

## INDICATIONS POUR LA PHARMACOMÉTRIE CLINIQUE DES ANTIRÉTROVIRAUX

	Inhibiteurs de la protéase									INNTI			Autres ARV	
	ATV	ATV/ rtv	DRV/ rtv	FPV/ rtv	IDV/ rtv	LPV/ rtv	NFV	SQV/ rtv	TPV/ rtv	EFV	ETV	NVP	RAL	MVC
<b>Suivi de routine - Patients n'ayant jamais eu d'échec à la thérapie antirétrovirale<sup>1</sup></b>	C-II <sup>2</sup>	D-II	D-II	D-II <sup>3</sup>	A-I	D-II <sup>4</sup>	A-I	D-II <sup>3</sup>	s. o. <sup>5</sup>	D-II	s. o. <sup>5</sup>	D-I <sup>3</sup>	D-II	D-II
<b>Suivi de routine - Patients chez qui le virus présente des mutations qui confèrent de la résistance à la classe d'antirétroviral<sup>1</sup></b>	A-II <sup>6</sup>	C-II	C-II	C-II	A-II	C-II	s. o. <sup>7</sup>	C-II	C-II	s. o. <sup>7</sup>	C-III	s. o. <sup>7</sup>	s.o <sup>7</sup>	s. o.
<b>Échec virologique<sup>8</sup></b>	B-II	B-II	B-II	B-II	B-II	B-II	B-II	B-II	B-II	B-II	B-III	B-II	B-III <sup>9</sup>	B-II
<b>Effets indésirables<sup>10</sup> :</b>														
Diarrhée	D-II	D-II	D-II			D-II								
Dyslipidémie						C-II								
Effets dermatologiques			D-II		B-II <sup>11</sup>						D-II	s. o. <sup>12</sup>		
Effets sur le système nerveux central										A-II				
Hépatotoxicité	D-II	D-II	D-II			D-II				B-II		B-II		
Hyperbilirubinémie	B-II	A-I			B-II									
Lipodystrophie						D-II	B-II <sup>13</sup>			D-II				
Nausées, vomissements	C-II	C-II		C-II	C-II	C-II								
Néphrotoxicité (néphrolithiase ou ↓ de la fonction rénale)	B-III	B-III			A-I									
<b>Interactions médicamenteuses<sup>14</sup></b>	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II	A-II <sup>9</sup>	A-II
<b>Particularités des patients :</b>														
Sous dialyse <sup>15</sup>	A-II	A-II	A-II	B-III	B-III	B-II	B-III	B-III	B-III	D-III	C-III	C-II	D-II	D-II
Relevant de la gériatrie (≥ 65 ans)	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	C-II <sup>9</sup>	C-III
Grossesse en cours <sup>16,17</sup>	B-II	B-II	B-II	B-III	B-II	B-II	B-II	B-II	B-III	B-II	B-III	B-II	B-III <sup>9</sup>	B-III
Insuffisance hépatique, de modérée à aiguë <sup>18</sup>	B-II <sup>19</sup>	A-II <sup>19</sup>	B-II <sup>19</sup>	A-II	A-II	B-II	B-II	B-II <sup>19</sup>	A-II <sup>19</sup>	A-II <sup>19</sup>	B-III	B-II <sup>19</sup>	B-II <sup>9</sup>	B-II
Insuffisance rénale	D-II	D-II	D-II	D-II	D-II	D-II	D-III	D-II	D-III	D-III	D-III	C-II	D-II	B-II <sup>20</sup>
Malabsorption <sup>21</sup>	B-III	B-III	B-III	B-III	B-III	B-III	B-III	B-II	B-III	B-III	B-III	B-III	B-III <sup>9</sup>	B-III
Faible poids / obésité <sup>22</sup>	C-III	C-III	C-III	C-III	C-III	B-II	C-III	C-III	C-III	B-II	C-III	C-III	C-II <sup>9</sup>	C-III
Relevant de la pédiatrie <sup>23</sup>	A-III	A-III	A-II	A-III	A-III	A-II	A-III	A-III	A-III	A-II	A-II	A-III	A-III <sup>9</sup>	A-III
<b>Posologie hors monographie</b>	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III <sup>9</sup>	A-III
<b>Vérification post-ajustement posologique<sup>24</sup></b>	A-III	A-III	A-III	A-III	A-I	A-III	A-I	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III	A-III <sup>9</sup>	A-III
<b>Non-adhésion aux consignes posologiques<sup>25</sup></b>	B-II	B-II	B-II	B-III	B-III	B-III	B-II	B-II	B-II	B-III	B-II	B-III	B-III <sup>9</sup>	B-III

**Abréviations :** ARV : antirétroviraux ; ATV : atazanavir ; DRV : darunavir ; EFV : éfavirenz ; ETV : étravirine ; FPV : fosamprénavir ; IDV : indinavir ; INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ;

LPV : lopinavir ; MVC : maraviroc ; NFV : nelfinavir ; NVP : névirapine ; RAL : raltégravir ; rtv : ritonavir ; s. o. : sans objet ; SQV : saquinavir ; TPV : tipranavir.

