

Le suivi thérapeutique des antirétroviraux : théories et controverses

Nancy Sheehan

Résumé

Objectifs : Examiner la littérature justifiant le suivi thérapeutique des antirétroviraux (ARV), ainsi que présenter les limitations et controverses reliées à cette pratique. Introduire des notions sur l'interprétation des concentrations plasmatiques des ARV.

Méthodologie : Recherche dans Medline ainsi que revue des abrégés et affiches présentés lors de congrès scientifiques spécialisés en VIH.

Revue de la littérature : Le suivi thérapeutique des inhibiteurs de la protéase (IP) et des inhibiteurs non-nucléosides de la transcriptase inverse (INNTI) semble avantageux puisque ces agents ont un écart thérapeutique étroit. Des relations entre les concentrations plasmatiques des IP et des INNTI et la réponse virologique et toxique ont été documentées et il y a une grande variabilité interindividuelle des concentrations de ces ARV. Cependant, plusieurs controverses existent et sont exposées. En particulier, les experts doivent parvenir à un consensus au sujet des paramètres à utiliser pour interpréter les résultats.

Conclusions : De nouvelles études prospectives sont nécessaires afin de mieux saisir l'impact du suivi thérapeutique des ARV. Le cas échéant, l'interprétation des résultats devra se faire avec une grande prudence en tenant compte également des données génotypiques et phénotypiques ainsi que de l'observance aux traitements ARV.

Pharmactuel 2004; 37(1); 21-34

Introduction

L'arsenal thérapeutique pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est en expansion constante. Jusqu'à présent, quatre classes pharmacologiques existent et de nouvelles modalités de traitement sont à l'étude. Les antirétroviraux (ARV) approuvés pour commercialisation au Canada appartiennent aux classes suivantes : inhibiteur nucléoside ou

nucléotide de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteur non-nucléoside de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteur de la protéase (IP) et inhibiteur de la fusion.

L'arrivée des IP au milieu des années 1990 a révolutionné le traitement des personnes atteintes de l'infection par le VIH. La trithérapie a permis aux personnes au stade avancé de la maladie d'obtenir une restauration de leur système immunitaire et une meilleure protection contre les infections opportunistes, telles que la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*), l'infection disséminée à *Mycobacterium avium* et la rétinite à cytomégalovirus. Une corrélation entre l'utilisation des IP et la diminution de la mortalité et de la morbidité a été démontrée¹.

Malgré la multitude d'ARV commercialisés, le taux d'échec virologique demeure encore élevé et inacceptable. Les échecs virologiques et immunologiques sont attribuables en partie à une observance médicamenteuse sous-optimale menant au développement de résistance virale². De plus, les traitements ARV doivent souvent être interrompus en raison des effets indésirables et des interactions médicamenteuses qu'ils peuvent occasionner. Insatisfaits de la réponse virologique, plusieurs chercheurs se penchent sur le concept d'individualiser la thérapie. Plusieurs études ont récemment porté sur le suivi thérapeutique des ARV, pratique qui favorise l'obtention de concentrations plasmatiques thérapeutiques afin de maximiser la réponse virologique et de minimiser la toxicité.

À l'aube de l'accès aux méthodes analytiques pour le dosage plasmatique des ARV au Québec, les pharmaciens en milieu hospitalier et ambulatoire seront un jour appelés à participer au suivi thérapeutique des ARV.

Nancy L. Sheehan, M.Sc.,
est pharmacienne à l'Institut thoracique de Montréal
du Centre universitaire de santé McGill.

Chez Pfizer, nous nous employons à faire
de chaque âge de la vie, un âge qui respire la santé.

www.pfizer.ca

Méthodologie

Afin de recueillir tous les articles pertinents sur le suivi thérapeutique des ARV, une recherche dans la base de données Medline (de 1996 à août 2003) a été effectuée. La vérification des références des articles jugés pertinents a permis de trouver à nouveau des articles sur le sujet. De plus, un examen des abrégés et affiches présentés lors des congrès scientifiques spécialisés en VIH a été effectué. Les articles en anglais et en français portant sur des études *in vitro* et *in vivo* ainsi que sur des essais cliniques ont été retenus. L'importance accordée aux études prospectives et à répartition aléatoire est supérieure à celle accordée aux études rétrospectives et aux études non publiées jusqu'à présent dans les journaux médicaux et pharmacologiques.

Les objectifs de la présente revue consistent à : 1) examiner la littérature scientifique justifiant le suivi thérapeutique des ARV; 2) présenter les limitations et controverses reliées au suivi thérapeutique des ARV; et 3) introduire des notions de base sur l'interprétation des concentrations plasmatiques des ARV.

Généralités sur le suivi thérapeutique des médicaments

L'interprétation des concentrations plasmatiques dans le but d'optimiser la thérapie et de limiter la toxicité porte plusieurs noms : suivi thérapeutique, contrôle thérapeutique, surveillance thérapeutique et pharmaco-

cinétique clinique³. Dans le traitement du VIH, le sigle anglophone TDM, signifiant *therapeutic drug monitoring*, est couramment utilisé.

Le suivi thérapeutique est un exercice clinique bénéfique lorsqu'un médicament répond à cinq critères :

1. il existe une corrélation entre la concentration plasmatique du médicament et : a) l'efficacité et/ou b) la toxicité;
2. il y a une grande variabilité interindividuelle et une faible variabilité intraindividuelle des paramètres pharmacocinétiques;
3. la pharmacologie du médicament est caractérisée par un écart thérapeutique étroit;
4. l'efficacité du médicament est difficile à mesurer par des moyens cliniques; et
5. les concentrations plasmatiques du médicament sont facilement mesurables par une méthode analytique fiable et peu coûteuse^{3,4}.

Les IP et INNTI répondent à la majorité des critères ci-dessus. Cependant, le suivi thérapeutique des INTI est moins attrayant puisque ceux-ci ne satisfont pas à plusieurs critères. Les données pharmacologiques et pharmacocinétiques des IP et des INNTI sont présentées afin de souligner la faisabilité du suivi thérapeutique de ces agents.

Tableau I : Antirétroviraux commercialisés au Canada ou disponibles par l'entremise de programmes d'accès spéciaux

Classe pharmacologique	Antirétroviraux nom générique (nom commercial)	Commercialisé	Programmes d'accès spéciaux
Inhibiteurs nucléosides de la transcriptase inverse (INTI)	Abacavir (Ziagen)	X	
	Didanosine (Videx, Videx EC)	X	
	Lamivudine (3TC)	X	
	Stavudine (Zerit)	X	
	Ténofovir (Viread) – analogue nucléotide		X
	Zalcitabine (Hivid)	X	
	Zidovudine (Retrovir)	X	
	Zidovudine + lamivudine (Combivir)	X	
Inhibiteurs non-nucléosides de la transcriptase inverse (INNTI)	Delavirdine (Rescriptor)	X	
	Éfavirenz (Sustiva)	X	
	Névirapine (Viramune)	X	
Inhibiteurs de la protéase (IP)	Amprénavir (Agenerase)	X	
	Atazanavir (Reyataz)		X
	Indinavir (Crixivan)	X	
	Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	X	
	Nelfinavir (Viracept)	X	
	Ritonavir (Norvir)	X	
Inhibiteur de la fusion	Enfuvirtide (Fuzeon)	X	

Généralités sur les antirétroviraux

Les INTI et INNTI agissent en inhibant la transcriptase inverse, enzyme responsable de la transcription de l'ARN virale en ADN. Les IP, quant à eux, agissent en inhibant la protéase, une enzyme clé dans la maturation des virions. La protéase permet le clivage d'une polyprotéine en protéines virales fonctionnelles nécessaires à la survie du VIH. Lorsque l'activité de la protéase est inhibée par les IP, la réplication virale est ralentie et la charge virale est diminuée⁵. Finalement, l'enfuvirtide, le premier inhibiteur de la fusion commercialisé au Canada, empêche l'entrée du virus à l'intérieur des lymphocytes CD4⁺. Les ARV commercialisés au Canada et disponibles par l'entremise

de programmes d'accès spéciaux sont présentés au tableau I. De plus, les paramètres pharmacocinétiques des IP et des INNTI se trouvent aux tableaux II⁵⁻¹¹ et III^{6,10,12}, respectivement.

