

La pharmacocinétique clinique des antirétroviraux : de la théorie à la pratique

Nancy L. Sheehan

Résumé

Objectif : Décrire le programme de pharmacocinétique clinique des antirétroviraux de Nijmegen, Pays-Bas, tel qu'observé lors de la bourse GlaxoSmithKline 2004.

Mise en contexte : Pendant six semaines, j'ai effectué un stage au Centre médical Radboud (Nijmegen, Pays-Bas) afin d'approfondir mes connaissances et mon expérience clinique sur la pharmacocinétique clinique des antirétroviraux. Près de 250 concentrations plasmatiques d'inhibiteurs de la protéase et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ont été analysées et interprétées pendant mon séjour. Des rapports d'avis pharmacologique ont été rédigés pour les médecins traitants pour chaque concentration plasmatique. Les prélèvements sanguins provenant de centres hospitaliers à travers les Pays-Bas ont été analysés avec une méthode analytique précise et fiable utilisant la chromatographie liquide à haute performance avec détection par rayons ultraviolets. Les concentrations plasmatiques ont été interprétées à l'aide de rapport de concentration et de quotient inhibiteur génotypique pour les inhibiteurs de la protéase et à l'aide de concentrations minimales et maximales visées pour les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Conclusion : Le programme de pharmacocinétique clinique des antirétroviraux à ce centre est hautement efficace, mais il pourrait bénéficier d'une collecte de données plus exhaustive afin d'individualiser davantage les interprétations et les recommandations d'ajustements posologiques.

Mots clés : pharmacocinétique, antirétroviral, rapport de concentration, quotient inhibiteur génotypique

Introduction

La pharmacocinétique clinique des antirétroviraux (ARV), qui consiste à individualiser les posologies des ARV en fonction des concentrations plasmatiques et des données de résistance virale (génotypes ou phénotypes viraux), est une pratique courante en Europe. Les Pays-Bas, la Grande-Bretagne et la France font partie des pays les plus impliqués dans la recherche et l'utilisation clinique de cette nouvelle spécialité reliée au traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Docteur David Burger et son équipe de pharmaciens d'hôpitaux du Centre médical Radboud, situé à Nijmegen (Nimègue),

Pays-Bas, constituent l'une des équipes de chercheurs et de cliniciens les plus prolifiques dans ce domaine.

La bourse GlaxoSmithKline, offerte gracieusement par l'Association des pharmaciens d'établissement de santé avec l'aide financière de GlaxoSmithKline, m'a permis de travailler avec l'équipe du Dr Burger pendant six semaines afin d'approfondir mes connaissances et mon expérience clinique reliées à la pharmacocinétique clinique des ARV. Cette initiative s'inscrit bien dans le contexte du développement et de l'implantation d'un programme provincial québécois de pharmacocinétique clinique des ARV qui a présentement lieu.

L'objectif principal de cette revue est de décrire le programme de pharmacocinétique clinique des ARV tel qu'il existe à Nijmegen. La méthode d'interprétation des concentrations plasmatiques sera démontrée et critiquée. Pour plus d'informations sur la théorie reliée à ce sujet (études cliniques justifiant la pharmacocinétique clinique des ARV, controverses, diverses méthodes d'interprétation retrouvées dans la littérature), le lecteur est invité à consulter la revue sur le suivi thérapeutique (pharmacocinétique clinique) des ARV publiée antérieurement par le *Pharmactuel*¹.

Méthodologie

Une rotation pratique sur la pharmacocinétique clinique des ARV d'une durée de six semaines a été effectuée à l'automne 2004 dans le département de pharmacie clinique du Centre médical Radboud (Nijmegen, Pays-Bas) sous la direction du Dr David Burger. Cinq semaines de la rotation ont été consacrées à l'interprétation clinique des concentrations plasmatiques de près de 250 prélèvements sanguins et à la rédaction en néerlandais de rapports d'interprétation pour les médecins traitants. Une semaine a été dédiée à l'observation en laboratoire des méthodes analytiques pour mesurer les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la protéase (IP) et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Du temps a également été consacré à trois études rétrospectives qui ne seront pas abordées dans cette revue.

