

# Suivi pharmacologique des antirétroviraux chez le cirrhotique



Dominique Breilh



Laboratoire de Pharmacocinétique Clinique EA 525,  
Université Victor Segalen Bordeaux 2 et  
Pharmacie Centrale Hôpital Haut-Lévêque CHU de  
Bordeaux.

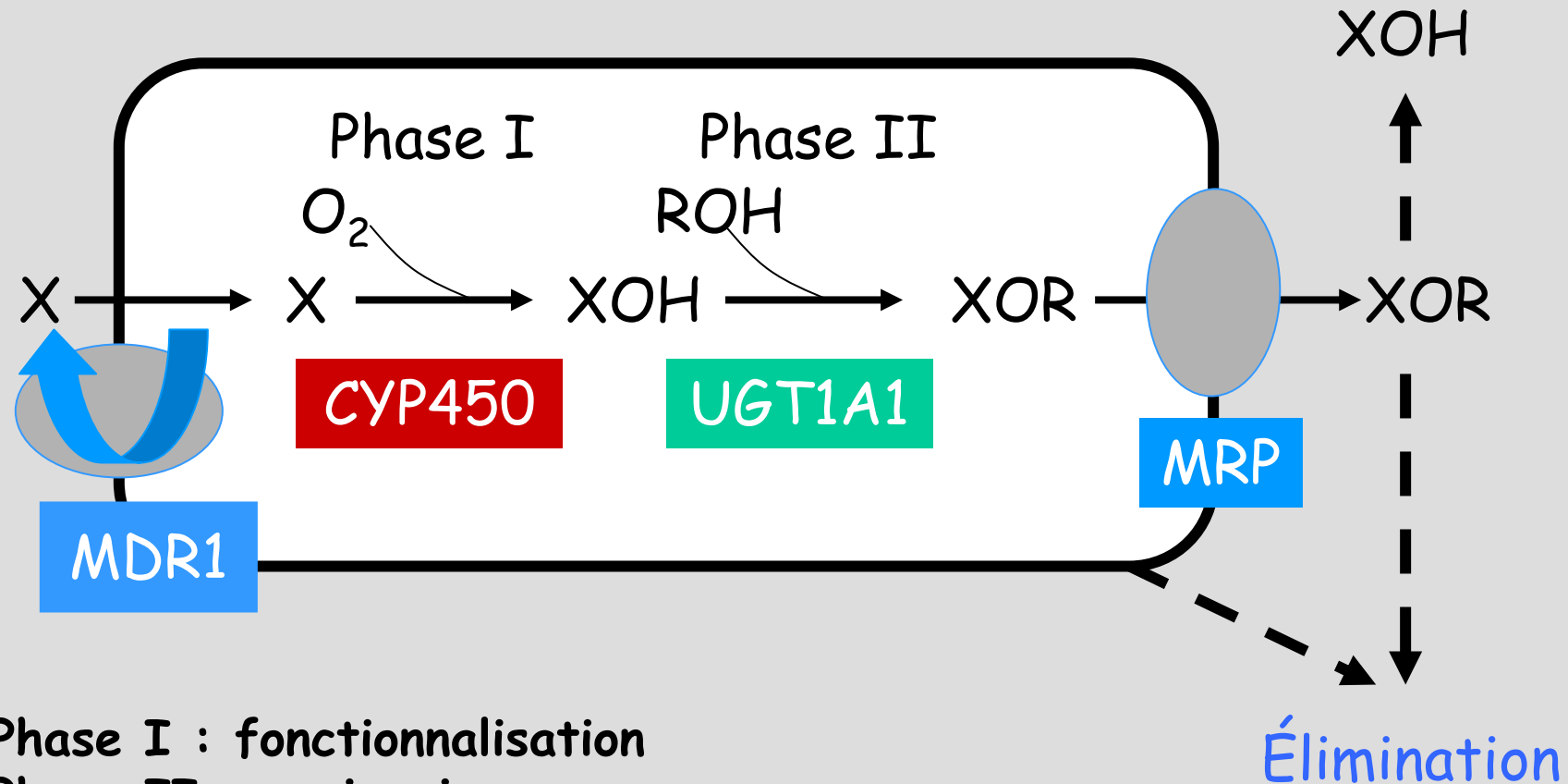
# Pré-requis

- Le suivi intéresse les médicaments ARV fortement métabolisés : INNTIs et IPs.
- Quelles sont les conséquences PK attendues et observées chez le patient ayant une fonction hépatique altérée voire chez le patient cirrhotique.
- Quelle est le lien entre toxicité hépatique potentielle des médicaments ARV (INTIs, INNTIs et IPs) et conséquences PK observées.