Afin de produire une suppression virale soutenue, le virus doit être continuellement exposé à une concentration suffisante d'ARV⁵. Tout comme pour l'antibiothérapie, des concentrations inhibitrices sont documentées pour chaque IP et chaque INNTI. Les concentrations nécessaires pour inhiber 50 % (IC₅₀) d'un virus sauvage (virus sans mutation) sont illustrées au tableau IV^{6,7,10,12-14}. Ces valeurs prennent partiellement en considération la liaison protéique des IP et des INNTI, ce qui est important puisque seule la fraction libre est

Tableau II : Paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de la protéase⁵⁻¹¹

	Atazanavir	Amprénavir	Indinavir	Lopinavir	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir
Dose*	400 mg die	1 200 mg BID	800 mg TID	400 mg BID + ritonavir 100 mg BID	750 mg TID	600 mg BID	Invirase : 800 mg TID Fortovase : 1 200 mg TID
F (%)	-	25-29 (↓14 % pour solution orale)	30 (↓ si pris avec repas)	-	70-80 (avec repas)	60-70 (↑ 15 % avec repas)	Invirase : 4 avec repas Fortovase : 12 avec repas
Tmax (h)	2	1,94	1-2	4	2-4 avec repas	2 (à jeun) 4 (avec repas)	2
Cmax (µg/mL)	3,15	4,63	9,56	10,00	3,00-4,00	11,0	Invirase : 0,25 Fortovase : 2,48
Cmin (µg/mL)	0,27	0,28	0,19	5,51	1,17	3,70	Invirase : 0,04 Fortovase : 0,11
ASC (µg.h/mL)	22,26	16,15	23,26	82,80	15,50	60,80	Invirase : 0,76 Fortovase : 8,84
Liaisons protéiques (%)	86	90	60	98-99	> 98	98-99	> 98
T _{1/2}	6,5	9	1,8	5-6	3,5-5	3-5	7-12
Métabolisme hépatique	Substrat : 3A4 Inhibe : 3A4, UDP-GT	Substrat : 3A4 Inhibe : 3A4 2C19 Induit : 3A4?	Substrat : 3A4 Inhibe : 3A4	Substrat : 3A4 Inhibe : 3A4 Induit : 3A4?	Substrat : 3A4, 2C19 2D6, 2C9 Inhibe : 3A4, pgp	Substrat : 3A4 Puissant inhibiteur : 3A4 > 2D6 > 2C9 > 2C19 > 2A6 > 2E1, pgp Induit : 2C9, 2C9, 1A2, UDP-GT	Substrat : 3A4 Inhibe : 3A4
Élimination rénale (%)	13	< 3	20	< 3	< 2	11	1

Légende : F = biodisponibilité; Tmax = temps nécessaire pour obtenir la concentration maximale; Cmax = concentration maximale; Cmin = concentration minimale; ASC = aire sous la courbe; T 1/2 = demi-vie d'élimination; pgp = p-glycoprotéine; UDP-GT = uridyldiphosphate glucuronosyltransférase.

* Plusieurs autres dosages des inhibiteurs de la protéase avec ou sans ritonavir sont possibles; cependant, les paramètres pharmacocinétiques dans le tableau correspondent à ces doses.

Tableau III : Paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs non-nucléosides de la transcriptase inverse^{6,10,12}

	Delavirdine	Éfavirenz	Névirapine
Dose	400 mg TID ou 600 mg BID	600 mg die	200 mg BID ou 400 mg QD
F (%)	85	- (repas gras ↑F de 50 %)	> 90
Tmax (h)	1	2-5	2
Cmax (µg/mL)	19,30	3,85	5,74-6,69
Cmin (µg/mL)	8,30	1,77	2,88-4,50
ASC (µg/mL)	99,50	5,68	56,20
Liaisons protéiques (%)	98	99,75	60
T _{1/2} (h)	2-1	40-55	25-30
Métabolisme hépatique	Substrat : 3A4 > 2D6 Inhibe : 3A4 > 2C9, 2C19	Substrat : 3A4, 2B6 Inhibe : 3A4, 2C9, 2C19 Induit : 3A4	Substrat : 3A4 > 2B6 Induit : 3A4
Élimination rénale (%)	< 5	14-34	< 3

Légende : F = biodisponibilité; Tmax = temps nécessaire pour obtenir la concentration maximale; Cmax = concentration maximale; Cmin = concentration minimale; ASC = aire sous la courbe; T 1/2 = demi-vie d'élimination.

Tableau IV : Sensibilité moyenne des souches sauvages de VIH aux inhibiteurs de la protéase et aux inhibiteurs non-nucléosides de la transcriptase inverse commercialisés au Canada^{6,7,10,12-14}

	IC₅₀		Cmin	Ratio Cmin/IC₅₀ (IQ₅₀)
	µM	µg/mL	µg/mL	
Amprénavir 1 200 mg BID	0,98	0,50	0,28	0,56
Indinavir 800 mg TID	0,10	0,08	0,19	2,50
Indinavir 800 mg BID (+ ritonavir 100 mg BID)	0,10	0,08	1,69	22,26
Indinavir 800 mg BID (+ ritonavir 200 mg BID)	0,10	0,08	4,05	53,29
Lopinavir 400 mg BID (+ ritonavir 100 mg BID)	0,13	0,08	5,51	67,20
Nelfinavir 750 mg TID	1,34	0,89	1,17	1,31
Nelfinavir 1 250 mg BID	1,34	0,89	0,82	0,92
Ritonavir 600 mg BID	1,66	1,20	3,70	3,09
Saquinavir (Fortovase™) 1 200 mg TID	0,68	0,46	0,11	0,24
Saquinavir (Fortovase™) 400 mg BID (+ ritonavir 400 mg BID)	0,68	0,46	0,48	1,05
Delavirdine 400 mg TID	0,015- 0,093	0,008- 0,051	8,30	162,74-1 037,50
Éfavirenz 600 mg die	0,0007- 0,0044	0,0002- 0,0014	1,77	1 264,29-8 850,00
Névirapine 200 mg BID	0,046 - 0,286	0,012- 0,075	4,50	60,00-375,00

Légende : IC₅₀ = concentration inhibitrice 50 % pour souche sauvage de VIH pNL4-3 en présence de 50 % de sérum humain; Cmin = concentration minimale; IQ₅₀ = quotient inhibiteur 50 % (ratio concentration minimale : IC₅₀).

efficace. Pour ce faire, les études *in vitro* sont effectuées en présence de 50 % de sérum humain¹³. Puisque le but est la suppression totale du VIH, les concentrations nécessaires pour inhiber 90 % (IC₉₀) et 95 % (IC₉₅) du virus peuvent sembler plus appropriées. Cependant, pour des raisons d'ordre mathématique, l'IC₅₀ est privilégiée pour le suivi thérapeutique des ARV.

Lorsque des conditions, telles que l'inobservance, la malabsorption ou les interactions médicamenteuses par induction enzymatique, diminuent les concentrations plasmatiques des ARV, la résistance virale peut apparaître. La résistance virale aux IP est le fruit du développement de mutations au niveau du gène de la protéase. Par exemple, des changements dans la séquence d'acides aminés, en particulier aux positions 30, 46, 48, 54, 82, 84 et 90 du gène, peuvent diminuer de façon significative la sensibilité du virus à un IP et peuvent contribuer à une résistance croisée entre les IP⁵. Les mutations peuvent être visualisées à l'aide d'un génotype, outil utilisé fréquemment en clinique afin de détecter les mutations au niveau du gène de la protéase et de la transcriptase inverse. La présence de résistance virale produit des augmentations de l'IC₅₀, de l'IC₉₀ et de l'IC₉₅. Des analyses phénotypiques virtuelles accompagnant les analyses génotypiques indiquent l'augmentation de l'IC₅₀ occasionnée par les mutations. Par exemple, lorsque le phénotype virtuel indique une diminution de la sensibilité du virus mutant à l'indinavir de 5,6 fois par rapport au virus sauvage, cela signifie que la nouvelle valeur d'IC₅₀ pour l'indinavir pour ce virus mutant est de 0,45 µg/mL (0,08 µg/mL x 5,6). L'indinavir, dans ce cas, peut alors demeurer efficace si la concentration plasmatique obtenue permet d'outrepasser la résistance virale. Cependant, puisque l'écart thérapeutique des IP est étroit, une augmentation trop importante de l'IC₅₀ peut nécessiter des concentrations plasmatiques toxiques pour dépasser la résistance virale. La prise en considération simultanée des analyses génotypiques, phénotypiques et pharmacocinétiques est souhaitable en cas d'échec thérapeutique⁷.

Contrairement aux IP et aux INTI qui nécessitent parfois plusieurs mutations avant de perdre leur efficacité, les INNTI ont un seuil de résistance très faible. Une seule mutation peut induire une résistance virale puissante. Une observance moins que parfaite et des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques suffisent pour que des mutations de la transcriptase inverse propres aux INNTI se développent et qu'une résistance croisée permanente contre les trois INNTI se manifeste¹⁵.