Nancy L. Sheehan, B. Pharm., M. Sc., est professeure adjointe de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne en VIH/SIDA à l'Institut thoracique de Montréal du Centre universitaire de santé McGill.

Résultats

Le Centre médical Radboud est un hôpital tertiaire affilié à la Faculté de médecine de Nijmegen. Pour ce centre hospitalier de 920 lits, huit pharmaciens d'hôpitaux exercent leur profession. Les rôles du pharmacien d'hôpital aux Pays-Bas diffèrent énormément de ceux au Québec. Les pharmaciens d'hôpitaux aux Pays-Bas doivent, entre autres, superviser la préparation de nombreuses formulations pharmacologiques [solutés d'hydratation (par exemple, NaCl 0.9 %), perfusion intraveineuse avec agent actif, suppositoires, crèmes, onguents] et superviser le laboratoire de contrôle de la qualité de ces produits, développer les méthodes analytiques pour mesurer les concentrations plasmatiques des médicaments (ARV, antituberculeux, immunosuppresseurs, antiépileptiques), superviser le laboratoire d'analyse biomédicale et offrir des avis pharmacologiques à la suite des résultats des concentrations plasmatiques des médicaments. Par manque de pharmaciens d'hôpitaux, il n'existe pas de dossier pharmacologique par patient au département de pharmacie, les prescriptions médicales de médicaments oraux ne sont pas validées et vérifiées par les pharmaciens ni identifiées au nom du patient lors de la distribution, et les pharmaciens d'hôpitaux ne travaillent pas systématiquement dans les unités de soins.

Le programme de pharmacocinétique clinique des ARV de Nijmegen, dirigé par Dr David Burger, existe depuis près de huit ans. Une centaine de prélèvements plasmatiques sont reçus par semaine et proviennent de centres hospitaliers de tous les coins du pays, à l'exception d'Amsterdam qui offre un service similaire. En plus des avis pharmacologiques sur les concentrations plasmatiques des prélèvements pris pour des fins cliniques, cinq à dix études cliniques prospectives ont toujours lieu et trois ou quatre étudiants du doctorat font leur thèse sur la pharmacologie clinique des ARV. De plus, une banque de données contenant près de 23 000 concentrations plasmatiques des ARV permet la réalisation de nombreuses études rétrospectives.

Indications pour la pharmacocinétique clinique des ARV

Lors du prélèvement sanguin, le médecin traitant doit préciser l'indication pour le dosage plasmatique. Parmi les choix possibles sur le formulaire de collecte de données de Nijmegen, on retrouve une suspicion d'échec thérapeutique, une suspicion d'intoxication, une suspicion de non-adhésion à la thérapie antirétrovirale, une suspicion d'interaction médicamenteuse et un suivi. Notons que, selon l'étude ATHENA² et l'étude de Fletcher et coll.³, les bienfaits de la pharmacocinétique clinique des ARV ont surtout été démontrés pour le suivi de patients commençant une première thérapie antirétrovirale à base d'indinavir ou de nelfinavir, avant le développement de résistance virale et d'échec virologique. Il est difficile d'extrapoler

ces bienfaits à tous les régimes à base d'IP, en particulier pour les IP potentialisés par le ritonavir qui permet une diminution de la variabilité interindividuelle et des concentrations minimales plus élevées⁴.

Puisque les études cliniques démontrent une corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et la réponse virologique, et puisque les études pharmacocinétiques démontrent une grande variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques des ARV chez différents groupes, plusieurs chercheurs et cliniciens dans cette surspécialité reconnaissent l'utilité potentielle de la pharmacocinétique clinique des ARV pour diverses autres indications (résistance virale, suspicion de malabsorption à la suite d'une diarrhée continue, insuffisance hépatique, co-infection VIH/hépatite C ou B, grossesse, pédiatrie, vieillissement de la population, polymorphismes pharmacogénétiques).