Source : N. Sheehan et al., *La pharmacométrie clinique des antirétroviraux et l'individualisation de la thérapie antirétrovirale chez les adultes et les enfants vivant avec le VIH :*

*Guide pour les professionnels de la santé du Québec*, Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2013, consultable au [www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca), section Documentation, rubrique Publications.

## Code de classification des recommandations

Force de la recommandation		Fondement de la recommandation	
<b>A</b>	Pharmacométrie clinique fortement recommandée	<b>I</b>	Au moins une étude clinique prospective sur la pharmacométrie clinique des antirétroviraux dont des paramètres cliniques (morbidité, mortalité) ou biologiques (virologiques ou immunologiques) servent d'assises à la recommandation
<b>B</b>	Pharmacométrie clinique modérément recommandée	<b>II</b>	Études cliniques rétrospectives ou observationnelles, ou données pharmacocinétiques servant d'assises à la recommandation
<b>C</b>	Pharmacométrie clinique optionnelle	<b>III</b>	Opinions d'experts servant d'assises à la recommandation
<b>D</b>	Pharmacométrie clinique déconseillée		

### Remarques

- Si la pharmacométrie clinique est indiquée dans le cadre d'un suivi de routine, elle doit être effectuée aux semaines 4 et 12 après le début du traitement avec l'antirétroviral, puis au besoin, selon les avis pharmacologiques.
- La pharmacométrie clinique de routine de l'atazanavir non potentialisé par le ritonavir est optionnelle chez les patients n'ayant jamais eu d'échec à la thérapie antirétrovirale. Toutefois, elle est déconseillée (D-III) si l'atazanavir est combiné à abacavir/lamivudine pour un traitement de maintenance.
- La pharmacométrie clinique du fosamprénavir, du saquinavir et de la névirapine est généralement déconseillée quand ces antirétroviraux sont pris deux fois par jour. Par contre, lorsque ceux-ci sont administrés à dose unique, la pharmacométrie clinique est modérément recommandée (B-II).
- Chez les patients n'ayant jamais eu d'échec à la thérapie antirétrovirale et recevant du lopinavir/ritonavir en solution liquide à dose unique, la pharmacométrie clinique du lopinavir est modérément recommandée (B-II). Toutefois, avec la prise unique de lopinavir/ritonavir en comprimés, la pharmacométrie clinique du lopinavir n'est pas requise (D-II).
- Le tipranavir/ritonavir et l'étravirine ne sont pas indiqués pour le traitement de première intention du VIH, soit chez les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux.
- L'atazanavir non potentialisé par le ritonavir n'est pas recommandé chez les patients ayant déjà eu un échec virologique aux inhibiteurs de la protéase. Toutefois, s'il est prescrit, la pharmacométrie clinique est fortement recommandée.
- Le nelfinavir n'est pas recommandé chez les patients ayant déjà présenté un échec virologique aux inhibiteurs de la protéase, car le risque de résistance au nelfinavir est élevé. L'éfavirenz et la névirapine ne sont pas recommandés quand des mutations confèrent de la résistance à ces antirétroviraux. Le raltégravir n'est pas recommandé quand des mutations de l'intégrase confèrent de la résistance à ce médicament.
- Il est important de faire la pharmacométrie clinique le plus tôt possible après la constatation d'un blip virologique ou d'un échec virologique afin de limiter l'apparition de résistances aux antirétroviraux. Si la charge virale est plus élevée que 500 copies/ml, un génotype est recommandé.
- Pour le raltégravir, qui a une grande variabilité pharmacocinétique intraindividuelle, il est toujours souhaitable de faire l'analyse une deuxième fois avant d'envisager un ajustement posologique.
- Dans la section « Effets indésirables », les cases vides indiquent l'absence de données dans la littérature.
- Les concentrations d'indinavir sont associées à l'apparition de certains effets indésirables dermatologiques tels que la sécheresse cutanée, l'alopécie et les chérites.
- La relation entre les concentrations plasmatiques de névirapine et le développement de rash a été établie. Toutefois, lorsqu'un rash se produit, il n'est pas recommandé de faire la pharmacométrie clinique de la névirapine. S'il s'agit d'un rash isolé se manifestant dans les deux premières semaines de traitement, il est recommandé de continuer la névirapine 200 mg une fois par jour jusqu'à la disparition complète du rash. Un traitement symptomatique peut être offert au patient (par exemple du diphenhydramine en cas de prurit). Lorsque le rash a disparu, la dose de névirapine peut être augmentée à 200 mg deux fois par jour ou à 400 mg une fois par jour. Cependant, si le rash s'accompagne d'autres signes et symptômes indicatifs d'une réaction d'hypersensibilité (fièvre, desquamation, angio-œdème, élévation des enzymes hépatiques, mucosité, etc.), la névirapine doit être abandonnée.
