



CE QU'ILS PENSENT

► **Entretien avec deux pharmaciens hospitaliers pionniers dans le domaine du dosage plasmatique des anti-VIH**

dosages : ajuster le traitement pour chaque patient

Tous les patients ne sont pas égaux devant les traitements. Les concentrations en médicaments dans le sang fluctuent de façon naturelle ou en raison d'interactions médicamenteuses ou d'une mauvaise observance. Dans ce contexte, le dosage plasmatique des médicaments apparaît comme un outil très précieux. Il peut permettre, par exemple, de réajuster les quantités prescrites et donc de diminuer des effets secondaires induits par les surdosages, effets secondaires eux-mêmes générateurs de mauvaise observance chez les patients qui les supportent. Gilles Peytavin et Agnès Certain nous font part de leur expérience à l'hôpital Bichat-Claude Bernard.

Qu'est-ce qu'un dosage ?

CP Un dosage, littéralement c'est une mesure de quantité, par exemple d'une antiprotéase dans le cadre de l'infection à VIH, mais on dose aussi des antibiotiques, des anti-dépresseurs, à des fins de recherche pour documenter soit une interaction médicamenteuse soit un problème d'intolérance, soit dans le meilleur des cas une adaptation de dose avec une visée d'efficacité derrière.

Pour l'infection à VIH, pourquoi faites-vous des dosages ?

CP Parce que nous avons des choses à apporter. On ne sait pas tout, soit parce que le développement des médicaments a été trop rapide, soit parce qu'il existe une variabilité trop importante dans la population.

Vous arrive-t'il d'aborder cette notion de dosage avec les patients ?

AC Lorsqu'il s'agit d'expliquer aux patients l'intérêt de prendre leurs médicaments d'une façon régulière, je suis amenée parfois à leur parler de dosage. Je leur explique qu'on mesure la quantité de médicament dans le sang et à cette occasion je décris le circuit du médicament de l'estomac jusqu'au sang. Cette notion quantitative est très importante car j'ai découvert que pour la plupart d'entre-eux, quantité est égale à efficacité.

CP Oui, et il faut se méfier ! Car quantité peut aussi être égale à intolérance. Il faut un juste milieu. Trop peu c'est

probablement inefficace : il y a une notion de seuil mais aussi de temps pendant lequel cela reste sous un seuil comme avec l'indinavir (Crixivan®) par exemple, qui a une demi-vie courte. Je m'explique. Avec 800 mg, 3 fois par jour pris pas tout à fait toutes les 8 heures, il peut y avoir des concentrations inefficaces. Trop d'indinavir, c'est l'excès inverse, c'est-à-dire des lithiases¹, des intolérances. ▼

Justement, pouvez-vous nous illustrer cet objectif ?

CP Par exemple, si on constate une concentration insuffisante dans le plasma d'un patient, l'objectif est bien de savoir pourquoi. Est-ce une intolérance ? Est-ce que le problème d'observance est en lien avec l'intolérance ? Pourquoi ce patient ne tolère-t-il pas le traitement ? L'objectif, on le voit bien, est de remonter à la source de

"Si je ne retrouve pas le médicament dans le plasma du patient, j'évoque un problème d'interaction médicamenteuse mais aussi un problème d'observance"

Quels liens faites-vous entre dosage et observance ?

CP L'observance n'est qu'une des interprétations du résultat d'un dosage plasmatique. Il est bien rare qu'un médecin demande un dosage pour suspicion d'inobservance. Il soupçonne plutôt un problème de tolérance ou une inefficacité, au sens de l'apparition de résistances ou d'échappement viral. L'observance n'est pas évoquée d'emblée par les cliniciens, mais l'interprétation des résultats peut m'amener à le faire. Par exemple, si je ne retrouve pas du tout le médicament recherché dans le plasma d'un patient, j'évoque un problème d'interaction médicamenteuse mais aussi d'observance. Il est utile de préciser l'objectif du dosage qui est d'intervenir auprès du patient.

l'événement. D'ailleurs, de par leur pharmacocinétique, les antiprotéases ne sont pas de très bons marqueurs de l'observance, hormis le ritonavir (Norvir®) pour les particularités de son métabolisme. C'est peut-être pour cela que c'est plutôt au hasard des interprétations que va être évoquée éventuellement l'hypothèse d'un problème d'observance.