La mesure de l'adhésion à la thérapie antirétrovirale utilisant les concentrations plasmatiques est controversée étant donné les variabilités pharmacocinétiques inter et intraindividuelles des ARV. Huguenot et coll.⁵ ont identifié des CORALS (*concentration ratio limits*), soit des écarts de concentrations plasmatiques pour divers IP identifiant les patients non assidus à la thérapie lorsque leurs concentrations se trouvent à l'extérieur de cet écart.

Étapes opérationnelles du programme de pharmacocinétique clinique des ARV

Les prélèvements sanguins sont effectués par les infirmières à chaque centre hospitalier avec un tube hépariné (6 à 10 mL). Le prélèvement sanguin peut être fait à tout moment pendant l'intervalle posologique, mais de préférence lors de la phase d'élimination. Le plasma est isolé et envoyé à la température ambiante au laboratoire de Nijmegen. Une fois au laboratoire de pharmacocinétique clinique des ARV, le plasma est numéroté et placé au congélateur à approximativement -40°C jusqu'au moment de l'analyse.

Chaque prélèvement est accompagné d'un formulaire de collecte de données. Ce formulaire, qui est rempli par les soins infirmiers ou par le médecin traitant, comprend les informations suivantes : adressographe du patient, poids, nom et coordonnées du médecin traitant, indication pour le prélèvement, médicaments concomitants, ARV à analyser, dose de cet ARV, date et heure de la dernière prise de cet ARV, ainsi que la date et l'heure du prélèvement sanguin. Plusieurs de ces éléments sont indispensables afin de bien interpréter les concentrations plasmatiques.

L'analyse des concentrations plasmatiques est faite séparément pour les IP et les INNTI. Une méthode analytique précise et fiable a été développée au moyen de chromatographie liquide à haute performance avec détection

par rayons ultraviolets (HPLC-UV). Les méthodes analytiques sont décrites en détails dans la littérature⁶. Afin de permettre une meilleure spécificité ainsi qu'une préparation et une analyse plus rapides des échantillons, le laboratoire de Nijmegen développera sous peu de nouvelles méthodes analytiques à base de chromatographie liquide avec détection par spectromètre de masse en tandem.

La validité des méthodes analytiques étant essentielle pour l'utilisation de cet outil en clinique et en recherche, l'équipe du Dr Burger a lancé le programme international interlaboratoire de contrôle de qualité des analyses des ARV et y participe biannuellement^{7,8}.

Une fois les prélèvements analysés, les concentrations plasmatiques sont acheminées au pharmacien dédié pour la semaine à faire l'interprétation clinique. Un rapport avec un avis pharmacologique est rédigé pour chaque résultat et vérifié par un deuxième pharmacien. Le rapport est ensuite posté au médecin traitant.

Interprétation clinique des inhibiteurs de la protéase

Le rapport de concentration (RC) est le mode d'interprétation des concentrations plasmatiques des IP principalement utilisé au Centre médical Radboud. Le RC est le ratio entre la concentration plasmatique de l'IP d'un patient à un temps spécifique post-dose et la concentration plasmatique au même moment post-dose sur une courbe populationnelle. Cette méthode offre une flexibilité aux patients et aux soins infirmiers, car le prélèvement sanguin peut être pris à n'importe quel moment dans l'intervalle posologique. L'heure de la dernière prise ainsi que l'heure du prélèvement doivent être notées afin de calculer le temps post-dose, donnée essentielle pour l'interprétation. Cette méthode nécessite l'obtention de courbe populationnelle pour chaque IP à chaque dose utilisée. Par exemple, une courbe populationnelle différente sera nécessaire pour nelfinavir 750 mg aux 8 heures et nelfinavir 1250 mg aux 12 heures. Les courbes populationnelles devraient provenir d'études pharmacocinétiques intensives. Les courbes populationnelles sont en général la médiane des concentrations plasmatiques à divers moments dans l'intervalle posologique. De plus, un nombre suffisant de personnes infectées par le VIH (10 à 15) prenant toutes le même IP à la même dose et ayant une bonne réponse virologique devraient participer à l'étude pharmacocinétique intensive.

