etrenado@free.fr

Arcat-Sida

Françoise Thuret
thuretfb@club-internet.fr

Nova Dona

Christian Huchet
novamk@club-internet.fr

Sida Indo Service

Maxime Journiac
journiac@free.fr

Sol en Si

Daniel Semré
danielsemre@mageos.com

TRT-5

Véronique Collard
(*coordinatrice*)
veronique.collard@free.fr