

ANTIRETROVIRAUX

DEFINITION

Les antirétroviraux (ARV) sont définis par leur communauté d'action sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), mais ils constituent un ensemble de molécules hétérogènes au plan structural, regroupées en plusieurs sous-classes (cf tableau 1) :

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).
- Les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).
- Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTtI).
- Les inhibiteurs de protéase (IP).
- Le raltégravir est un inhibiteur de l'intégrase.
- L'enfuvirtide est un inhibiteur de fusion.
- Le maraviroc est un antagoniste du co-récepteur CCR5 du VIH.

La mise à disposition des ARV a révolutionné la prise en charge des patients infectés par le VIH. L'objectif du traitement est double : abaisser la charge virale jusqu'à la rendre indétectable (< 50 copies/ml) et restaurer l'immunité ($CD4 > 500/mm^3$).

Aujourd'hui, le sida est devenu une pathologie chronique nécessitant une prise en charge au long cours (sur plusieurs années, voire plusieurs décennies) avec des molécules souvent efficaces mais non dénuées d'effets indésirables.

Les dosages plasmatiques d'anti-rétroviraux sont de plus en plus souvent pratiqués car il existe une grande variabilité intra et inter-individuelle de leur pharmacocinétique. Or, il a été observé une bonne corrélation entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité antivirale (hormis pour les INTI, cf. interprétation) de ces médicaments et/ou leur tolérance. De fait, ces dosages permettent d'adapter la posologie du traitement antirétroviral à chaque patient afin de maintenir une bonne tolérance au traitement, gage d'une bonne observance, et d'améliorer l'efficacité pour prévenir l'échec virologique et/ou clinique.

PHARMACOCINETIQUE ET HORAIRES DE PRELEVEMENT « AU PIC »

Cf. tableau 2, ci-dessous.

INDICATIONS DU DOSAGE

Les dosages sont, à l'heure actuelle, indiqués pour les **INNTI** et les **IP**, dans certaines situations :

- en cas d'interaction médicamenteuse attendue ;
- chez les malades co-infectés par le VHC ou le VHB, même en l'absence d'élévation des transaminases, et chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ;
- chez les patients ayant des poids extrêmes ;
- chez l'enfant pour les molécules hors AMM et lorsque le virus présente des mutations de résistance ;
- chez la femme enceinte dans certaines situations : en particulier lors de l'initiation du traitement pendant la grossesse (dosage des IP à S30-S32) et lors d'échec thérapeutique ;
- en cas de malabsorption ;
- en cas d'insuffisance rénale, de dialyse rénale ;
- en cas d'échec virologique ;
- devant une toxicité dose-dépendante suspectée.

Interactions médicamenteuses modifiant les concentrations plasmatiques, exemple de l'AZT

Associations entraînant une diminution des concentrations plasmatiques d'AZT	Associations entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques d'AZT
- clarithromycine - nelfinavir - névirapine	- Atovaquone - cotrimoxazole - fluconazole à fortes doses - lamivudine : augmentation C_{max} AZT : 39 % - Méthadone - acide valproïque

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

Plasma prélevé sur héparine : éviter les tubes avec gel séparateur.

Prélèvement juste avant la prise suivante (concentration résiduelle ou C_{min}) : le prélèvement est le plus souvent réalisé avant la prise du matin pour les médicaments administrés deux fois/jour. D'une manière générale, il convient d'attendre l'état d'équilibre soit au moins 15 jours après la mise en route ou un changement de traitement (1 semaine pour l'éfavirenz). Ce dosage apprécie plutôt l'efficacité thérapeutique. Il sera renouvelé en fonction des données cliniques, virologiques et immunologiques.

Prélèvement au pic (C_{max}) : 1 à 5 heures après la prise, selon la molécule (cf. tableau 3). Ce dosage apprécie essentiellement la toxicité de la molécule. Il peut être demandé très rapidement après l'apparition d'effets indésirables, afin de rechercher un éventuel surdosage.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Toute demande de dosage de médicaments doit comporter impérativement : les raisons de la prescription (recherche d'efficacité ou de toxicité), l'heure du prélèvement, la date de début du traitement et/ou de l'éventuelle modification de posologie, les renseignements posologiques (quantité administrée, fréquence, voie d'administration), ainsi que l'âge, la taille et le poids du sujet lorsque cela est possible.

Quels autres médicaments prenez-vous ? Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec les ARV.

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

METHODES DE DOSAGE

LC-MS/MS (chromatographie liquide avec détecteur spectromètre de masse en tandem).