Et maintenant, quels liens faites-vous entre dosage et effets indésirables ?

CP A mon sens, on manque de données. Il existe certains produits pour lesquels les firmes pharmaceutiques ne sont pas du tout sensibilisées au problème et les médecins non plus. En fait, beaucoup de cliniciens confrontés

brèves 1

Les effets secondaires sont-ils un obstacle à l'observance ?

Selon une enquête américaine¹ menée en mars 1998, auprès de 400 personnes suivant un traitement antirétroviral, les cinq effets secondaires les plus souvent rencontrés sont les suivants :

diarrhée	44%
nausée	33%
neuropathie	27%
mal de tête	16%
fatigue	13%

Certains effets secondaires ont un impact direct et immédiat sur les routines de prise du traitement. Mais il est intéressant de constater qu'il n'y a pas forcément de relation entre les effets secondaires vécus les plus fréquents et les causes de non-observance. Dans cette enquête, les effets secondaires ayant constitué un obstacle à l'observance sont, par ordre décroissant :

vomissements	57%
nausée	36%
mal de tête	26%
fatigue	26%
gaz	17%
diarrhée	16%
neuropathie	15%
modification du goût	14%
lipodystrophie	13%
rashes cutanés	11%

A titre d'exemple, 44 % des personnes ont expérimenté des diarrhées mais pour 16 % seulement d'entre elles la diarrhée a constitué un obstacle à la continuité du traitement.

1 lithiases formation de "sable" voire de "cailloux" dans les reins générant des crises douloureuses et menant, dans les cas graves seulement, à l'insuffisance rénale. Elles sont connues sous le nom de calculs rénaux.

2 pharmacovigilance données obtenues par le suivi et l'enregistrement de tous les événements pouvant arriver à des patients avec un nouveau médicament. Elle peut permettre par exemple de déceler des effets secondaires.

chez leurs patients à des problèmes d'effets indésirables appliquent la loi du tout ou rien. Soit ils arrêtent, soit ils persistent dans la prescription mais ils n'ajustent pas. Lors d'un congrès sur le thème des résistances, j'ai évoqué le cas d'un patient sous Crixivan® car j'en avais assez d'entendre que des cliniciens arrêtaient systématiquement la prescription de ce médicament face à des intolérances. Ce patient a commencé à la dose standard de 800 mg, 3 fois par jour. Il a manifesté une intolérance avec lithiase et d'autres problèmes. On a adapté la dose petit à petit jusqu'à 600 mg, 2 fois par jour. Ce patient a les mêmes concentrations plasmatiques qu'un autre qui aurait 800 mg, 3 fois par jour et il en est à vingt mois de traitement. Je crois qu'aujourd'hui les effets indésirables ne sont pas rédhibitoires.

Pouvez-vous à ce propos nous expliquer la notion d'effets indésirables dose-dépendant ?

■ En fait, on parle d'effets indésirables dose-dépendant lorsqu'existe pour un médicament la notion d'effet proportionnel à la concentration. Il n'y a pas beaucoup de médicaments pour lesquels cette notion existe. Toutefois, lorsqu'elle existe, alors on peut relier la dose à la concentration et la concentration aux effets indésirables. On a donc un moyen d'action pour faire le lien entre l'efficacité et la tolérance. On peut diminuer les doses et gérer l'efficacité par le biais de la concentration. C'est quelque chose qui se fait notamment de manière idéale pour le ritonavir. La dose de 600 mg x 2 est une dose optimale mais chez certains patients probablement trop forte, ou encore si le schéma de progression de dose n'a pas été respecté, on a des intolérances qui peuvent survenir. On peut dire que la mauvaise réputation de Norvir® a été largement induite à cause de ses effets indésirables ce qui est quand même largement dommage. Avec Crixivan®, l'augmentation des doses suggère beaucoup plus d'effets indésirables, par exemple des lithiases. Il y a aussi à contrario une susceptibilité particulière inter-individuelle qui fait que chez certains pa-

"J'ai remarqué qu'il y a une sous-information sur les effets indésirables, contrairement à ce qui se pratique aux USA ou au Canada

tients 800 mg x 3 c'est trop comme on l'a vu avec l'exemple du patient que j'ai déjà mentionné. Il y a peut-être une manière prédéterminée de métaboliser qui est particulière chez certains patients. Avec le nelfinavir (Viracept®) par exemple, on sait que le passage de 750 mg x 3 par jour à 1250 mg x 2 par jour est accompagné d'un petit peu plus de diarrhées. La dose-dépendance est donc bien là. Il y a aussi des fois où l'on ne peut rien faire. Et des fois encore où on ne sait rien, par exemple, sur les lipodystrophies.