Pour chaque IP, le RC visé est défini comme le ratio entre la concentration minimale reliée à une bonne réponse virologique selon les études cliniques et la concentration minimale de la courbe populationnelle. Peu importe le moment où le prélèvement du patient est ensuite pris, la concentration obtenue devrait permettre au patient d'obtenir un RC le plus près possible du RC cible. Les RC ciblés varieront selon que le patient prend pour la première

fois un IP ou que le patient a déjà pris un IP et que la résistance virale aux IP est soupçonnée. Un algorithme d'interprétation clinique est disponible pour chaque IP.

Afin de rendre ce sujet moins abstrait, voici une démonstration de l'élaboration d'un algorithme pour l'interprétation du fosamprénavir 700 mg pris en concomitance avec du ritonavir 100 mg deux fois par jour. Premièrement, après une revue exhaustive de la littérature, une étude pharmacocinétique intensive à l'équilibre avec 24 volontaires sains prenant tous le fosamprénavir 700 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour a été choisie. La concentration minimale d'amprénavir (composante active du fosamprénavir) était de 1,8 mg/L⁹. Malheureusement, une courbe populationnelle pour cet IP n'était pas disponible chez une population infectée par le VIH. Selon deux études cliniques, la concentration minimale d'amprénavir qui est étroitement reliée à une meilleure réponse virologique est 0,40 mg/L chez une population de patients prenant pour la première fois des ARV (« naïfs aux IP ») et 1,25 mg/L pour une population de patients avec des souches virales ayant déjà développé de la résistance aux IP (« expérimentés aux IP »)^{10,11}. Afin de calculer le RC visé pour chaque groupe, il s'agit de diviser la concentration minimale visée par la concentration minimale de la population. Le RC visé pour les patients naïfs aux IP est 0,22 (0,40 mg/L / 1,8 mg/L) et le RC visé pour les patients expérimentés aux IP est 0,69 (1,25 mg/L / 1,8 mg/L). Les preuves d'une relation entre la concentration plasmatique de l'amprénavir et la toxicité sont faibles. Pour l'instant, la pharmacocinétique clinique du fosamprénavir devrait être utilisée surtout pour optimiser la réponse virologique.

Un algorithme pour les ajustements posologiques suggérés est construit à partir des RC visés. Les avis pharmacologiques varient selon l'utilisation antérieure d'IP et selon l'indication pour laquelle le prélèvement a été pris. Par exemple, la gestion du résultat sera différente s'il s'agit d'un contrôle ou d'une suspicion d'échec thérapeutique. De plus, la présence d'interaction médicamenteuse est toujours prise en considération. Des dosages plasmatiques et des ajustements posologiques sont souvent nécessaires après le début et l'arrêt d'un médicament concomitant ayant un impact significatif sur les cytochromes P450.

Cas clinique

F.R. est une femme de 35 ans infectée par le VIH depuis 1996. Elle reçoit depuis trois mois les fosamprénavir 700 mg, ritonavir 100 mg, abacavir 300 mg, stavudine 40 mg, lamivudine 150 mg, tous deux fois par jour. Antérieurement, elle a eu des échecs virologiques avec des traitements à base de nelfinavir et de saquinavir/ritonavir. Les analyses génotypiques démontrent l'accumulation de mutations de la protéase, dont quatre mutations reliées à la résistance virale à l'amprénavir (L10I, I54V, V82A et