INTERPRETATION

L'interprétation des dosages plasmatiques d'antirétroviraux nécessite une collaboration clinico-biologique étroite, car elle requiert une bonne connaissance de l'état clinique, virologique et immunologique du patient.

Des «zones thérapeutiques» ont été établies pour quelques antirétroviraux (**INNTI et IP**) à partir d'études de relations concentrations/effets (dépendantes de la dose administrée, de la forme galénique et de la technique de dosage). Les concentrations minimales proposées par les laboratoires effectuant les dosages pour ces molécules sont celles au-dessous desquelles le risque d'inefficacité thérapeutique est accru, pour une souche virale sensible. Les concentrations maximales sont difficiles à définir, compte tenu de la variabilité de la relation entre concentrations et effets indésirables, selon les sujets et les traitements. En outre, lorsque l'on prend en compte la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique des molécules, la relation dose-concentration n'est pas toujours linéaire et la connaissance de cette relation reste imparfaite, notamment en ce qui concerne les associations de plusieurs molécules antirétrovirales, ... ce qui est la règle.

D'une manière générale, la démarche est schématiquement la suivante :

- La concentration plasmatique de l'ARV est dans la zone recommandée : il n'est pas nécessaire de modifier la posologie. Un contrôle de routine est préconisé quelques mois plus tard ou en cas d'augmentation

significative de la charge virale, d'une chute du nombre des lymphocytes CD4 ou d'apparition d'effets secondaires.

- La concentration plasmatique est en dessous de la zone thérapeutique : il convient de rediscuter avec le clinicien des paramètres pouvant générer ce résultat (associations médicamenteuses, modalités de prise du traitement...). Il peut alors être nécessaire d'augmenter la posologie d'une ou plusieurs molécules antirétrovirales.

- La concentration plasmatique est supérieure à la concentration maximale recommandée : s'il existe des effets indésirables pouvant correspondre à un surdosage, il est généralement proposé de réduire la posologie unitaire ou le rythme d'administration de la molécule dosée et/ou du *booster* pour les IP (NB : un «booster» est un médicament prescrit en association avec l'IP pour en améliorer la biodisponibilité et donc l'efficacité ; le ritonavir est le médicament actuellement utilisé pour « booster » les autres IP). Il est habituel d'effectuer un contrôle 2 semaines après les modifications de dose.

Toutefois, il convient de souligner l'importance d'une discussion clinico-biologique au cas par cas.

A titre d'exemple, s'il a clairement été montré une relation entre les concentrations résiduelles de l'indinavir et l'efficacité virologique (diminution significative de la charge virale) chez des patients recevant une trithérapie incluant cette molécule (essai Trilège), l'étude Pharmadept utilisant une association thérapeutique avec le ritonavir à dose infra-thérapeutique (pour son effet «booster»), n'a pas montré de net avantage du suivi thérapeutique pharmacologique de l'antirétroviral.

Concernant les INTI, la relation concentration plasmatique/effet thérapeutique reste difficile à établir, car leur efficacité est mieux reflétée par les concentrations au site d'action que par les concentrations plasmatiques ; en effet, ces molécules ne sont actives au niveau cellulaire, qu'après métabolisation en dérivés triphosphatés, et il n'existe pas de corrélation entre leurs concentrations plasmatiques et intracellulaires. Ainsi, d'une manière générale pour les INTI, les résultats des dosages doivent être interprétés en tenant compte :

- des caractéristiques pharmacocinétiques, en particulier de la demi-vie d'élimination de la molécule ;
- des concentrations inhibitrices (IC90) mesurées *in vitro* dans des conditions standardisées ;
- des traitements reçus par le patient et de son statut virologique (virus naïf ou possibilité de virus muté).

Des études complémentaires menées en prenant en compte le traitement dans son ensemble devraient permettre de préciser les zones thérapeutiques et d'améliorer l'adaptation individuelle des posologies et des traitements antirétroviraux.

NB : en ce qui concerne l'abacavir, analogue nucléosidique, cette molécule est responsable de réactions d'hypersensibilité survenant chez 3 % des patients traités. Deux études de pharmacogénétique ont montré que la présence de l'allèle HLA-B*5701 était associée à une augmentation significative du risque d'hypersensibilité à l'abacavir chez les sujets caucasiens. Cet allèle peut être recherché spécifiquement par typage HLA de classe I, chez les sujets chez qui l'HLA B57 est détecté (dans un 2^e temps).