# IPs et INNTIs : propriétés pharmacocinétiques comparables

- Forte fixation aux protéines plasmatiques ( $\alpha$ 1 GPA et SAH) surtout pour les IPs.
- Métabolisations pré et post-systémiques importantes via le CYP450 impliquant différentes isoformes (CYP2D6, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9). Co-régulation entre CYP3A4 et systèmes d'efflux (MDR1 et MRP).
- Excrétion hépato-biliaire prépondérante et élimination rénale faible définissant des clairances totales corporelles élevées avec clairance intrinsèque proche de QH.

# Métabolisation des ARV



Phase I : fonctionnalisation

Phase II : conjugaison

Phase III : expulsion du médicament ou métabolites conjugués

# Modifications PK <sup>(1)</sup>

- Insuffisance hépatique pose de réels problèmes lorsqu'elle est sévère : cirrhose décompensée éventuellement accompagnée d'oedèmes (variation distribution), cytolysse hépatique.
- Diminution de la synthèse protéique : hypoalbuminémies majeures modifient la fixation protéique notamment celle sur SAH.
- Diminution de la métabolisation : Les médicaments à clairance intrinsèque élevée ( $> 1500$  ml/min) sont dépendantes du QH et verront leur PK modifiée par les pathologies qui s'accompagnent de variations hémodynamiques. Les médicaments à clairance hépatique faible sont sensibles à l'altération de l'activité des enzymes microsomiales.

# Modifications PK (2)

- L'existence d'anastomoses collatérales intra-hépatiques ou portocaves influence l'effet de premier passage et la clairance hépatique conduisant à une forte augmentation de la biodisponibilité, d'autant plus que l'extraction hépatique est élevée.

## Résumé des modifications PK attendues chez le cirrhotique

F	C <sub>max</sub>	C <sub>ss</sub>	T <sub>1/2</sub> élimination
↑↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑↑



**TOXICITE POTENTIELLEMENT MAJOREE**

# Patients VIH+ avec fonction hépatique altérée (co-infection) <sup>(1)</sup>

- Augmentation des concentrations plasmatiques ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$ ) et de l'exposition individuelle (ASC) aux anti-viraux.
- Diminution de la clairance totale notamment hépatique.
- Allongement du temps de demi-vie d'élimination.



Traduction d'un processus d'inhibition enzymatique  
« boost pathologique »

# Patients VIH+ avec fonction hépatique altérée (co-infection) (2)

- Variabilité inter-individuelle et surtout intra-individuelle (stationnarité) « lisse » les concentrations et les expositions.
- Mécanismes compensateurs « lissent » le boost physiopathologique : induction et inhibition enzymatiques.
- Polymorphismes génétiques +++.



Traduction d'une pharmacocinétique normale



# Induction et inhibition enzymatiques

	Induction	Inhibition
<b>Mécanisme</b>	Génétique (augmentation des ARNm et du taux en enzyme) Non immédiat (7j)	Compétition entre 2 substrats (taux d'enzyme normal) Non immédiat (<7j)
Clairance totale T1/2 $\beta$ SSC <sub>0→∞</sub> Biodisponibilité	↑↑ ↓↓ ↓ ↔ ou ↓	↓ ↑ ↑ « effet booster » ↑ inhibe EPP
Activité pharmacologique	↓ mais attention aux métabolites actifs...	↑
Conséquence sur l'efflux	↓	↑

ARV	Inhibition	Induction
RTV	++++	++
LPV/r	++++	++
NFV	++	++
APV	+	+++
ATV	++	-
SQV	-	-
IDV	++	-
TPV	+	+++(+)
EFV	+	++(+)
NVP	-	++(+)
DLV	++	-

- Médicament métabolisé par une enzyme peut-être :
  - inducteur de cette enzyme.
  - inhibiteur de cette enzyme.
  - uniquement substrat.
  - inducteur et inhibiteur enzymatique.