184V)¹². Pour l'instant, madame F.R. a une bonne réponse virologique. Afin de retarder un échec virologique, le médecin traitant de madame F.R. lui prescrit un dosage plasmatique d'amprénavir (indication : suivi). Madame F.R. se présente 12 heures après sa dernière dose d'amprénavir. L'analyse révèle une concentration plasmatique de 0,84 mg/L. Puisque madame F.R. est « expérimentée aux IP », la concentration minimale visée est 1,25 mg/L. De plus, son RC calculé est 0,46 (0,84 mg/L / 1,8 mg/L), une valeur inférieure au RC visé, soit 0,69. Sa concentration 12 heures post-dose est donc sous-thérapeutique. La première intervention sera d'encourager l'adhésion à la thérapie et de répéter l'analyse après quatre semaines. Si l'adhésion est optimale et la concentration plasmatique subséquente est toujours sous-thérapeutique, la prochaine étape sera de suggérer une augmentation de la posologie, soit fosamprénavir 700 mg / ritonavir 200 mg ou fosamprénavir 1400 mg / ritonavir 100 mg deux fois par jour. Un dosage plasmatique devrait être répété deux à quatre semaines après chaque ajustement posologique.

Le groupe de Nijmegen utilisait parfois le GIQ afin d'interpréter les concentrations plasmatiques d'IP. Le GIQ est calculé en divisant la concentration minimale du patient en mg/L par le nombre de mutations virales développées reliées à la résistance de l'IP mesuré. Les GIQ visés sont définis par les études cliniques. Par exemple, Marcelin et coll.¹³ ont décrit une meilleure réponse virologique lorsque le GIQ d'amprénavir est supérieur à 0,75 mg/L. Dans le cas clinique précédent, le GIQ calculé est 0,21 mg/L (0,84 mg/L / 4), prenant en considération la présence de quatre mutations reliées à la résistance à l'amprénavir. Ce GIQ est insuffisant, nécessitant donc une intervention, tel que suggéré lors de l'interprétation avec le RC.

Interprétation clinique des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

La pharmacocinétique clinique des INNTI est controversée étant donné la longue demi-vie d'élimination de l'éfavirenz et de la névirapine et, par conséquent, une variabilité pharmacocinétique inter et intraindividuelle moindre comparativement aux IP. Par contre, le dosage plasmatique des INNTI peut toujours être souhaitable lors de suspicion d'interaction médicamenteuse, de non-adhésion à la thérapie ou de toxicité.

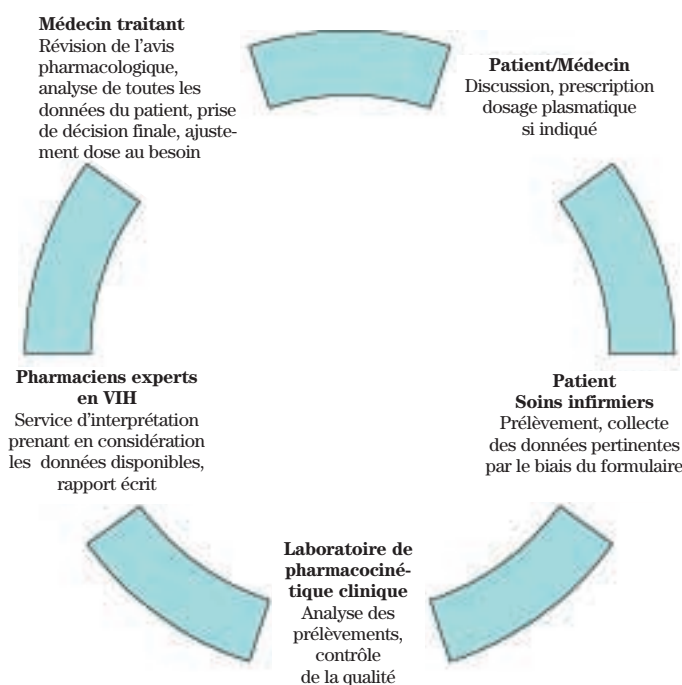
Des écarts thérapeutiques sont utilisés afin d'interpréter les concentrations plasmatiques d'éfavirenz et de névirapine. Ces écarts thérapeutiques proviennent d'études cliniques démontrant les corrélations entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité et la toxicité. Pour l'éfavirenz, un prélèvement plus de huit heures post-dose est recommandé et l'écart visé est de 1 à 4 mg/L¹⁴. Pour la névirapine administrée deux fois par jour, le prélèvement peut être fait tout au long de l'intervalle posologique et la concentration plasmatique doit être entre 3 et 8 mg/L^{15,16}. Les paramètres utilisés pour l'interprétation des concen-

trations d'INNTI ne prennent pas en considération la résistance. En général, les mutations reliées à la résistance aux INNTI sont majeures et augmentent de façon trop significative les concentrations minimales inhibitrices¹⁷. Contrairement aux IP, une augmentation des doses d'INNTI peut rarement dépasser la résistance.