Critère 1a : Corrélation entre les concentrations plasmatiques des antirétroviraux et l'efficacité

Outre l'écart thérapeutique étroit des ARV, le suivi thérapeutique des IP et des INNTI est intéressant puisque l'efficacité de ces agents est reliée aux concentrations plasmatiques. Lors d'une étude prospective évaluant les

facteurs déterminants du succès virologique chez 68 sujets avec un VIH multirésistant et recevant du lopinavir/ritonavir (Kaletra™) à raison de trois capsules deux fois par jour, l'aire sous la courbe (ASC₀₋₁₂) et la concentration minimale (Cmin) médianes étaient inférieures chez les sujets avec échec virologique versus les sujets avec une réponse favorable; ASC₀₋₁₂, 79 et 104 µg.h/mL, et Cmin, 3,08 et 4,01 mg/mL, respectivement ($p < 0,0001$ pour les deux comparaisons)¹⁶. L'étude VIRAPHAR a également démontré des associations claires entre la Cmin ($p < 0,0001$), la concentration maximale (Cmax) ($p < 0,0001$) et l'ASC ($p = 0,01$) du nelfinavir et la réponse virologique chez 154 sujets recevant du nelfinavir (1 250 µg BID ou 750 µg TID) et deux INTI. Ces paramètres pharmacocinétiques étaient plus faibles chez les sujets avec un échec virologique. L'analyse multivariée a démontré qu'une Cmin élevée est le déterminant le plus important d'une réponse virologique favorable. Les sujets avec une charge virale non décelable (< 50 copies/mL) après trois mois de traitement avaient une Cmin médiane de nelfinavir de 1,8 µg/mL versus 0,74 µg/mL chez les sujets n'ayant pas atteint ce but thérapeutique (rapport de cotes 5,4 [IC₉₅ % : 2,7-10,8], $p < 0,0001$)¹⁷. De plus, chez des sujets prenant de l'indinavir 800 mg TID, Acosta et coll.¹⁸ ont démontré que l'ASC₀₋₈ et la Cmin extrapolée sont supérieures chez les sujets atteignant une charge virale non décelable versus les sujets avec un échec virologique ($p = 0,035$ et $0,007$, respectivement)¹⁸. Finalement, l'étude Viradapt alimente davantage l'argument à l'effet que les concentrations plasmatiques des IP sont reliées à l'efficacité virologique. Des analyses pharmacocinétiques sont disponibles pour 81 des 108 sujets participant à l'étude Viradapt. Les sujets inclus avaient déjà connu un échec virologique avec un IP. Le choix du traitement ARV était divisé en deux catégories : guidé ou non guidé par les analyses génotypiques. Les sujets ont reçu des INTI accompagnés de différents IP, dont l'indinavir seul, le saquinavir seul, le ritonavir seul, le nelfinavir seul, le saquinavir avec le ritonavir ou le nelfinavir avec le saquinavir. La diminution de la charge virale était supérieure ($1,38 \pm 0,20 \log_{10}$) lorsque le choix du traitement était guidé par les analyses génotypiques et lorsque les concentrations plasmatiques des IP étaient au moins deux fois l'IC₉₅¹⁹.

Tout comme pour les IP, une corrélation existe entre les concentrations plasmatiques des INNTI et l'efficacité virologique. La concentration plasmatique moyenne de névirapine est reliée à la vitesse du déclin virologique ($p = 0,011$), au temps nécessaire pour obtenir une charge virale non décelable ($p = 0,02$) et au succès virologique à 52 semaines ($p = 0,0051$)²⁰. De plus, la concentration plasmatique d'éfavirenz mesurée en moyenne 14 heures post-dose est reliée à l'efficacité virologique. Selon une étude, le taux d'échec virologique chez les sujets avec une concentration plasmatique d'éfavirenz de moins de

1 µg/mL, entre 1 et 4 µg/mL et de plus de 4 µg/mL était de 53 %, 22 % et 19 %, respectivement ($p = 0,01$)²¹.

Contrairement aux IP et aux INNTI, il y a une corrélation principalement entre les concentrations intracellulaires des INTI et leur efficacité²². Des méthodes analytiques sophistiquées, nécessitant de gros échantillons sanguins, sont utilisées pour mesurer la concentration des INTI dans les cellules sanguines mononucléaires périphériques²³. Toutefois, la complexité de ces méthodes analytiques fait en sorte que le suivi thérapeutique des INTI n'est pas envisageable pour le moment et, pour cette raison, ne sera pas approfondi davantage dans la présente revue.

Critère 1b : Corrélation entre les concentrations plasmatiques des antirétroviraux et la toxicité

Un nombre grandissant d'études démontre un lien entre les concentrations plasmatiques des IP ou des INNTI et les effets indésirables. Par exemple, selon une étude, 80 % des patients recevant de l'indinavir 800 mg TID et ayant des complications urologiques (hématurie, coliques rénales, néphrolithiases) avaient des concentrations plasmatiques d'indinavir supérieures à la population de patients sans trouble urologique²⁴. Tréluyer et coll.²⁵ ont également démontré une corrélation entre une Cmin élevée de nelfinavir et le développement de lipodystrophie. Les sujets avec une Cmin de nelfinavir supérieure à 3,3 µg/mL avaient un plus haut taux de lipodystrophie globale ($p = 0,02$) et de lipoatrophie périphérique (perte de masse adipeuse au niveau des extrémités) ($p = 0,03$) versus les sujets avec une Cmin inférieure à 1,4 µg/mL. Aucune différence significative n'a été décelée pour l'accumulation de masse adipeuse au niveau abdominal²⁵. Toutefois, l'incidence et la sévérité de la diarrhée occasionnée par le nelfinavir ne semblent pas reliées à la concentration plasmatique de cet IP²⁶. De plus, la corrélation entre les concentrations plasmatiques de lopinavir et l'augmentation des triglycérides et du cholestérol demeure controversée²⁷.

Selon l'étude de Marzolini²¹, comparativement aux sujets avec une concentration plasmatique d'éfavirenz entre 1 et 4 µg/mL, les sujets avec une concentration plasmatique supérieure à 4 µg/mL avaient plus de toxicité du système nerveux central, soit de 22 % versus 6 % ($p = 0,005$). À la lumière de ces résultats, les chercheurs suggèrent de viser une concentration plasmatique d'éfavirenz 12 heures post-dose entre 1 et 4 µg/mL²¹. Le développement d'hépatotoxicité est également relié aux concentrations plasmatiques de névirapine. Au fait, chez des patients co-infectés avec le virus de l'hépatite C, le risque d'hépatotoxicité s'élève à 92 % lorsque les concentrations plasmatiques de névirapine sont supérieures à 6 µg/mL²⁸.

Critère 2 : Variabilité interindividuelle et intraindividuelle des paramètres pharmacocinétiques

L'intérêt pour le suivi thérapeutique des IP provient également du fait qu'il y a une grande variabilité interindividuelle et une variabilité intraindividuelle plus modeste de leurs paramètres pharmacocinétiques. Les coefficients de variation interindividuelle pour l'ASC et la clairance orale du saquinavir sont de 69 % et 75 %, respectivement²⁹. Pour le nelfinavir, le coefficient de variation interindividuelle de la Cmin est de 153 %, tandis que le coefficient de variation intraindividuelle est plus faible, soit 45 %³⁰. Cette variabilité interindividuelle s'explique par des différences dans l'absorption des IP, des interactions médicamenteuses, l'inobservance et des conditions médicales pouvant altérer la pharmacocinétique des ARV (voir plus loin la section portant sur les populations spéciales). La grande variabilité interindividuelle est un argument puissant pour le suivi thérapeutique des IP, puisqu'elle soutient le besoin d'individualiser la posologie au lieu de prescrire la même dose à chaque patient.

Au cours des dernières années, le suivi thérapeutique des INNTI a retenu moins l'attention que celui des IP. Ce phénomène s'explique par la demi-vie d'élimination plus longue des INNTI qui engendre moins de variabilité interindividuelle. Cependant, certaines études démontrent tout de même une variabilité importante. Par exemple, Csajka et coll.³¹ ont démontré que les coefficients de variation interindividuelle et intraindividuelle de la biodisponibilité de l'éfavirenz sont de 54,6 % et 26 %, respectivement³¹.

Critère 3 : Écart thérapeutique étroit des antirétroviraux

Tel que nous l'avons mentionné précédemment, les ARV ont tous des écarts thérapeutiques étroits. Une concentration plasmatique sous-thérapeutique peut produire une résistance virale permanente et éliminer complètement les agents ARV de l'arsenal thérapeutique, tandis qu'une concentration plasmatique trop élevée peut mener à des effets indésirables sévères.