# Pharmacogénétique et métabolisation des ARV

- Peu d'études publiées (n = 18), une seule étude chez le Co-infecté.
- Nombre de patients réduit,
- Enzymes étudiées : CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19, CYP2D6, CYP2B6, UGT1A1,
- ARV étudiés : NFV, SQV, IDV, ATV, EFV
- Résultats contradictoires,
- Une seule étude montre une influence significative des génotypes sur la PK et la pharmacodynamie.
- Importance du génotype \*28\*28 (7/7) maladie de Gilbert pour UGT1A1.

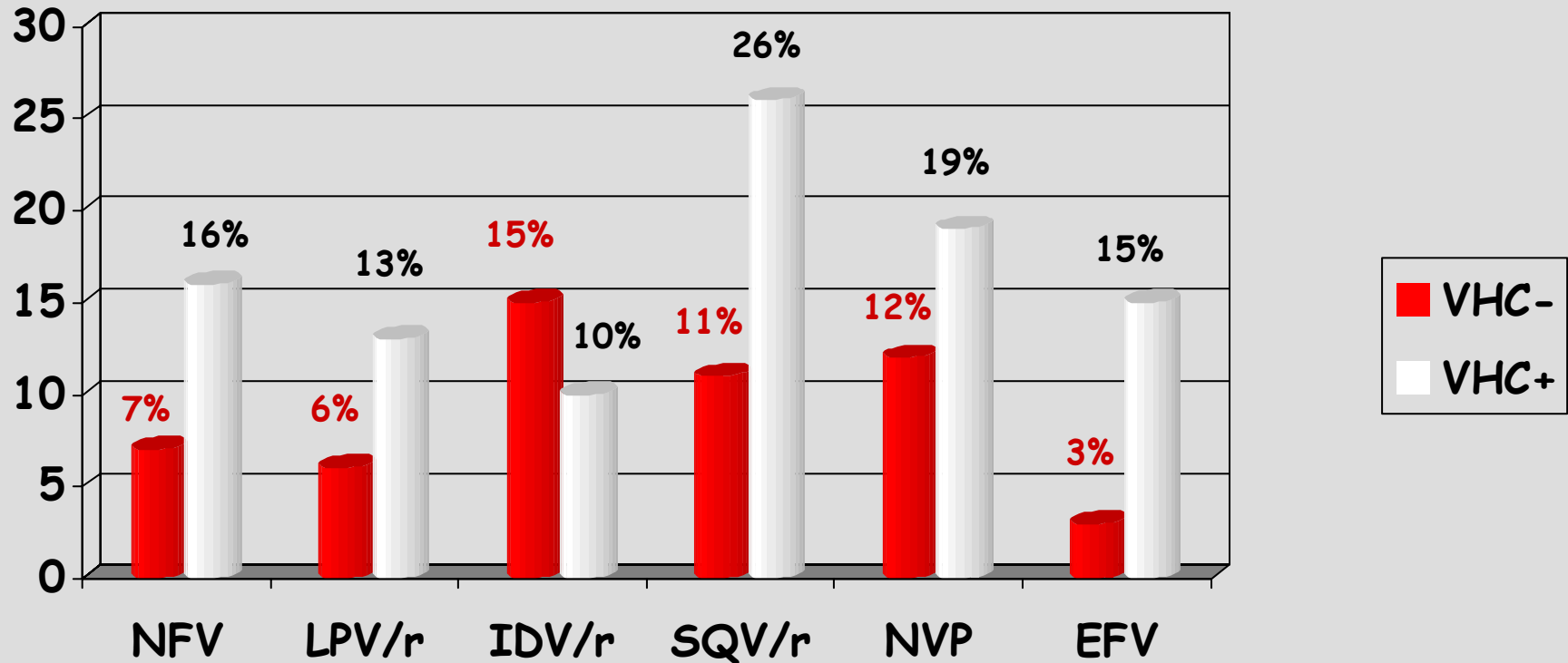
# Études pharmacogénétiques sur les transporteurs des ARV