Rapport d'interprétation

Les rapports d'interprétation rédigés et envoyés aux médecins traitants contiennent les données pour identifier le patient et le médecin traitant, les résultats pharmacocinétiques, l'avis pharmacologique ainsi qu'une représentation graphique de l'écart thérapeutique pour l'INNTI mesuré ou la courbe populationnelle et les courbes pharmacocinétiques reflétant les RC visés pour l'IP mesuré. Cette approche permet au médecin traitant de situer rapidement le résultat de son patient sur le graphique et donc de facilement comparer ce résultat aux données visées et populationnelles.

Figure 1 : Étapes d'un programme de pharmacocinétique clinique des antirétroviraux



La figure 1 résume les différentes étapes dans le programme de pharmacocinétique clinique des ARV du Centre médical Radboud.

Discussion

Mon expérience enrichissante aux Pays-Bas m'a permis de changer de façon significative mon approche relative à l'interprétation des concentrations plasmatiques des ARV. Le RC fut une méthode d'interprétation très appréciée pour sa simplicité et pour l'interprétation rapide et efficace des résultats. La productivité du centre était remarquable comparativement à d'autres services. En général, deux semaines étaient nécessaires pour analyser les pré-

lèvements sanguins, faire l'interprétation des résultats et envoyer le rapport au médecin traitant. En deux jours, un pharmacien pouvait interpréter 60 prélèvements. Cette rapidité est essentielle en milieu clinique afin de prévenir le développement de résistance ou de diminuer une toxicité évitable.

L'emploi du RC permet l'obtention de prélèvements sanguins tout au long de l'intervalle posologique. Ceci permet une flexibilité aux patients et aux soins infirmiers, évitant la présence obligatoire du patient à la clinique 12 ou 24 heures post-dose, ce qui n'est pas toujours possible lorsque le médicament est pris tôt le matin ou en soirée. Le RC est également le mode d'interprétation utilisé dans l'étude ATHENA², la plus grosse étude prospective démontrant les bénéfices de la pharmacocinétique clinique des ARV. Les rapports d'interprétation utilisés illustrant les courbes populationnelles et les courbes de RC visées sont également bénéfiques, car ils facilitent la compréhension pour les médecins traitants.

Cependant, certaines réserves au sujet des RC persistent dans mon esprit. Premièrement, les courbes populationnelles utilisées devraient être construites avec les données régionales. Par exemple, les courbes populationnelles thaïlandaises peuvent ne pas être le reflet des concentrations plasmatiques obtenues de la population québécoise. À défaut d'avoir des courbes spécifiques à notre population, les données pharmacocinétiques populationnelles dans la littérature provenant de pays étrangers sont souvent utilisées. De plus, la pharmacocinétique des ARV peut varier de façon significative selon plusieurs facteurs, dont le sexe et l'âge^{18,19}. Deuxièmement, la méthode d'interprétation avec le RC décrite ci-dessus prend en considération l'utilisation antérieure des IP, ce qui n'est pas nécessairement relié à la présence de résistance. Par conséquent, les avis pharmacologiques n'étaient pas toujours individualisés en fonction du degré de résistance. Cette limite est grandement due à un manque de données disponibles. En particulier, l'histoire antirétrovirale, l'énumération des mutations virales présentes et les données sur l'adhésion à la thérapie étaient manquantes. L'ajout de ces données au formulaire de collecte de données serait certes plus exigeant pour les soins infirmiers, mais il serait plus bénéfique pour une interprétation individualisée et plus juste des résultats. Jusqu'à présent, le GIQ semble être le paramètre le plus prometteur pour prédire une réponse virologique chez la population avancée avec des virus multirésistants^{13,20}. De nouvelles études prospectives et de cohorte sur la pharmacocinétique clinique des ARV sont toujours indiquées afin d'approfondir les connaissances sur les paramètres pharmacocinétiques à utiliser et les valeurs cibles.