- Les concentrations de nelfinavir sont associées à l'apparition de la lipotrophie (perte de masse grasseuse en périphérie) mais non à celle de la lipohypertrophie (accumulation de gras au niveau abdominal ou cervical).
- Voir les tableaux sur les interactions médicamenteuses (à l'annexe 5 de la référence donnée comme source) afin de connaître les combinaisons de médicaments pour lesquelles la pharmacométrie clinique des antirétroviraux est indiquée. La force de la recommandation peut varier d'une interaction à l'autre.
- Il est recommandé de faire la pharmacométrie clinique de l'antirétroviral avant et après la séance de dialyse. Le jour de la dialyse, une dose d'antirétroviral devrait être prise après la séance.
- La force de recommandation peut être plus élevée (A-II ou A-III) s'il s'agit d'une patiente ayant déjà eu un échec virologique aux inhibiteurs de la protéase, chez qui le virus présente des mutations conférant de la résistance à l'inhibiteur de la protéase analysé ou qui présente ces deux conditions à la fois.
- Il est recommandé de faire un dosage pré-grossesse si possible (quand la grossesse est planifiée) ou au cours du 1<sup>er</sup> trimestre. Refaire le dosage entre la 16<sup>e</sup> et 20<sup>e</sup> semaine de gestation, au début du 3<sup>e</sup> trimestre et environ 2 semaines après l'accouchement.
- Pour l'indication « Insuffisance hépatique, de modérée à aiguë », la force de recommandation A est utilisée lorsqu'un ajustement posologique est recommandé dans la monographie du produit et la force de recommandation B est utilisée lorsqu'un ajustement posologique n'est pas recommandé d'emblée, mais qu'il faut prescrire le médicament avec prudence. La détermination du niveau d'insuffisance hépatique s'effectue selon le score Child-Pugh.
- L'atazanavir, avec ou sans ritonavir, le darunavir/ritonavir, le saquinavir/ritonavir, le tipranavir/ritonavir, l'éfavirenz et la névirapine sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique aiguë. De plus, le tipranavir/ritonavir et l'éfavirenz sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique modérée. Si ces médicaments sont tout de même prescrits, la pharmacométrie clinique est fortement recommandée (A-II).
- Le maraviroc n'est pas recommandé si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/minute et si le patient prend également un puissant inhibiteur ou inducteur du cytochrome P450 3A4. Si le maraviroc est tout de même prescrit, la pharmacométrie clinique est fortement recommandée (A-II).
- La pharmacométrie clinique des antirétroviraux est indiquée dans les cas de gastrostomie, de jéjunostomie ou de syndrome de l'intestin court.
- Le faible poids est défini par un indice de masse corporelle inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup> et l'obésité, par un indice de masse corporelle de plus de 29,9 kg/m<sup>2</sup>.
- Il est fortement recommandé de faire un suivi systématique des concentrations plasmatiques des antirétroviraux tous les trois mois pendant l'enfance et l'adolescence (opinion d'experts).
- Pour les inhibiteurs de la protéase, le maraviroc et le raltégravir, refaire la pharmacométrie clinique une semaine après l'ajustement posologique. Pour l'éfavirenz, l'étravirine et la névirapine, refaire la pharmacométrie clinique trois semaines après l'ajustement posologique.
- La pharmacométrie clinique est recommandée si un patient indique qu'il ne suit pas les consignes accompagnant la prise d'un médicament, par exemple s'il prend une dose trop forte ou trop faible, s'il saute des doses, s'il cesse de prendre du ritonavir sans l'avis de son médecin, s'il ne prend pas le ritonavir au même moment que l'inhibiteur de la protéase devant être potentialisé et s'il ne prend pas un médicament avec de la nourriture lorsque cela est requis.

Source : N. Sheehan *et al.*, *La pharmacométrie clinique des antirétroviraux et l'individualisation de la thérapie antirétrovirale chez les adultes et les enfants vivant avec le VIH* :

*Guide pour les professionnels de la santé du Québec*, Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2013, consultable au [www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca), section Documentation, rubrique Publications.