Critère 4 : Mesure de l'efficacité des antirétroviraux

L'efficacité des ARV est en général mesurée par des marqueurs indirects non cliniques, tels que la charge virale et le décompte lymphocytaire CD4⁺. Cependant, lorsque ces marqueurs de l'efficacité démontrent un échec thérapeutique, il est souvent trop tard, c'est-à-dire que la résistance s'est déjà installée. Les concentrations plasmatiques des IP et des INNTI peuvent être des marqueurs intermédiaires de l'efficacité plus directs, permettant la détection de concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques avant un échec virologique⁴.

Critère 5 : Méthodes analytiques des concentrations plasmatiques

Plusieurs méthodes analytiques pour la quantification des IP et des INNTI ont fait l'objet de publications scientifiques. Deux procédés sont fréquemment utilisés : la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) avec extraction liquide-liquide ou liquide-solide et détection par rayons ultraviolets (UV), et la chromatographie liquide avec détection par spectromètre de masse en tandem (LC/MS/MS). Pour les deux méthodes, il est possible d'identifier de façon simultanée tous les IP et INNTI ainsi que le métabolite actif du nelfinavir, le M8^{32,33}.

Toutefois, un programme de contrôle de la qualité interlaboratoire international a démontré que l'exactitude des mesures prises par plusieurs laboratoires est inférieure aux valeurs acceptables, soit plus ou moins 20 % de la vraie concentration plasmatique (80 % à 120 % d'exactitude)³⁴. Tout laboratoire désirant commencer un service de suivi thérapeutique des ARV devrait effectuer un contrôle de la qualité interne et participer au programme de contrôle de la qualité interlaboratoire. Idéalement, une certaine normalisation des méthodes analytiques devrait également avoir lieu entre les laboratoires.

Populations spéciales

Le suivi thérapeutique des IP et des INNTI suscite beaucoup d'intérêt pour les groupes de patients avec des conditions physiques modifiant les paramètres pharmacocinétiques des ARV. Puisque la majorité des données pharmacocinétiques des ARV sont disponibles pour des jeunes hommes de race blanche, il est souvent difficile de prédire l'efficacité et la toxicité des ARV chez des populations avec une prévalence d'infection par le VIH en croissance (femmes, co-infection VIH et hépatite C ou B, communautés africaines).

Grossesse

Grâce aux traitements ARV, plusieurs femmes infectées par le VIH peuvent maintenant connaître des grossesses sans complication et mettre au monde des enfants séronégatifs. Cependant, puisque la grossesse occasionne plusieurs modifications physiologiques, telles qu'une vidange gastrique prolongée, une diminution de la sécrétion d'acide gastrique, une augmentation du volume de distribution des médicaments, une diminution de la liaison protéique et une stimulation des enzymes microsomiales du foie, une variabilité dans la pharmacocinétique des ARV peut survenir et occasionner le développement de résistance virale ou de toxicité³⁵. Par exemple, une femme enceinte à la 32^e semaine de gestation a connu un échec virologique à la suite d'une augmentation de la clairance orale du nelfinavir de 2,5 fois et une diminution de sa demi-vie d'élimination de

67 %³⁶. Le suivi thérapeutique du nelfinavir fait à différents moments au cours de la grossesse aurait pu être avantageux chez cette patiente afin d'ajuster la posologie avant le développement de résistance.

Sexe

Quelques études ont démontré une augmentation statistiquement significative des concentrations plasmatiques de névirapine et d'éfavirenz chez les femmes par rapport aux hommes. Les femmes, par conséquent, avaient un pourcentage de concentration plasmatique toxique (névirapine > 6 mg/mL, éfavirenz > 4 mg/mL) plus élevé que les hommes. Ces différences étaient indépendantes de l'âge et du poids^{37,38}.

Pédiatrie

Compte tenu de la maturation des organes impliqués dans l'absorption, le métabolisme et l'élimination des médicaments, les données pharmacocinétiques des ARV chez l'adulte ne peuvent être généralisées à la pédiatrie³⁹. Plusieurs études pédiatriques sont nécessaires afin de bien comprendre la variabilité pharmacocinétique des ARV aux différents stades de croissance et afin de mieux élucider le rôle du suivi thérapeutique des ARV chez cette population.

Insuffisance hépatique

En raison d'un mode de transmission semblable, plusieurs patients infectés par le VIH sont aussi porteurs du virus de l'hépatite C (VHC). De plus, les patients peuvent être infectés par le virus de l'hépatite A ou B et peuvent être victimes d'hépatotoxicité iatrogénique. Puisque les IP et les INNTI sont fortement métabolisés par le foie, une augmentation de la C_{min}, de l'ASC, de la demi-vie d'élimination et de la toxicité de ces agents peut être anticipée en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Ainsi que l'ont décrit Regazzi et coll.⁴⁰, comparativement aux sujets infectés par le VIH mais non par le VHC, les sujets avec ces deux infections avec cirrhose (groupe 1) et sans cirrhose (groupe 2) avaient une diminution de la clairance orale du nelfinavir de 65 % et 35 %, et une augmentation de l'ASC du nelfinavir de 155 % et 58 %, respectivement (p < 0,05)⁴⁰. Il est possible que le suivi thérapeutique des IP et des INNTI soit bénéfique chez cette population afin de limiter la toxicité.

Diversité ethnique

La prévalence de l'infection par le VIH est en constante expansion ici et ailleurs dans le monde, en particulier dans les communautés africaines et asiatiques. Des variations dans l'absorption, la distribution et le métabolisme des ARV, reliées en partie à la malnutrition, à la cachexie et aux polymorphismes métaboliques, peuvent être à l'origine de variabilités interindividuelles

et intraindividuelles des paramètres pharmacocinétiques des ARV. Par exemple, une étude a comparé les concentrations plasmatiques de lopinavir et de nelfinavir chez 12 sujets de race blanche et 34 sujets de l'Éthiopie. Les C_{min} et les C_{max} du lopinavir et du nelfinavir étaient supérieures chez les Éthiopiens versus les sujets de race blanche. Cependant, les différences n'étaient pas statistiquement significatives pour le nelfinavir. De plus, les concentrations plasmatiques plus élevées chez les sujets éthiopiens n'étaient pas reliées à une toxicité plus grande⁴¹. D'autres études pharmacocinétiques sont nécessaires pour mieux comprendre le devenir des ARV chez les populations de différentes origines. Également, des études pharmacologiques et génotypiques sont nécessaires pour mieux saisir l'efficacité des ARV contre des souches non-B et recombinantes de VIH. Le suivi thérapeutique des IP et des INNTI sera peut-être intéressant chez ces populations lorsque nous aurons plus de données pharmacologiques et pharmacocinétiques.

Les arguments contre le suivi thérapeutique des antirétroviraux

Malgré le fait que les recommandations nationales sur le traitement du VIH de plusieurs pays, tels que la France, l'Allemagne et l'Autriche, incorporent déjà le suivi thérapeutique des ARV dans le suivi clinique, plusieurs controverses demeurent et font l'objet de débats entre les experts du suivi thérapeutique des ARV⁴². Les arguments les plus souvent exprimés sont exposés ci-dessous.

Suivi thérapeutique d'une monothérapie versus une trithérapie

Étant donné que le traitement antirétroviral recommandé consiste en une combinaison d'un minimum de trois ARV, il est controversé de mesurer la concentration plasmatique d'une seule composante du traitement⁴³. Cependant, tel que nous le précisons ci-haut, la mesure des concentrations plasmatiques des INTI est complexe et peu disponible. En outre, plusieurs études ont démontré une corrélation entre la concentration plasmatique d'un seul agent (IP ou INNTI) et le succès virologique¹⁶⁻²¹. Toutefois, il est fort probable que les concentrations plasmatiques visées d'un IP ou d'un INNTI soient dépendantes de l'activité additive ou synergique des agents ARV utilisés en concomitance⁴⁴.

Concentration totale versus fraction libre

Jusqu'à présent, les experts se demandent si l'on doit mesurer uniquement la concentration totale des IP et des INNTI ou si l'on doit prendre en considération la fraction libre, la fraction qui exerce l'effet pharmacologique au site d'action^{4,43}.