Le programme provincial québécois de pharmacocinétique clinique des ARV est présentement en développement et sera implanté sous peu. Un sous-comité multidisciplinaire (pharmaciens, médecins, pharmacologues, bio-

chimistes), sous la supervision du « Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH », établit en ce moment les indications acceptées pour le dosage plasmatique des antirétroviraux et les recommandations pour l'interprétation des résultats. Avec le temps, des courbes populationnelles pourront être construites pour chaque IP avec les données québécoises. Un guide d'interprétation sera rédigé et distribué aux professionnels de la santé. De plus, des séances de formation seront offertes aux médecins, pharmaciens et infirmières du Québec. Un résumé de ce guide pourra faire l'objet d'une future publication pour les pharmaciens d'hôpitaux et communautaires.

Étant donné la complexité de cette surspécialité, les résultats des analyses seront acheminés à un service centralisé d'interprétation des concentrations plasmatiques. Les avis pharmacologiques seront offerts par des pharmaciens experts en VIH en utilisant les données disponibles. La responsabilité des ajustements posologiques reviendra aux médecins traitants, car la décision finale d'ajuster la dose devra prendre en considération plusieurs autres éléments importants (effets indésirables, histoire antirétrovirale, adhésion à la thérapie, préférence du patient). La pharmacocinétique clinique des ARV est un outil additionnel pour la gestion du VIH, tout comme l'entrevue avec le patient, les charges virales, les décomptes des lymphocytes CD4+ et les analyses génotypiques.

Conclusion

Sur le plan international, le Centre médical Radboud fait partie des centres offrant un programme de pharmacocinétique clinique des ARV les mieux structurés et efficaces. Le programme provincial québécois de pharmacocinétique clinique des ARV s'inspirera grandement de son programme. Idéalement, la collecte de données sera plus complète, permettant ainsi une interprétation des concentrations plasmatiques plus individualisée. Après plusieurs années d'attente, un programme provincial de pharmacocinétique clinique des ARV verra bientôt le jour au Québec; il sera une occasion additionnelle pour les pharmaciens de participer à l'optimisation des soins offerts aux personnes vivant avec le VIH.

Remerciements

Je remercie sincèrement l'Association des pharmaciens d'établissements de santé et GlaxoSmithKline pour l'obtention de la bourse GlaxoSmithKline, ainsi que Patricia Lefebvre pour la possibilité d'effectuer la rotation. Mille mercis à David Burger, Rafaëlla l'Homme, Rob Aarnoutse, Jacqueline Droste, Manon van der Lee, Michel Broekman, Corrien Verweij-van Wissen et Charles la Porte pour la transmission de leurs connaissances et pour leur hospitalité, leur gentillesse et leur patience avec mon néerlandais.

Conflits d'intérêt potentiels : NL Sheehan a reçu des honoraires de conférencière d'Abbott Laboratories

Limited, Bristol-Myers Squibb Canada, Hoffman-La Roche Limited, Pfizer Canada Inc. et CMEonHIV ainsi que des bourses de formation continue et de recherche de GlaxoSmithKline. Elle a agi en tant que consultante pour Agouron Pharmaceuticals Canada et Bayer Inc.

Pour toute correspondance :
Nancy L. Sheehan
Professeure adjointe de clinique
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
C.P. 6128, succursale Centre-Ville
Montréal (Québec) H3C 3J7
Téléphone : 514-343-6111, poste 0884
Télécopieur : 514-843-2092
Courriel : nancy.sheehan@umontreal.ca

Abstract

Objective : Describe the antiretroviral therapeutic drug monitoring program in Nijmegen, the Netherlands, as observed during the 2004 GlaxoSmithKline scholarship.

Context : A six week rotation was completed at the Radboud Medical Centre (Nijmegen, the Netherlands) to expand my antiretroviral therapeutic drug monitoring knowledge and clinical experience. Close to 250 plasma concentrations of protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors were analyzed and interpreted during this period. Written reports with pharmacological advice were sent to the treating physicians for each plasma concentration. Blood samples originating from various parts of the Netherlands were analyzed with an accurate and reliable analytical method using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. The protease inhibitors concentrations were interpreted using concentration ratios and genotypic inhibitory quotients, while non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors concentrations were interpreted with targeted minimal and maximal concentrations.

Conclusion: The antiretroviral therapeutic drug monitoring program at this centre is highly efficient, but could benefit from more extensive data collection in order to further individualize the interpretations and dose adjustment recommendations.

Keywords: therapeutic drug monitoring, antiretroviral, concentration ratio, genotypic inhibitory quotient

Références

1. Sheehan N. Le suivi thérapeutique des antirétroviraux : théories et controverses. *Pharmactuel* 2004;37:21-34.
2. 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.
3. 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.
4. Cooper CL, van Heeswijk RPG, Gallicano K, Cameron DW. Review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Inf Dis* 2003;36:1585-92.
5. Hugen PWH, Burger DM, Aarnoutse RE, Baede P, Nieuwkerk PT, Hekster YA. Concentration ratios of protease inhibitors can be applied to assess non-compliance [Résumé 3.1]. 1st International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Noordwijk, Pays-Bas, 30-31 mars, 2000.
6. Droste JAH, Verweij-van Wissen CPWGM, Burger DM. Simultaneous determination of the HIV drugs indinavir, amprenavir, saquinavir, ritonavir, lopinavir, nelfinavir, the nelfinavir hydroxymetabolite M8, and nevirapine in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 2003;25:393-9.
7. Aarnoutse RE, Verweij-van Wissen CPWGM, van Ewijk-Beneken Kolmer EWJ, Wuis EW, Koopmans PP, Hekster YA et coll. International interlaboratory quality control program for measurement of antiretroviral drugs in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:884-6.
8. Droste JAH, Aarnoutse RE, Koopmans PP, Hekster YA, Burger DM. Evaluation of antiretroviral drug measurements by an interlaboratory quality control program. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:287-91.
9. Wire MB, Ballow C, Preston SL, Hendrix CW, Piliro PJ, Lou Y et coll. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. *AIDS* 2004;18:897-907.
10. 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;45:30-7.
11. Peytavin G, Lamotte C, Marcelin AG, Delaugerre C, Ait Mohand H, Cacace R et coll. Predictivity of amprenavir plasma concentrations on virological response in HIV-infected patients treated with amprenavir/ritonavir containing regimen : a Genophar substudy [Résumé 7.7]. 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Washington DC, États-Unis, 11-13 avril, 2002.
12. Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, Pillay D et coll. Update of the drug resistance mutations in HIV-1 : 2005. *Topics in HIV Medicine* 2005;13:51-7.
13. 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;47:594-600.
14. 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.
15. de Vries-Sluijs TEMS, Dieleman JP, Arts D, Huitema ADR, Beijnen JH, Schutten M et coll. Low nevirapine plasma concentrations predict virological failure in an unselected HIV-1-infected population. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:599-605.
16. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002;16:290-1.
17. Deeks SG. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26(suppl):25-33.
18. Burger DM, la Porte CJL, van der Ende ME, Miesen WMAJ, Koopmans PP. Gender-related differences in efavirenz pharmacokinetics [Résumé 15]. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Cannes, France, 27-29 mars, 2003.
19. 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.
20. Gonzalez de Requena D, Gallego O, Valer L, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Prediction of virological response to lopinavir/ritonavir using the genotypic inhibitory quotient. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:275-8.