Pensez-vous que les patients soient suffisamment informés sur toutes ces notions ?

■ Les patients sont assez peu sensibilisés au dosage en tant que tel, ils ne vont donc pas poser de questions à ce sujet ni faire l'hypothèse d'un lien entre effets indésirables et dosage. J'aborde parfois cette notion en expliquant, par exemple pour le ritonavir, que l'on pourra peut-être baisser la dose du médicament et donc peut-être diminuer les effets indésirables, grâce à un dosage, c'est à dire à une mesure de la quantité du médicament dans le sang. Mais il s'agit de notions très lointaines pour eux et qui ne sont pas explorées comme elles le devraient. Par contre, on s'aperçoit effectivement que les patients sont extrêmement sensibilisés aux effets indésirables qu'ils anticipent par ailleurs beaucoup. Toutefois, j'ai remarqué qu'il y a une sous-information ou encore une information mal faite sur les effets indésirables, contrairement à ce qui se pratique aux Etats-Unis ou au Canada. En France, il reste énormément de choses à faire dans le domaine de l'information sur les médicaments.

Pensez-vous qu'il serait intéressant de développer des études dans des domaines où justement on ne sait rien ?

■ Il faudrait faire quelque chose, oui. Par exemple, c'est surprenant qu'on

ait 50% d'intolérance à l'éfavirenz (Sustiva®) dans les 15 premiers jours de traitement et qu'on ne fasse rien. Là, je ne comprends pas.

■ Alors on dit de manière empirique "Prenez une gélule à 200 mg à 16h et prenez les deux autres le soir", mais on ne sait pas.

Manque-t-on de moyens pour conduire de telles études ?

■ Les moyens existent et s'ils n'existent pas, ils existeront car le laboratoire va prendre conscience, au regard des données de pharmacovigilance, sur éfavirenz par exemple, qu'il y a trop d'intolérance dans les 15 premiers jours et que cela va leur nuire. Mais aujourd'hui, la démarche des laboratoires en général est plutôt de dire "il y a des intolérances, donc on diminue la dose, mais en diminuant la dose on risque d'être inefficace".

Vous défendez le point de vue qui est de dire que tous les patients ne sont pas égaux devant les traitements. Pouvez-vous nous expliquer pourquoi ?

■ Le développement des produits a été fait très rapidement et probablement la population étudiée n'est pas suffisante en nombre pour percevoir par exemple toutes les susceptibilités métaboliques inter-individuelles. On connaît très peu la variabilité intra et inter-individuelle de ces médicaments-là. On la connaît chez le volontaire sain, on la connaît un peu moins chez le patient infecté par le VIH et on la connaît encore moins quand il y a des associations médicamenteuses.

Existe-t-il une variabilité inter-individuelle ?

■ Oui, d'ailleurs il existe une réglementation en vigueur, par exemple celle de la FDA aux Etats-Unis, qui stipule que les études doivent inclure différentes populations à partir de quotas d'hommes, de femmes, d'individus d'ethnies différentes. ▶▶

3614 hivinfo

Depuis quatre ans un service Minitel est à votre disposition. Un médecin spécialiste du VIH répond à vos questions concernant les traitements, les infections opportunistes, les nouveaux essais, les stratégies thérapeutiques...

info line

La ligne d'Informations sur les Traitements fonctionne du lundi au vendredi de 15h à 18h au **0143 67 00 00**.



brèves²

L'adhérence aux traitements des patients séropositifs est sur-estimée

Le Dr Kathleen M. Melbourne de l'Université de Rhode Island (Providence, Etats-Unis) et son équipe sont arrivés à la conclusion que la seule utilisation d'auto-rapports de l'adhérence au traitement ne fournit pas des données réelles sur l'évaluation de la compliance des patients séropositifs. Au cours d'une étude, les chercheurs ont comparé les données sur l'adhérence des auto-rapports avec ceux d'un système électronique de surveillance. Le système électronique a mis en évidence que 43% des personnes incluses dans l'étude ne prenaient pas leur anti-protéase dans une marge de deux heures par rapport à l'heure qu'elles indiquaient dans l'auto-rapport. Seulement un patient sur quarante-quatre prenait 100% des doses de médicaments prescrits sur une période de trois mois.