Puisque les IP sont fortement liés aux protéines plasmatiques, en particulier l'alpha-1-acide glycoprotéine

(AAG) et, à un degré moindre, l'albumine, une modification dans la concentration de ces protéines à la suite d'une maladie active, telle une infection, peut potentiellement entraîner une augmentation ou une diminution de la fraction libre de l'IP et de son efficacité. De plus, des variabilités interindividuelles et circadiennes importantes du pourcentage de liaisons protéiques ont été documentées avec l'indinavir. Idéalement, le suivi thérapeutique devrait être fait lorsqu'un patient est cliniquement stable, et les concentrations d'AAG et d'albumine devraient être considérées dans l'interprétation des résultats^{4,44}.

Toutefois, tel que pour le premier argument, l'efficacité virologique a été corrélée aux concentrations plasmatiques totales¹⁶⁻²¹.

Concentration intracellulaire versus concentration plasmatique

Peu de données sont disponibles sur la relation entre les concentrations intracellulaires des IP et des INNTI et l'efficacité virologique et immunologique. Tout comme les INTI, les IP et les INNTI doivent être présents à l'intérieur des lymphocytes CD4⁺ infectés afin d'exercer leurs effets. Cependant, contrairement aux INTI, les concentrations plasmatiques des IP et des INNTI sont fortement reliées à l'efficacité de ces agents¹⁶⁻²¹.

Également, peu d'informations sont disponibles sur l'impact de la p-glycoprotéine sur l'efficacité des IP et des INNTI. Les ARV, en particulier les IP, sont des substrats de la p-glycoprotéine, pompe qui est responsable de la sortie des substances exogènes des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique, de l'intestin, du foie, des reins et des lymphocytes CD4⁺. L'inhibition de la p-glycoprotéine par le ritonavir peut mener à une augmentation de la concentration intracellulaire d'un IP utilisé en concomitance et à une diminution de la concentration plasmatique de cet IP, sans perte d'efficacité virologique⁴². La nécessité de prendre en considération l'impact de la p-glycoprotéine et des concentrations intracellulaires dans le suivi thérapeutique des IP et des INNTI est à ce jour inconnue.

Variabilité intraindividuelle

Bien qu'une grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques des ARV fasse pencher en faveur du suivi thérapeutique, une variabilité intraindividuelle trop importante peut engendrer des changements posologiques inappropriés, faits à partir de concentrations plasmatiques trop élevées ou trop basses. La variabilité intraindividuelle rapportée des IP et des INNTI se situe entre 26 % et 54 %^{4,30,31,44}. Ce phénomène est moins problématique avec les INNTI ou avec les IP potentialisés par le ritonavir (ajout d'une faible dose de ritonavir, 100 mg ou 200 mg une ou deux fois par jour, à

un IP afin d'inhiber le métabolisme de l'IP et d'augmenter sa concentration plasmatique), car la demi-vie d'élimination est plus longue et, par conséquent, il y a moins de variabilité intraindividuelle⁴.

Tout comme pour la charge virale et le décompte lymphocytaire CD4+, il n'est pas recommandé de procéder à un changement posologique basé uniquement sur une valeur de laboratoire. Un deuxième prélèvement sanguin pris à un autre moment devrait être fait et l'analyse répétée afin de valider le premier résultat.

Impact de l'observance aux antirétroviraux

L'interprétation des concentrations plasmatiques mesurées peut facilement être faussée par une mauvaise perception du clinicien de l'observance aux ARV⁴. Par exemple, si un patient avec un échec virologique est habituellement non observant à sa médication mais prend toute sa médication au cours de la semaine qui précède le prélèvement sanguin, les concentrations plasmatiques peuvent être thérapeutiques et le clinicien cherchera d'autres explications pour l'échec virologique. Inversement, chez un patient que l'on croit être observant à 100 % mais qui ne l'est pas, on pensera peut-être à un trouble de malabsorption ou à une interaction par induction enzymatique si l'on obtient une concentration sous-thérapeutique. Dans une telle situation, il est possible que certains cliniciens recommandent d'augmenter la dose, ne sachant pas que la dose actuelle serait thérapeutique si le patient prenait sa médication.

Il est donc primordial d'effectuer une bonne évaluation de l'observance au moment des prélèvements sanguins pour le suivi thérapeutique. Idéalement, un ensemble de mesures de l'observance devraient être utilisées, comme un questionnaire écrit ou verbal évaluant les doses manquées lors des 3, 7 et 30 derniers jours, le décompte des ARV, l'analyse des intervalles entre les renouvellements à l'officine et l'évaluation des obstacles à l'observance. De plus, l'entrevue devrait permettre la saisie de différentes informations : l'heure de la dernière dose de l'IP ou de l'INNTI, les aliments pris avec cette dose, l'histoire médicamenteuse incluant les médicaments prescrits, les produits en vente libre, les produits naturels, les suppléments nutritionnels (p. ex. vitamines) et les drogues à usage récréatif. Finalement, peu importe le résultat de l'analyse sanguine, toute rencontre avec un patient recevant des ARV devrait comporter un message servant à renforcer l'importance d'une observance parfaite, cruciale pour minimiser le développement de résistance virale.

Présence de métabolites actifs

Le nelfinavir, par l'entremise du cytochrome P450 2C19 (CYP 2C19), est métabolisé en M8, un métabolite actif avec une activité virologique semblable à celle de sa

substance mère. Par la suite, le M8 est métabolisé davantage par le CYP 3A4 avant son élimination. Jusqu'à présent, le M8 est le seul métabolite actif identifié parmi les IP⁴⁴. La façon d'incorporer les concentrations plasmatiques de M8 dans le suivi thérapeutique du nelfinavir est toujours controversée. Plusieurs experts stipulent qu'il n'est pas nécessaire de mesurer ce métabolite en clinique. Une augmentation ou une diminution du métabolisme du nelfinavir produira respectivement une augmentation ou une diminution du rapport M8 : nelfinavir. Cependant, la concentration plasmatique totale (nelfinavir + M8), et potentiellement l'efficacité, demeureront stables⁴³⁻⁴⁵.

Quels paramètres utiliser pour interpréter les résultats?

L'élément le plus controversé et qui freine l'introduction du suivi thérapeutique en clinique est le manque de consensus sur les concentrations plasmatiques visées et les paramètres pharmacocinétiques à employer pour l'interprétation des résultats.

1) Les paramètres d'exposition : Cmin, Cmax, ASC

Parmi les paramètres indiquant l'exposition aux ARV (Cmin, Cmax et ASC), la Cmin semble être le meilleur déterminant de la réponse virologique des IP¹⁷. Cela est logique puisque les ARV ne semblent pas exercer un effet post-antiviral et puisque la réplication virale est très rapide en cas d'absence des ARV. Donc, il est primordial d'exposer le virus à une Cmin des ARV tout au long de l'intervalle posologique. Des Cmin visées pour chaque IP ainsi que pour l'éfavirenz et la névirapine sont maintenant publiées et sont présentées au tableau V⁴⁶. Cependant, elles ne sont justifiées que par une petite quantité de données cliniques. De plus, la mesure exacte de la Cmin demeure difficile. Le prélèvement sanguin doit être fait juste avant la dose suivante. Par contre, la présence d'une absorption tardive fera en sorte que la vraie Cmin se situera après la prise du médicament.

L'efficacité virologique est également reliée à l'ASC et à la Cmax¹⁶⁻¹⁸. Cependant, pour des raisons pratiques, l'ASC pour l'instant n'est réservée qu'à la recherche puisque des études pharmacocinétiques intensives (sur 8 à 12 heures) sont nécessaires pour calculer cette valeur.

La Cmax peut être utile pour faire le suivi des toxicités reliées aux ARV^{4,21,28}. Toutefois, plusieurs prendront cette mesure uniquement lorsqu'une toxicité est déjà documentée. La mesure de la Cmax est également complexe puisque le prélèvement est effectué au temps nécessaire pour atteindre la Cmax (Tmax) rapporté dans la littérature. Cependant, une variabilité interindividuelle du Tmax peut exister à la suite de troubles de malabsorption ou à la suite d'interactions médicamenteuses⁴².

Tableau V : Écart thérapeutique des inhibiteurs non-nucléosides de la transcriptase inverse et des inhibiteurs de la protéase commercialisés au Canada pour un patient naïf aux antirétroviraux⁴⁶

Antirétroviraux	Concentrations plasmatiques minimales visées (µg/mL)	Concentrations plasmatiques toxiques (µg/mL)
Delavirdine	-	-
Éfavirenz	1,0	4,0
Névirapine	3,4	-
Amprénavir	0,4	-
Indinavir	0,10	10
Lopinavir	1,0	-
Nelfinavir	0,8	-
Ritonavir	2,1	-
Saquinavir	0,10	-

Pour le suivi thérapeutique de la névirapine et de l'éfavirenz, plusieurs experts considèrent qu'un prélèvement sanguin fait au hasard est adéquat puisque ces agents ont une longue demi-vie d'élimination. Par conséquent, il y a moins de fluctuations des concentrations plasmatiques avec les INNTI comparativement aux IP^{4,43}.

2) Le quotient inhibiteur : IQ, vIQ, NIQ, GIQ

Le concept du quotient inhibiteur (IQ) est intéressant mais comporte plusieurs limites importantes. Ce concept incorpore les données pharmacocinétiques et les données de susceptibilité virale pour des souches sauvages de VIH. L'IQ₅₀ ou l'IQ₉₀ est le rapport de la Cmin du patient et de l'IC₅₀ ou de l'IC₉₀, respectivement, d'une souche sauvage de VIH⁴². Les IQ visés pour chaque ARV sont cependant mal définis. Bien que l'IQ moyen de la population soit facile à calculer, en fonction de la Cmin moyenne pour chaque IP et chaque INNTI (voir tableau IV), les IQ visés devraient provenir d'études cliniques. Pour l'instant, il est difficile d'établir les IQ visés puisqu'il y a beaucoup de variabilité dans les Cmin, l'IC₅₀ et l'IC₉₀ de chaque IP et chaque INNTI. Par exemple, jusqu'à ce jour, il n'y a pas de normalisation de la méthode pour ajuster l'IC₅₀ ou l'IC₉₀ pour la liaison protéique. Puisque l'IC₅₀ et l'IC₉₀ sont des valeurs *in vitro*, ces données peuvent ne pas correspondre à la réalité *in vivo*. Plusieurs études *in vitro* réussissent à ajouter 50 % de sérum humain dans le milieu de culture. Toutefois, il est impossible de correctement mimer l'environnement *in vivo* puisque les cellules ne peuvent croître dans 100 % de sérum humain en culture. Idéalement, des données *in vivo* (EC₅₀) devraient être utilisées, mais elles ne sont pas toujours disponibles. Finalement, l'IQ ne tient pas compte de la résistance virale. Tel que nous l'avons mentionné, le développement de mutations avec le temps fait augmenter considérablement l'IC₅₀ et l'IC₉₀^{4,42,44}. Donc, des concentrations plasmatiques (Cmin ou ASC) supérieures devraient être visées afin d'outrepasser la résistance.

Dans le but de remédier à cette dernière lacune, le concept de quotient inhibiteur virtuel (vIQ) est né. Ce concept tient compte de la résistance puisque le dénominateur de l'équation de l'IQ est multiplié par le phénotype virtuel du patient pour l'IP ou l'INNTI en question. Toutefois, il est important qu'une analyse génotypique et phénotypique récente soit disponible afin de ne pas sous-estimer la résistance. Plusieurs études ont démontré que le vIQ peut être un paramètre utile⁴⁷⁻⁵⁰. Ces études nous donnent des pistes pour connaître les vIQ cibles pour chaque IP. Cependant, plusieurs autres études cliniques sont nécessaires avant qu'un consensus sur les valeurs visées soit atteint.

Deux autres concepts inspirés de l'IQ et du vIQ sont le quotient inhibiteur normalisé (NIQ) et le quotient inhibiteur génotypique (GIQ). Très peu de données cliniques sont disponibles sur ces paramètres et les valeurs cibles ne sont pas claires.

3) Le rapport de concentration : CR

Finalement, quelques chercheurs utilisent la méthode du rapport de concentration (CR)^{51,52}. Ce paramètre correspond au rapport de la concentration plasmatique observée pour un patient à un temps donné et de la concentration plasmatique de la population à ce même temps. Habituellement, la concentration plasmatique doit être maintenue à au moins 90 % de la valeur de référence pour la population (CR > 0,90). Un ajustement posologique sera préconisé si le CR est inférieur à 0,90⁵². Toutefois, afin que celui-ci soit pertinent, une courbe de population devrait être établie pour chaque régime d'IP et d'INNTI. Par exemple, une différente courbe pharmacocinétique d'indinavir devrait être utilisée pour les patients recevant de l'indinavir 800 mg TID et pour les patients recevant de l'indinavir 800 mg BID plus du ritonavir 100 mg BID. Les sujets participant aux études de population devraient être infectés par le VIH et présenter une réponse virologique favorable.

Un résumé des paramètres utilisés dans le suivi thérapeutique des ARV se trouve au tableau VI^{4,16-18,21,28,42-44,47-54}.

Tableau VI : Différents paramètres utilisés pour l'interprétation des concentrations plasmatiques des antirétroviraux^{4,16-18,21,28,42-44, 47-54}

Paramètres	Équation	Avantages	Désavantages	Références
Concentration minimale (Cmin)	-	- Meilleur déterminant de la réponse virologique selon certaines études - Cmin visées publiées par comité d'experts	- Peu de données cliniques justifiant les Cmin visées - Vraie Cmin parfois après la prise de la dose si absorption tardive - Cmin visées pour patient nouvellement exposé aux ARV avec souches virales sauvages	17, 18
Concentration maximale (Cmax)	-	- Déterminant de la réponse virologique et de la toxicité	- Prélèvement fait au Tmax rapporté dans la littérature - Variabilité interindividuelle du Tmax possible	17, 21, 28
Aire sous la courbe (ASC)	$\int_0^t C_p dt$	- Déterminant de la réponse virologique - Reflet de l'exposition totale	- Difficile à calculer en clinique - Plusieurs prélèvements sur 8 à 12 heures nécessaires	16-18
Quotient inhibiteur (IQ ₅₀)	$\frac{C_{min}}{IC_{50}}$	- Incorporation des données de susceptibilité virale de souches sauvages de VIH	- IQ visés non déterminés - Basé sur des données <i>in vitro</i> - Variabilité de l'IC ₅₀ à la suite de différentes méthodes utilisées pour tenir compte de la liaison protéique - Pas optimal en cas de résistance virale	4, 42, 44
Quotient inhibiteur virtuel (vIQ ₅₀)	$\frac{C_{min}}{IC_{50} \times \text{phénotype virtuel}}$	- Individualisation de l'IQ - Incorporation des données de susceptibilité virale propres à chaque patient, en fonction du phénotype virtuel - Plusieurs études démontrent lien entre vIQ et réponse virologique (amprénavir, lopinavir, indinavir)	- vIQ visés non déterminés - Basé sur des données <i>in vitro</i> - Variabilité de l'IC ₅₀ à la suite de différentes méthodes utilisées pour tenir compte de la liaison protéique	47-50
Quotient inhibiteur normalisé (NIQ)	$\frac{IQ \text{ patient} / IQ \text{ référence}}{C_{min} \text{ patient} / \text{phénotype virtuel du patient}}$ $\frac{C_{min} \text{ population} / \text{phénotype virtuel équivalent au seuil de résistance (cut-off)}}{C_{min} \text{ patient} / \text{phénotype virtuel du patient}}$	- Incorporation des données de susceptibilité virale propres à chaque patient, en fonction du phénotype virtuel - Permet de ne pas utiliser l'IC ₅₀ et de limiter la variabilité - Quelques études démontrent relation entre NIQ et réponse virologique (lopinavir)	- Peu de données - NIQ visés pour chaque IP et INNTI non déterminés	53

Tableau VI : Différents paramètres utilisés pour l'interprétation des concentrations plasmatiques des antirétroviraux^{4,16-18,21,28,42-44, 47-54}

Quotient inhibiteur génotypique (GIQ)	Cmin Nbre de mutations de la protéase ou de la transcriptase inverse reliées à la résistance de l'agent en question	- Incorporation des données de susceptibilité virale propres à chaque patient, en fonction du génotype - Permet de ne pas utiliser l'IC ₅₀ et de limiter la variabilité - Peut être utilisé lorsque seul le génotype et non le phénotype virtuel est disponible - Une étude démontre une relation entre le GIQ et l'efficacité de l'amprénavir	- Peu de données - GIQ visés pour chaque IP et INNTI non déterminés - Nécessite bonnes connaissances des mutations	54
Rapport de concentration (CR)	C patient au temps C médiane de la population au temps x	- Permet la prise de prélèvements sanguins au hasard	- Nécessite courbe de population pour chaque IP et INNTI - Peu de données	51,52

Légende : Cmin = concentration minimale; Cmax = concentration maximale; ASC = aire sous la courbe; IQ = quotient inhibiteur; vIQ = quotient inhibiteur virtuel; NIQ = quotient inhibiteur normalisé; GIQ = quotient inhibiteur génotypique; CR = rapport de concentration; IC₅₀ = concentration inhibitrice 50 % pour souche sauvage en présence de 50 % de sérum humain; C = concentration; Tmax = temps nécessaire pour atteindre la Cmax; ARV = antirétroviraux; IP = inhibiteurs de la protéase; INNTI = inhibiteurs non-nucléosides de la transcriptase inverse.

Données cliniques prospectives sur l'impact du suivi thérapeutique

Malgré l'utilisation étendue du suivi thérapeutique des ARV dans certains pays, plusieurs experts demeurent réfractaires à l'utilisation de cet outil tant qu'il n'y aura pas plus d'études prospectives et à répartition aléatoire de grande envergure justifiant l'impact du suivi thérapeutique de ces agents.

Trois études prospectives et à répartition aléatoire sont dignes de mention. Premièrement, Athena était une étude clinique prospective et à répartition aléatoire dont le but était de quantifier l'impact d'un service de suivi thérapeutique. Des sujets jamais exposés auparavant aux ARV ont reçu pour la première fois des INTI avec soit le nelfinavir 1 250 mg aux 12 heures, l'indinavir 800 mg aux 8 heures ou une combinaison d'indinavir et de ritonavir (800 mg et 100 mg aux 12 heures, ou 400 mg et 400 mg aux 12 heures). Les groupes de nelfinavir et d'indinavir comprenaient 92 et 55 sujets, respectivement. Des prélèvements sanguins étaient pris de tous les sujets aux semaines 4 et 12 et ensuite toutes les 12 semaines. Les sujets étaient répartis en deux groupes : groupe contrôle (groupe 1) versus groupe avec interprétation des concentrations plasmatiques (groupe 2). Au maximum 4 semaines après le prélèvement sanguin, les médecins des sujets dans le groupe 2 recevaient les recommandations d'un pharmacologue. L'interprétation des résultats se fondait sur le rapport de concentration⁵². Les résultats expliquent bien l'intérêt pour le suivi thérapeutique. Le groupe avec suivi thérapeutique avait un pourcentage plus élevé de charge virale non décelable à 12 mois

(78,2 % versus 55,1 %, p = 0,003), un taux de toxicité à l'indinavir inférieur (14,3 versus 29,6, p = 0,17), un taux d'échec thérapeutique au nelfinavir inférieur (2,4 versus 17,6, p = 0,02) et un taux d'arrêt de la médication inférieur (17,4 versus 39,7, p = 0,003) versus le groupe contrôle⁵². Ces résultats sont très encourageants, mais ils ne peuvent être généralisés aux patients avec des souches virales résistantes.

L'étude PharmAdapt a tenté de mesurer l'impact du suivi thérapeutique des ARV chez des sujets avec des souches résistantes de VIH. Un total de 183 sujets présentement en échec thérapeutique étaient répartis en deux groupes : groupe contrôle (96 sujets) et groupe avec suivi thérapeutique (87 sujets). Au jour 0, un nouveau traitement ARV à base d'INTI et d'un IP ou INNTI était choisi pour chaque sujet par le médecin en fonction des données génotypiques. À la semaine 8, un ajustement posologique basé sur les concentrations plasmatiques (Cmin pour les IP et concentration 12 heures post-dose pour les INNTI) était permis chez les sujets dans le groupe avec suivi thérapeutique⁵⁵. Toutefois, les résultats étaient décevants. À 12 semaines, la diminution de la charge virale était de 2 log₁₀ dans le groupe contrôle et de 1,7 log₁₀ dans le groupe avec intervention⁵⁵. Cette étude, par contre, contient plusieurs failles méthodologiques. La plus importante est le choix du paramètre pour l'interprétation des résultats. La Cmin était jugée satisfaisante si elle était supérieure à l'IC₅₀ de la souche sauvage de VIH⁵⁵. Puisque les patients avaient déjà reçu des ARV dans le passé et avaient connu des échecs thérapeutiques, la présence de résistance virale était prévisible et devait être prise en considération lors de

l'interprétation des résultats. L'IC₅₀ de souches virales sauvages n'était pas appropriée. De plus, puisque nous ne désirons pas une suppression de seulement 50 % du virus, il n'est pas souhaitable de viser uniquement l'IC₅₀, mais bien deux ou trois fois l'IC₅₀ au minimum.

Finalement, l'étude prospective et à répartition aléatoire de Fletcher et coll.⁵⁶ a évalué l'impact du suivi thérapeutique de la zidovudine, de la lamivudine et de l'indinavir chez 40 patients nouvellement infectés par le VIH. Dix-neuf des 40 sujets faisaient partie du groupe contrôle. La posologie des ARV dans ce groupe était standard pour tous les sujets et inchangée lors de l'étude. La posologie des ARV pouvait être changée à 12 reprises chez les autres sujets (n = 21). Les concentrations plasmatiques des trois ARV étaient mesurées aux semaines 2 et 28 et tous les mois, et les doses étaient modifiées afin d'atteindre les concentrations plasmatiques visées des trois agents. À 52 semaines, 94 % et 53 % des sujets dans le groupe avec et sans suivi thérapeutique avaient une charge virale inférieure à 50 copies/mL (p = 0,017)⁵⁶.

Bref, des études prospectives démontrent l'efficacité du suivi thérapeutique des ARV chez les patients sans résistance virale. Cependant, des études cliniques prospectives concluantes sont toujours nécessaires pour les patients avec des souches virales résistantes.

Conclusion

Les IP et les INNTI répondent à plusieurs critères pharmacocinétiques et pharmacologiques, ce qui en fait de bons candidats pour le suivi thérapeutique. Avec une augmentation effrayante de souches virales multirésistantes et une diminution marquée de l'efficacité des ARV nouvellement commercialisés, le besoin d'individualiser la thérapie devient urgent.

Des études supplémentaires sont toutefois nécessaires pour résoudre plusieurs énigmes toujours présentes. Parmi les controverses, la plus importante demeure la façon d'interpréter les résultats. Lorsque les méthodes analytiques pour la détection des IP et des INNTI seront disponibles au Québec, les cliniciens et pharmaciens devront utiliser cet outil avec prudence. Avant tout, le suivi thérapeutique doit être vu comme un outil additionnel et tout changement thérapeutique doit être basé sur l'analyse complète des différents éléments disponibles : charge virale, décompte lymphocytaire CD4⁺, analyses génotypiques et phénotypiques, mesure de l'observance, histoire médicale, histoire antirétrovirale et des effets indésirables du patient.

De plus, lorsque les méthodes analytiques seront disponibles au Québec, un comité d'experts devra déterminer les indications du suivi thérapeutique des ARV et développer un guide sur l'interprétation des résultats. Les recommandations de ce comité d'experts feront l'objet d'une future publication pour les lecteurs du *Pharmactuel*.

Pour toute correspondance :

Nancy L. Sheehan

Service d'immunodéficiência

Centre universitaire de santé McGill

Institut thoracique de Montréal

3650, rue St-Urbain, 8^e étage

Montréal (Québec) H2X 2P4

Téléphone : (514) 934-1934, poste 32546

Télécopieur : (514) 849-1709

Courriel : nancy.sheehan@muhc.mcgill.ca

Abstract

Goals: Review literature regarding therapeutic follow-up of antiretroviral drugs (ARV), and present related limitations and controversies. Introduce notions on interpretation of ARV plasmatic concentrations.

Methodology: Research in Medline and review of abstracts and posters presented in HIV-specialized scientific congresses.

Literature review: Therapeutic follow-up of protease inhibitors (PI) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) seems to be quite useful because those agents have a narrow therapeutic index. Relationships between plasmatic concentrations of PI and NNRTI and virologic and toxic response have been documented. Moreover, there is a great interindividual variability in plasmatic concentrations of those ARV. However, many controversies exist and are therefore described. Among other things, experts must come to a consensus regarding the parameters to be used to interpret the results.

Conclusions: New prospective studies are warranted, so the impact of therapeutic follow-up of the ARV may be more accurately assessed. If the case arises, interpretation of results will have to be done with great caution, taking into account genotypic and phenotypic data, as well as ARV treatment compliance.

Références

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et coll. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
2. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et coll. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.
3. Marquet P. Le suivi thérapeutique : aspects analytiques, pharmacocinétiques et cliniques. *Acta Clinica Belgica* 1999; suppl. 1 : 2-12.
4. Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CAB, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring: An aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs* 2003;63(8):741-53.
5. Kakuda TN, Struble KA, Piscitelli SC. Protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:233-54.
6. Tseng A, Foisy M, Fletcher D, eds. *Handbook of HIV Drug Therapy*. 2002 ed. Tseng A, Foisy M, Fletcher D: Toronto, Canada: 2002.
7. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, Schleif WA, Shivaprakash M, Emini EA. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Inf Dis* 2000;182:758-65.

8. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, Gonzales J et coll. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995;333:1528-33.
9. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the human immunodeficiency virus protease inhibitor amprenavir after multiple oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(1):30-7.
10. Liverpool HIV pharmacology group. Drug PK profiles. <http://www.hivpharmacology.com> (site visité le 7 septembre 2003).
11. Reyataz : Monographie. Bristol-Myers Squibb Company. 2003.
12. Sustiva : Monographie. DuPont Pharma Inc. 1999.
13. Molla A, Vasavanonda S, Kumar G, Sham HL, Johnson M, Grabowski B et coll. Human serum attenuates the activity of protease inhibitors toward wild-type and mutant human immunodeficiency virus. *Virology* 1998;250:255-62.
14. Bertz R, Foit C, Ye X et coll. Pharmacokinetics of once-daily vs twice-daily Kaletra (lopinavir / ritonavir) in HIV + subjects [Abstract 126]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, USA, February 24 - 28, 2002.
15. Deeks SG. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *J Acquir Imm Def Synd* 2001;26(Suppl):25-33.
16. Masquelier B, Breilh D, Neau D, Lawson-Ayayi S, Lavignolle V, Ragnaud JM et coll. Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(9):2926-32.
17. Pellegrin I, Breilh D, Montestruc F, Caumont A, Garrigue I, Morlat P et coll. Virologic response to nelfinavir-based regimens: pharmacokinetics and drug resistance mutations (VIRAPHAR study). *AIDS* 2002;16:1331-40.
18. Acosta EP, Henry K, Baken L, Page LM, Fletcher CV. Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacother* 1999;19(6):708-12.
19. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P et coll. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000;14:1333-39.
20. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JMA, Montaner JS, Reiss P, Cooper DA et coll. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001;15:1089-95.
21. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15:71-5.
22. Fletcher CV, Kawle SP, Kakuda TN, Anderson PL, Weller D, Bushman LR et coll. Zidovudine triphosphate and lamivudine triphosphate concentration-response relationships in HIV-infected persons. *AIDS* 2000;14:2137-44.
23. Rodriguez JF, Rodriguez JL, Santana J, Garcia H, Rosario O. Simultaneous quantitation of intracellular zidovudine and lamivudine triphosphates in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(11):3097-100.
24. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende M, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:473-8.
25. Tréluyer JM, Morini JP, Dimet J, Gorin I, Rey E, Deleuze J et coll. High concentrations of nelfinavir as an independent risk factor for lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(12):4009-12.
26. Hsyu P, Flexner C, Chu A, Petersen C. Correlation of efficacy, nelfinavir pharmacokinetics, and diarrhea in treatment-naïve HIV positive patients receiving nelfinavir, zidovudine, and lamivudine [Abstract 4.4]. 2nd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Noordwijk, the Netherlands, April 3-4, 2001.
27. Boffito M, Bonora S, Sinicco A, Cocchi L, Giacchino R, Burroni D et coll. Lopinavir plasma concentrations and lipid elevation patterns in patients on lopinavir/ritonavir-containing regimens [Abstract 4.4]. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV therapy, Cannes, France, March 27-29, 2003.
28. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002;16(2):290-1.
29. Regazzi MB, Villani P, Maserati R et coll. Pharmacokinetic variability and strategy for therapeutic drug monitoring of saquinavir (SQV) in HIV-1 infected individuals. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:379-82.
30. Marzolini C, Buclin T, Decosterd LA, Biollaz J, Telenti A. Nelfinavir plasma levels under twice-daily and three-times-daily regimens: High interpatient and low intrapatient variability. *Ther Drug Monit* 2001;23(4):394-8.
31. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Cocchi L, Giacchino R, Burroni D et coll. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:20-30.
32. Tribut O, Arvieux C, Michelet C, Chaplain JM, Allain H, Bentué-Ferrer D. Simultaneous quantitative assay of six HIV protease inhibitors, one metabolite, and two non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in human plasma by isocratic reversed-phase liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 2002;24:554-62.
33. Vologosov A, Alexander C, Ting L, Soldin SJ. Simple rapid method for quantification of antiretrovirals by liquid chromatography-tandem mass-spectrometry. *Clin Biochem* 2002;35:99-103.
34. Droste JAH, Aarnoutse RE, Koopmans PP, Hekster YA, Burger DM. Evaluation of antiretroviral drug measurements by an interlaboratory quality control program. *J Acquir Imm Defic Synd* 2003;32(3):287-91.
35. Scarsi KK, Postelnick MJ. The impact of gender and pregnancy on antiretroviral therapy for HIV: pharmacokinetic and disease-related differences. *J Gender Spec Med* 2003;6(1):7-16.
36. Angel JB, Khaliq Y, Monpetit ML, Cameron DW, Gallicano W. An argument for routine therapeutic drug monitoring of HIV-1 protease inhibitors during pregnancy. *AIDS* 2001;15(3):417-9.
37. la Porte C, Burger D, Gyssens I, Sprenger H, Koopmans P. Gender differences in nevirapine pharmacokinetics, fact or fiction? [Abstract 10]. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Cannes, France, March 27-29, 2003.
38. Burger DM, la Porte CJL, van der Ende ME, Miesen WMAJ, Koopmans PP. Gender-related differences in efavirenz pharmacokinetics [Abstract 15]. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Cannes, France, March 27-29, 2003.
39. van Heeswijk RPG, Scherpbier HJ, de Koning LA, Heymans HS, Lange JM, Beijnen JH et coll. The pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected children. *Ther Drug Monit* 2002;24:487-91.
40. Regazzi MB, Villani P, Zucchi P et coll. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in HIV/HCV co-infected patients with and without cirrhosis [Abstract 14]. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Cannes, France, March 27-29, 2003.
41. Lorber M, Shahar E, Averbuch D et coll. Nelfinavir and lopinavir plasma concentration in HIV infected patients from different origins [Abstract 13]. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Cannes, France, March 27-29, 2003.
42. Back D, Gatti G, Fletcher C, Garaffo R, Haubrich R, Hoetelmans R et coll. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002;16(Suppl 1):S5-37.
43. Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PWH. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *Curr Opin Inf Dis* 2002;15:17-22.
44. van Heeswijk RPG. Critical issues in therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs. *Ther Drug Monit* 2002;24:323-31.
45. Baede-van Dijk PA, Hugen PW, Verwey-van Wissen CP, Koopmans PP, Burger DM, Hekster YA et coll. Analysis of variation in plasma concentrations of nelfinavir and its active metabolite M8 in HIV-positive patients. *AIDS* 2001;15:991-8.
46. Back D, Blaschke T, Boucher C et coll. Optimising TDM in HIV clinical care: A practical guide to performing therapeutic drug monitoring (TDM) for antiretroviral agents, Version 1.0 (April 2003). <http://www.hivpharmacology.com> (site visité le 7 septembre 2003).
47. Duval X, LaMotte C, Race E, Descamps D, Damond F, Clavel F et coll. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in human immunodeficiency virus-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(2):570-4.
48. Phillips E, Tseng A, Walker S et coll. The use of virtual inhibitory quotient (VIQ) in antiretroviral (ART)-experienced patients taking amprenavir / lopinavir combinations [Abstract 130]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, USA, February 24-28, 2002.
49. Hsu A, Isaacson J, Brun S, Bernstein B, Lam W, Bertz R et coll. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of lopinavir-ritonavir in combination with efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in extensively pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(1):350-9.
50. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, Hsu A, Renz C, Boller S et coll. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(12):3907-16.
51. de Maat MM, Huitema AD, Mulder JW, Meenhorst PL, van Gorp EC, Mairuhu AT et coll. Subtherapeutic antiretroviral plasma concentrations in routine clinical outpatient HIV care. *Ther Drug Monit* 2003;25:367-73.
52. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F et coll. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2003;17:1157-65.
53. Castagna A, Danise A, Hasson H et coll. The normalized inhibitory quotient (NIQ) of lopinavir is predictive of viral load response over 48 weeks in a cohort of highly experienced HIV-1 infected individuals [Abstract 128]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, USA, February 24-28, 2002.
54. Marcelin AG, Lamotte C, Delaugerre C, Ktorza N, Ait Mohand H, Cacace R et coll. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(2):594-600.
55. Clevenbergh P, Garraffo R, Durant J, Dellamonica P. PharmAdapt: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic monitoring of protease inhibitors: 12 week results. *AIDS* 2002;16:2311-5.
56. Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, Schacker TW, Henry K, Gross CR et coll. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002;16:551-60.