- Pgp (MDR1)
  - Cohortes suisse (Fellay et al 2002, N = 96), italienne (Nasi et al 2003, N = 135), américaine (ACTG, Haas et al 2003), Étude KALEPHAR (Breilh et al 2004, N = 43)
- MRP1 et MRP2
  - EFV et NFV : aucun résultat significatif (K. Johnes AIDS 2001).
- MRP4
  - Sa surexpression conduirait à des échecs aux INTIs : AZT, 3TC, d4T, TDF (P. Anderson et al et Kim et al 2005)
- Pour le génotype TT (C3435T exon 26) : Variation de la PK, de la réponse immunovirologique et corrélation aux effets indésirables métaboliques.
- Néanmoins la faiblesse des effectifs est responsable d'un manque de puissance statistique sur ce génotype TT.

# En résumé

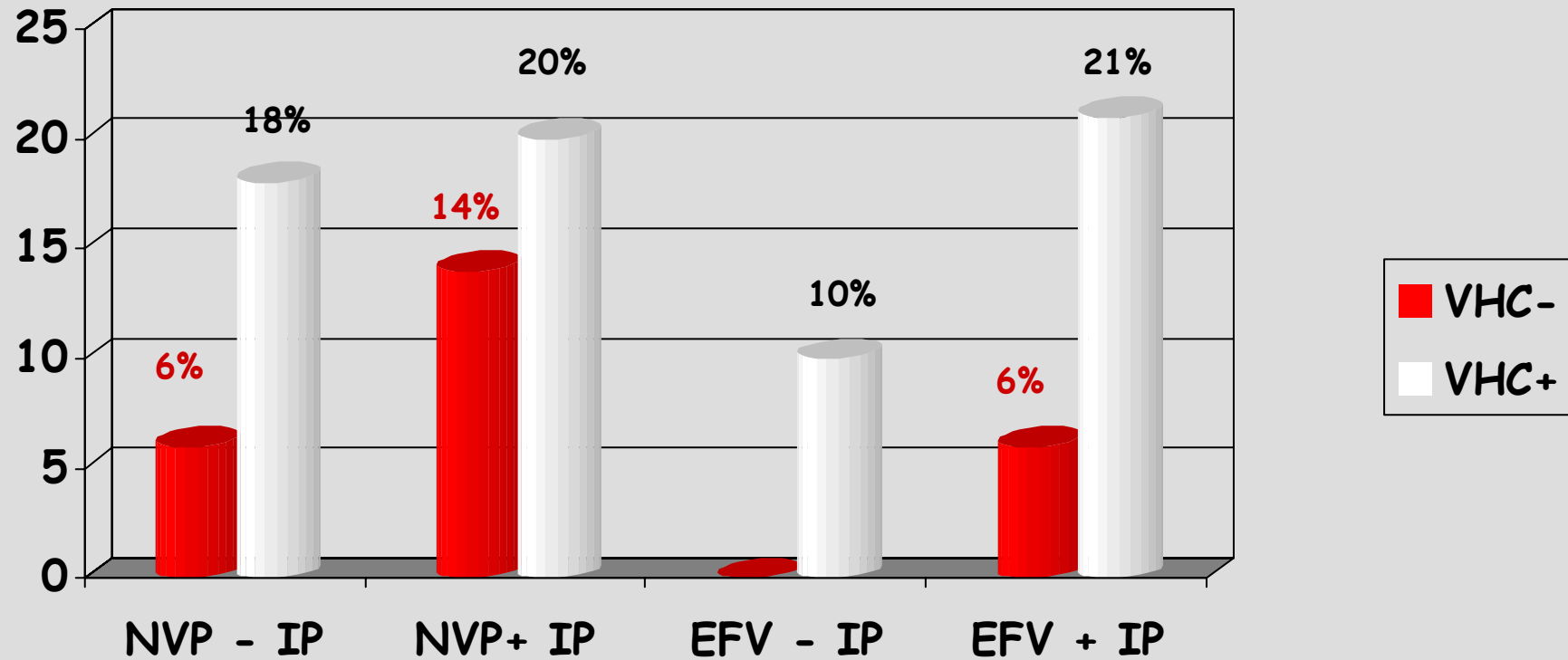
- Connaissance des concentrations cibles identiques à celles décrites pour le patient à fonction hépatique normale.
- Mesurer le potentiel hépatotoxique des ARV car risque d'augmenter la toxicité.
- Aucune règle d'adaptation des doses et des schémas d'administration à cause de l'importante variabilité intra-individuelle PK et physiologique.
- Individualisation des thérapeutiques ARV sera dictée par le suivi des concentrations plasmatiques en fonction des cibles souhaitées.