24% des participants surestimaient le nombre de doses effectivement prises de plus de 10%.

(38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, Octobre, 1998).

AC Il faut dire qu'il existe une variabilité inter-individuelle énorme, surtout au niveau du foie. L'usine hépatique est absolument différente d'un individu à un autre. Et pour un même individu, le terrain évolue aussi, il n'est pas le même tout le temps.

GP C'est quelque chose que j'ai du mal à faire passer quand on me dit qu'un dosage en début d'étude devrait suffire. En fait, le problème, c'est que l'être humain change. Ses capacités métaboliques peuvent évoluer au cours du temps. Par exemple, il me semble qu'en adaptant les doses, comme pour les hémodialysés, les médicaments donnés aujourd'hui dans le sida ne seraient pas contre-indiqués pour un patient hémodialysé³ ou infecté par le VHC (virus de l'hépatite C).

Les médecins sont-ils sensibles aux aspects pharmacocinétiques d'un médicament ?

GP Oui, de plus en plus ! J'ai l'impression que nos cliniciens sont compétents et expliquent les traitements aux patients. Pour ma part, je contribue à la préparation des cliniciens à cette approche - là, c'est-à-dire à ce qu'ils connaissent les tenants et les aboutissants de la pharmacocinétique, ▼

tient d'une part, de ce que le patient a compris d'autre part. Il faut dire qu'on ne s'est pas donné d'outils pour explorer ces domaines. Autre chose, très pratique celle-là. Au moment de la mise sous traitement, lorsque le patient sort de la pharmacie avec son petit sac en papier, il se passe un moment, une espèce de no man's land, où il est seul. J'ai plusieurs patients qui m'ont dit "Je suis resté deux jours avec le sachet sur la table de la salle à manger sans le toucher." C'est pour cela que je dis que le support écrit est important car le patient peut s'y raccrocher ensuite. Actuellement, le seul support écrit que tout patient lit quasi systématiquement à un moment donné ou à un autre, c'est la notice, éventuellement aussi ce qu'on lui a donné, mais c'est rare.

Selon vous quels sont les limites de l'outil dosage ?

GP C'est la manière dont on s'en sert et l'interprétation qu'on fera des résultats. C'est bien de doser mais ce n'est qu'un moyen pour accéder à une information. L'objectif, c'est de bien resituer le résultat dans le contexte clinique. Sans cela, le dosage n'a aucun intérêt. Il faut se méfier des interprétations trop rapides et se montrer pru-

prise. Tout ça va bien sûr dépendre des caractéristiques des molécules.

GP Cela ne fait pas de doute qu'on va progresser. On le voit par exemple avec la névirapine ! Avec l'équipe de François Raffi à Nantes, nous avons été les premiers à doser la névirapine pour voir quelles étaient les concentrations plasmatiques en une prise au lieu de deux. Nous nous sommes aperçu qu'on avait des concentrations tout à fait adaptées. Nous pensons à l'origine que la prise en deux fois par jour n'était pas un très bon choix dans la mesure où ce produit avait une longue demi-vie. Dans ce cas précis, avec la garde-fou des dosages et une observation des patients, le professeur Raffi a réuni un certain nombre de données militant en faveur d'une prise unique. Ce n'est qu'à ce moment-là qu'il a envisagé cette approche, avec l'accord des patients bien entendu. En fait, nous sommes prudents dans la démarche et nous n'avons pas trop d'impondérables et d'inconnus.

Et les laboratoires pharmaceutiques, que font-ils pour améliorer les choses ?