■ Diquet B, Legrand M., *Suivi thérapeutique des antirétroviraux*. In: Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments, Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris. 2004 :137-216.

■ Yéni P (dir). *Prise en charge médicale des patients infectés par le VIH. Recommandations du groupe d'experts, rapport 2008*.

http://www.actupparis.org/IMG/pdf/2008_RapportYeni.pdf

■ Dupuis A, Gerbouin O, Grellet J (dossier coordonné par Roa Ratsimbazafy). *Les traitements antirétroviraux disponibles en 2009*. Actualités pharmaceutiques hospitalières, mai 2009 ;7-21.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Dictionnaire Vidal®

Tableau 2

	Biodisponibilité per os (%)	Liaison aux prot. plasmatiques (%)	Tmax (h)	T1/2 d'élimination (h) (IR : insuffisance rénale)	Heure exacte du prélèvement au pic (Cmax)
INTI					
3TC/lamivudine	80-85	16-36	1-1,5	3-7	1 h
ddC/zalcitabine	> 80	< 4	0,8-1,6	1-3 (8 h si IR)	1 h
AZT/zidovudine	52-75	7-38	0,5-1,5	1-2 (8 h si IR)	1 h
ddl/didanosine		< 5	0,8	0,7-2,7 (4 h si IR)	1 h
d4T/stavudine	82-99	< 5	1,2 à 1,6	1,2-1,6 (4 h si IR)	1 h
Abacavir	83	49	1-1,5	1,5	1 h
Emtricitabine / FTC	75-93	< 4	1 à 2	10	1 h
INNTI					
Efavirenz		> 99	5	52-76	5 h (rarement demandé)
Névirapine	> 90	60	4	17-35	4 h (rarement demandé)
Délavirdine	85	98	1	6	1 h
Etravirine		99,9	4	30-40	2,5 - 4 h
Inh nucléot. TI					
Ténofovir	25-40	< 7	1-2	12-18	1h
IP					
Amprénavir et Fosamprénavir	35-90	90	1,1-2,1	2-10	1 h (3h si associé au ritonavir)
Atazanavir (+ ritonavir)		86	3	8,6	3 h
Darunavir +ritonavir	82	95	2,5-4	15	3 h
Indinavir	60-65	60-65	1,5	2,8	1 h (3h si associé au ritonavir)
Lopinavir		98-99	4	5-6	3 h (5h si associé au ritonavir)
Nelfinavir		>=98	2-4	3,5-5	3 h
Ritonavir	60-75	98-99	1,5-5,5	3-5	3 h
Saquinavir	4	98	2,4-3,8	7-13,2	3 h
Tipranavir	Mal connue	99,9	1 à 5	4,8 à 6	3 h

NB : En cas d'association de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH, les Tmax sont 3h après la prise par voie orale.

Tableau 1: tableau des antirétroviraux(non exhaustif)