# Incidence toxicité hépatique sévère (1)

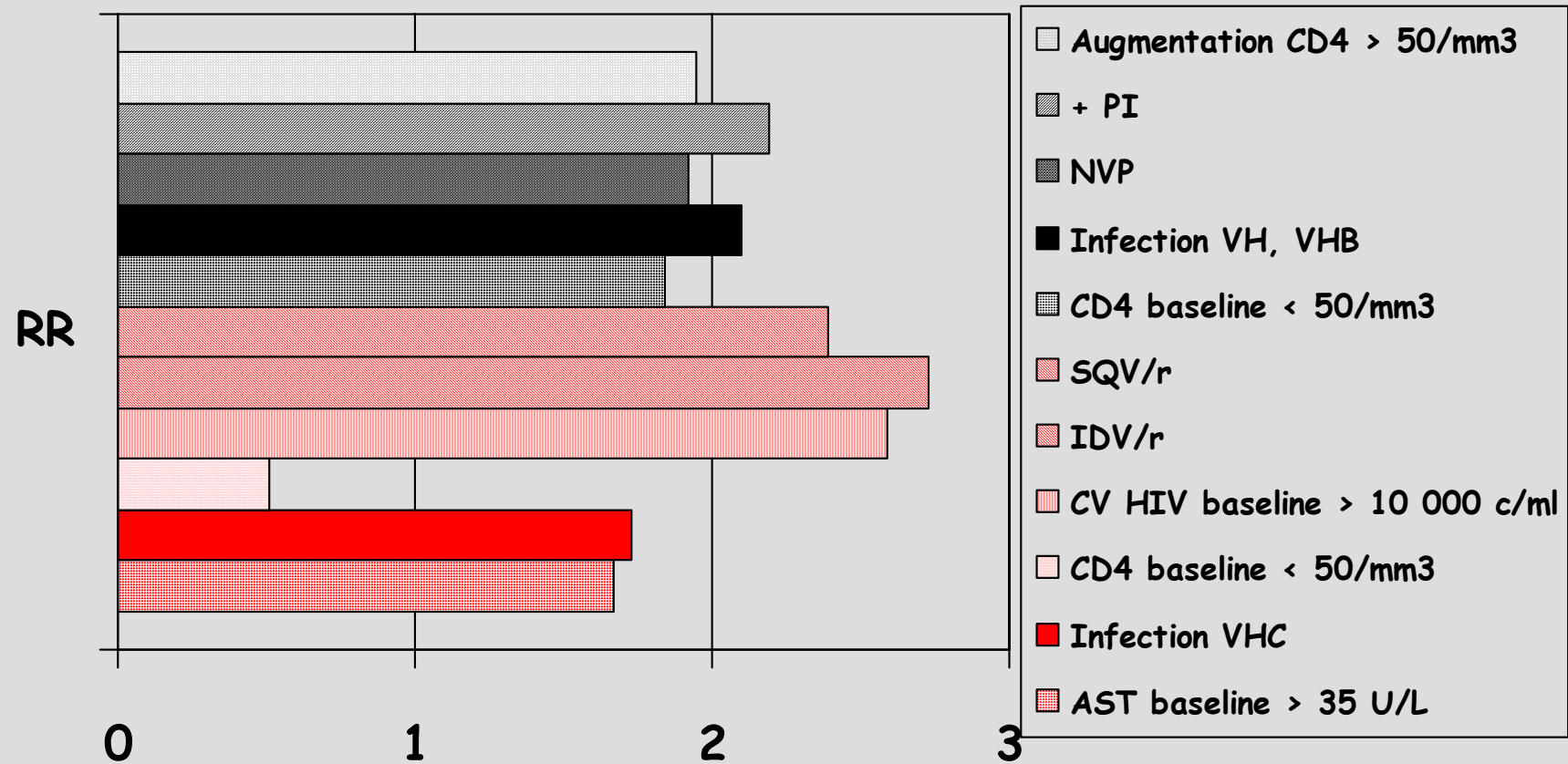


IPs utilisés en traitement initial chez les patients VIH+ co-infectés VHC ou non

# Incidence toxicité hépatique sévère (2)



# Risque d'hépatotoxicité sévère



# Lien entre hépatotoxicité et concentrations élevées en ARV <sup>(1)</sup>

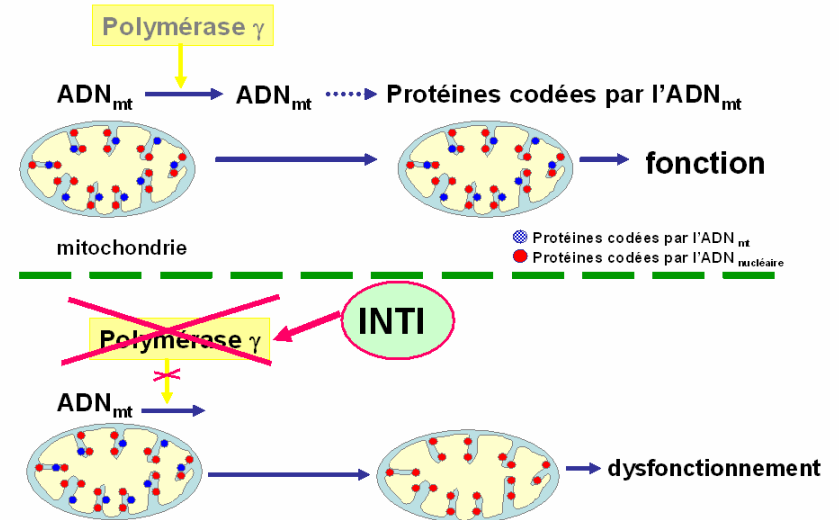
- Corrélation entre concentrations élevées et hépatotoxicité : 2 études avec IPs (NFV et APV).
- Veronèse et al. (APV)
  - AUC APV augmentée chez le patient cirrhotique. FPV?
  - Diminution des doses AGENERASE® en fonction du score de Child-Pugh (>5) : 450 mg BID et 300 mg BID si CP compris entre 5-8 et 9-15 respectivement.
- Khaliq et al. (NFV)
  - AUC NFV augmentée de 58% et diminution de la production de M8 via le CYP2C19 y compris chez les métaboliseurs extensifs.
  - Diminution des doses de NFV ou augmentation de  $\tau$  en fonction des résultats immunovirologiques et PK.
  - TDM obligatoire.



# Lien entre hépatotoxicité et concentrations élevées en ARV (2)

- Toxicité mitochondriale des INTIs et INTTIs (d4T-ddC-ddI >>> ABC-AZT-3TC-FTC-TDF) via l'hyperlactatémie est impliquée dans les mécanismes d'hépatotoxicité car le foie est l'organe épurateur des lactates.
- Hyperbilirubinémie avec ATV et IDV : implication dans les mécanismes d'hépatotoxicité?  
A priori non...
  - Polymorphismes génétiques.

## Inhibition de la polymérase $\gamma$



Brinkman K. et al. The Lancet .1999, 354 : 1112-5

# Conclusion

Choix des ARV est primordial.

Connaissance des concentrations cible efficaces.

Démarrer les traitements ARV avec schémas et posologies usuels.

Surveillance des paramètres pharmacocinétiques individuels obligatoire via le suivi des concentrations plasmatiques notamment pour INNTIs et IPs.

Développer des techniques de LSS (limited sampling strategy) afin de pouvoir déterminer chez les patients co-infectés l'ASC individuelle avant de proposer une quelconque adaptation thérapeutique (dose et  $\tau$ ).