GP Ce n'est pas facile d'avoir une approche galénique⁴ qui permette à des molécules liposolubles⁵ d'être adaptées en une prise quotidienne tout en garantissant une tolérance, une efficacité et des concentrations qui soient toujours égales, mais je pense qu'avec les NNRTI⁶ on s'en rapproche. En plus, la recherche exploite les interactions médicamenteuses dans le but de diminuer le nombre de prises quotidiennes. C'est l'exemple des associations ritonavir/saquinavir et ritonavir/indinavir, où on allie des propriétés d'un médicament et son efficacité à un autre médicament. De ce fait, on réduit le nombre de prises parce qu'on diminue l'élimination du produit et aussi le nombre de comprimés. Des effets indésirables à long terme peuvent par contre survenir, comme par exemple avec les lipodystrophies dont on ne sait rien. On est en train d'essayer de savoir d'où elles proviennent et à quoi elles sont imputables.

Est-ce que justement vous pouvez nous dire quelque chose sur les lipodystrophies, un problème majeur

"J'ai plusieurs patients qui m'ont dit : "je suis resté deux jours avec le sachet de médicaments sur la table de la salle à manger sans le toucher"

à ce qu'ils puissent ensuite les expliquer avec leurs mots aux patients et vérifier que ces derniers ont compris. Le problème, c'est qu'il n'y a pas d'évaluation du circuit du patient dans l'hôpital ni de sa compréhension du traitement, notamment à l'issue de la première prescription. Il n'existe pas un questionnaire du style "On vient de vous prescrire un nouveau traitement, qu'est-ce que vous avez compris ? Quel médicament doit être pris et à quelle heure ?" Je pense qu'on serait surpris !

AC Dans la littérature, en France en tout cas, il y a très peu de choses à propos de ce qui se passe dans le dialogue sur le médicament entre le médecin et le pa-

dent. Par exemple, étiqueter un patient inobservant alors qu'il a Crixivan[®] en deux prises quotidiennes, c'est une grosse erreur ! L'élimination normale de Crixivan[®] fait qu'il est possible que douze heures après il n'y ait plus de médicament efficace. Et il a pris son médicament normalement !

Quelle est votre vision dans un avenir proche concernant le nombre de prise de médicaments ? Cela va-t-il diminuer ?

AC Au niveau pharmacocinétique, il faut essayer d'aménager les prises de telle sorte que cela soit moins contraignant. Il y a donc des études en cours, par exemple pour que la ddI devienne mono-prise et probablement la ddC bi-

3 *hémodialyse* filtration du sang par un "rein artificiel" chez les insuffisants rénaux qui sont donc hémodialysés.

4 *galénique* type de conditionnement, gélules, sirop, comprimés, et substances associées (excipients) permet-

tant de prendre le médicament d'une façon ou d'une autre.

5 *liposoluble* soluble dans les lipides (les graisses au sens large).

6 *NNRTI* Non Nucléosidic Reverse Transcriptase Inhibitors ; les inhibi-

teurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse comme Rescriptor®, Sustiva® et Viramune®.

7 *ANRS* Agence Nationale de Recherche sur le Sida.

pour les personnes en traitement ?

GP Il y a chez certains patients présentant des lipodystrophies des concentrations anormalement élevées de produits, sans autre intolérance que les apparitions de lipodystrophie. Donc là, on se dit que c'est dose-dépendant ou concentration-dépendant. De même, il y a des patients qui n'ont pas de concentrations très importantes et qui ont ces lipodystrophies. Pour ces patients, plusieurs questions se posent. Est-ce qu'il y a eu un moment dans leur vie où ils ont eu des concentrations importantes ? Est-ce que ce sont des désordres métaboliques qui, de toute manière, seraient survenus ? Est-ce que c'est imputable à un traitement et à quelles molécules de ce traitement ? ▼

tative, c'est-à-dire que l'objectif était de dire si oui ou non il y avait présence de l'indinavir. Comme le cheveu croît de 1 à 2 cm par mois, on a pensé qu'on pourrait avoir une chronologie des événements, c'est-à-dire qu'en coupant les cheveux tous les centimètres on avait sur une certaine longueur de cheveu un recul sur plusieurs mois de traitement. Donc, c'était en fait l'atout complémentaire des dosages plasmatiques. Je crois que le résultat a été au-delà de toutes nos espérances car nous avons pu corréler l'efficacité à ces concentrations dans les cheveux. Nous sommes partis d'une démarche plutôt qualitative et nous avons abouti à une approche quantitative, avec des patients dont on sait qu'ils échappent

"Nous avons dosé l'indinavir dans les cheveux pour pallier à la demi-vie trop courte des antiprotéases et pour avoir un regard sur la prise des traitements"

Lors du dernier colloque de l'ANRS il a été fait référence à votre test capillaire. Pouvez-vous nous en parler ?

GP Un jour, mon collègue Louis Bernard avait entendu à la radio que des chercheurs avaient été rechercher dans des momies égyptiennes des opiacés, donc des dérivés de la morphine. Pour ma part, j'étais au courant de ces possibilités car j'ai beaucoup travaillé sur les drogues et les recherches de toxiques chez les usagers de drogues pour la surveillance. Louis m'a demandé si on était capable de rechercher l'indinavir ou une antiprotéase dans les cheveux et je lui ai répondu qu'il fallait essayer. Il s'agit donc d'une étude menée avec Louis Bernard et le service de Christian Peronne à Raymond Poincaré. Cette étude a fait d'ailleurs l'objet d'une publication dans le Lancet.

Pouvez-vous nous en dire quelque chose ?

GP Nous avons dosé l'indinavir dans les cheveux pour en fait pallier à la demi-vie trop courte des antiprotéases et pour avoir un regard sur la prise des traitements. Au début, il s'agissait d'une visée qualitative et non quanti-

et surtout qu'ils n'ont pas de mutation. Avec ces patients, on s'est aperçu qu'à un moment donné il y a eu un événement qui a fait que la concentration capillaire, stable pendant plusieurs mois a chuté, sans que l'on puisse invoquer une interaction médicamenteuse, pour ensuite remonter. Et on ne comprend pas pourquoi il y a eu ce trou qui est corrélé à une diminution des concentrations capillaires avec augmentation de la charge virale. On s'est alors aperçu que le patient avait eu à un moment donné un problème d'observance et qu'à la reprise du traitement, la charge virale était redevenue indétectable. Il est intéressant de constater que la résistance du virus n'a pas été sélectionnée pendant la période d'inobservance et qu'il était à ce moment précis inutile de changer de médicament en dépit de la remontée de charge virale.

**Propos recueillis
par Maryline Rébillon**

brèves3

Pour une Union des associations de lutte contre le sida

Nos associations partagent désormais un sentiment nouveau : la perplexité. Le nombre de personnes vivant avec le VIH ne cesse de croître ; les traitements du sida montrent leurs limites ; les contaminations se poursuivent... Et dans le même temps nous observons des difficultés analogues dans nos actions de prévention ou d'aides aux personnes touchées : désengagement de l'Etat, décreu des soutiens financiers publics et privés, démobilisation de l'opinion publique, tarissement du bénévolat...

Si nos diversités sont précieuses, nos divisions deviennent, dans ce contexte, fatales. La lutte contre le sida ne peut plus se permettre ces conflits et rivalités internes, qui donnent au public l'impression navrante de concurrences entre les structures, et qui laissent les pouvoirs publics mener des politiques critiquables, faute de positions unitaires et alternatives des associations. Quatorze associations de lutte contre le sida (1) - nationales ou locales, de prévention ou d'aides aux personnes atteintes - appellent aujourd'hui à la constitution d'une large Union nationale. Cette Union permettrait de représenter, enfin, nos intérêts communs auprès des pouvoirs publics. Cette Union serait aussi un lieu d'entraides et d'actions collectives contre l'épidémie. Cette Union contribuerait à remobiliser la société française contre le sida. Elle constituerait, en somme, cet indispensable front uni des associations et des fédérations de lutte contre le sida. Les statuts de cette Union sont déjà prêts ; l'assemblée constituante de l'Union doit se tenir le samedi 13 mars 1999 à Paris. Nous vous invitons à vous y joindre.

(1) Actions traitements, AJCS, ALS, Arcat-sida, Asud national, Chrétiens & sida, Couples contre le sida, Croix verte et ruban rouge, Dessine-moi un mouton, le Kiosque info sida toxicomanie, Sida info service, SOS Apart, SOS Présence à domicile, Vaincre le sida (VLS).

Contact : Olivier Bonnin
Tél. 01 44 93 16 22
Fax 01 44 93 16 00