Traitement/dosage	Effets secondaires	Contre-indications	Recommandations
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse			
Ténofovir disoproxil 300 mg/jour	Troubles digestifs, nausées, diarrhées, flatulences, vomissements, diminution du phosphate sanguin d'où problèmes rénaux et osseux	Lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir	A prendre au moment du repas, est contre indiqué en cas d'antécédents d'allergie au ténofovir, et si insuffisance rénale
Inhibiteur de protéase			
Amprénavir 1200 mg 2 fois/jour	Troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées, paralysie autour de la bouche	Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozone, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, dérivés de l'ergot de seigle, rifampicine, millepertuis	A prendre avec précaution pour les personnes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique
Atazanavir 300 mg 1 fois/jour	Troubles oculaires, maux de tête, insomnie, rash, vomissements, diarrhée	Rifampicine, astémizole, terfénadine, cisapride, quinidine, dérivés de l'ergot de seigle, inhibiteurs de la pompe à protons, millepertuis	Associer à 100 mg ritonavir au cours des repas. Ne pas prendre si insuffisance hépatique
Darunavir 600 mg 2 fois/jour + 100 mg ritonavir 2 fois/jour	Troubles SNC, éruptions cutanées, troubles cardiaques rares, insuf. Rénale, ostéoporose	Rifampicine, amiodarone, bédridil, quinidine, lidocaïne /voie systémique, astémizole, terfénadine, midazolam per os, triazolam, cisapride, pimozone, sertindole, simvastatine, lovastatine et les dérivés de l'ergot de seigle	Contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère
Fosamprénavir 700 mg 2 fois/jour + 100mg ritonavir 2 fois/jour	Idem amprénavir	Idem amprénavir	Idem amprénavir
Indinavir 800 mg 3 fois/jour	Calculs rénaux, sécheresse cutanée, alopecie (perte de cheveux).	Rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, ethinyl estradiol	A prendre à jeun, avec de l'eau, toutes les huit heures. Boire au minimum 1,5 l d'eau pour éviter les calculs rénaux
Lopinavir+ritonavir 400 mg/100 mg 2 fois/jour	Diarrhées, hypertriglycéridémies, pancréatites	Astémizole, terfénadine, midazolam, triazolam, cisapride, pimozone, amiodarone, alcaloïdes de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, metronidazole	Contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère
Nelfinavir > 13 ans : 1250 mg x 2/jour ou 750 mg x 3/jour	Diarrhées, intolérance au glucose, diabète, éruptions cutanées	terfénadine, astémizole, cisapride, amiodarone, quinidine, dérivés de l'ergot, pimozone, midazolam oral, triazolam, sildénafil, phénobarbital, carbamazépine, rifampicine, contraceptifs avec noréthindrone ou éthinyloestradiol, oméprazole	A prendre pendant le repas
Ritonavir 100 à 200 mg/j (booster) ou 1000 -1200 mg/jour	Troubles digestifs, diarrhées, élévation des triglycérides	Astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, pimozone, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam	A prendre pendant le repas
Saquinavir 1000 mg, 2 fois/jour	Peu. La mauvaise biodisponibilité nuit à l'efficacité	Carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénadine	A prendre dans les 2 heures qui suivent le repas. L'association avec le ritonavir (booster 100 mg x2/j) est recommandée

Tipranavir 500 mg + ritonavir 2 fois/jour	Toxicité hépatique, céphalées, troubles du sommeil, de l'humeur	Rifampicine, millepertuis, antiarythmiques, antihistaminiques, dérivés de l'ergot de seigle, cisapride, neuroleptiques, simvastatine, lovastatine	Ne pas prendre Aptivus en cas d'insuffisance hépatique
Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse			
3TC, lamivudine 300 mg/jour (150mg 2 fois/jour)	Maux de tête, fatigue	Zalcitabine	Pas de surveillance particulière
Abacavir 600 mg/jour	Fatigue, douleurs abdominales, hypersensibilité, rash, fièvres, nausées.	Éthanol	Problèmes d'hypersensibilité qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement Ne jamais reprendre le traitement
AZT/zidovudine 500-600 mg/jour	Anémie, neutropénie	Stavudine, ribavirine	Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie
d4T/stavudine 60 à 80 mg/jour	Neuropathie, pancréatite	Zidovudine, doxorubicine, zalcitabine	Surveiller les risques de neuropathie et pancréatite. Il peut être impliqué dans l'apparition de lipoatrophies
ddl/didanosine 400 mg/jour	Maux d'estomac, diarrhées, pancréatites, neuropathies, maux de tête	Ganciclovir, zalcitabine	Prendre à jeun et à distance des autres médicaments, éviter l'alcool qui augmente le risque de pancréatite
Emtricitabine 1 gélule 200 mg 1 fois/jour 24 ml (240 mg) solution buvable	Acidose lactique lipodystrophie, neutropénie	Lamivudine Zalcitabine	Ne pas associer aux médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse			
Delavirdine 400 mg x 3/jour	Rash cutané, nausées, céphalées, diarrhées, anémie, neutropénie, thrombopénie, toxicité rénale, hépatique		A prendre de préférence avec des boissons acides (jus d'orange)
Efavirenz 600 mg 1 fois/jour	Troubles du système nerveux central : ébriété, vertiges, cauchemars. Eruption cutanée parfois sévère (rash)	Saquinavir, astémizole, cisapride, midazolam, terféridine, triazolam, ethynil-oestradiol, ritonavir	A prendre au coucher. Si les effets secondaires sur le système nerveux se prolongent, parlez-en à votre médecin
Etravirine 200 mg x 2/jour	Toxicité cutanée, lipodystrophie, ostéonécrose	tipranavir/ritonavir, nelfinavir, indinavir, clarithromycine, carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, rifampicine, diazépam, millepertuis	A prendre après le petit déjeuner et le dîner
Névirapine 200 mg/jour/14 jours puis 200 mg 2 fois/jour	Fièvres, éruption cutanée sévère (rash)	Saquinavir, kétoconazole, ethynil-oestradiol, rifampicine	Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère