

Pharmacologie des antirétroviraux

Les médicaments antirétroviraux sont regroupés en cinq classes pharmacologiques. Au sein d'une même classe, les caractéristiques pharmacodynamiques (mécanisme d'action sur la cible virale) et pharmacocinétiques (en particulier les voies d'élimination) sont souvent proches. Les caractéristiques pharmacocinétiques (c'est-à-dire absorption, distribution et élimination) conditionnent le niveau d'exposition dans l'organisme. La connaissance de ces propriétés permet d'optimiser le traitement au regard de la puissance virologique de la molécule et des interactions médicamenteuses entre antirétroviraux. La relation concentration-effet, démontrée pour certains de ces médicaments, permet de proposer dans certaines circonstances une individualisation de la posologie avec l'aide du suivi thérapeutique pharmacologique. La notion de quotient inhibiteur permet de relier la concentration mesurée du médicament (le plus souvent la concentration résiduelle) au degré de résistance du virus mesuré soit par le phénotype de résistance, soit par le nombre de mutations du génotype viral [1, 2] (voir Chapitre 13).

Les caractéristiques pharmacocinétiques des antirétroviraux disponibles et leurs principales interactions lorsqu'ils sont associés sont résumées dans ce chapitre. Les indications actuelles du suivi thérapeutique pharmacologique des INN et des IP sont rappelées à la fin du chapitre.

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTIRÉTROVIRAUX

Les caractéristiques des antirétroviraux disponibles en 2008 sont résumées dans le tableau 11-1.

- Les *inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse* (INTI) sont des prodrogues d'analogues des substrats de l'enzyme. Seuls leurs dérivés triphosphorylés dans la cellule sont actifs. Le ténofovir est l'unique représentant des analogues nucléotidiques, il est diphosphorylé par la cellule. La biodisponibilité des INTI est en général bonne (excepté pour le ténofovir, pour lequel des artifices chimique et galénique tendent à l'améliorer). Ils sont peu fixés aux protéines plasmatiques et éliminés dans les urines sous forme inchangée, sauf la zidovudine et l'abacavir qui sont en partie glucuroconjugués et la didanosine éliminée pour partie en hypoxanthine. Tous les INTI sauf la zidovudine et la stavudine ont des caractéristiques pharmacocinétiques leur permettant d'être administrés en une prise par jour [3, 4].

- Les *inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse* (INNTI) sont des inhibiteurs allostériques qui ont pour principales caractéristiques d'avoir une demi-vie prolongée (> 25 heures), d'être éliminés par les cytochromes P450 (CYP) hépatiques et de posséder des propriétés inductrices enzymatiques.

- Parmi les *inhibiteurs de protéase* (IP) du VIH, le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A. Administré à faible dose (100 mg ou 200 mg, 1 à 2 fois par jour), il augmente de façon importante les concentrations plasmatiques (voir plus loin) des IP associés.

Tableau 11-I Paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux ayant une AMM ou ATU en 2008

	F (p. 100)	T _{max} (h)	Fp (p. 100)	Élimination	T _{1/2} (h)
Abacavir	75 (S)	1	49	< 5 p. 100 rein + enzymes hépatiques	0,8-1,5 (21 intracell.)
Didanosine	40 (A)	1	< 5	50 p. 100 rein	1-2 (15-20 intracell.)
Emtricitabine	90 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	9 (39 intracell.)
Lamivudine	80 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	2-3 (10-15 intracell.)
Stavudine	80 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	1-1,5 (3-5 intracell.)
Zidovudine	60 (S)	1	20	20 p. 100 rein + 80 p. 100 conjugaison	1-1,5 (3-5 intracell.)
Ténofovir	40 (R)	2-3	< 10	80 p. 100 rein	14 (> 60 intracell.)
Efavirenz	50 (S)	2-5	99,5	< 1 p. 100 rein + CYP2B6	50
Névirapine	90 (S)	4	60	< 15 p. 100 rein + CYP2B6 + 3A4	25-30
Étravirine (ATU)	ND	4	99,9	< 1 p. 100 rein + CYP3A + CYP2C	30-40
Amprénavir ⁽¹⁾	30-90 (S)	2	90	< 5 p. 100 rein + CYP3A	7-12
Atazanavir	ND (R)	2	86	< 10 p. 100 rein + CYP3A	7
Darunavir	ND (R)	1-4	94	< 5 p. 100 rein + CYP3A	10-15
Indinavir	60 (A)	1	60	10 p. 100 rein + CYP3A	1,5-2
Lopinavir/r	ND (R)	5	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	5-6
Ritonavir	70 (R)	3	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	3-5
Saquinavir	4-10 (R)	1-2	97	< 5 p. 100 rein + CYP3A	5
Tipranavir	ND (R)	3	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	6 (dose unique)
Enfuvirtide	70 (voie SC)	7	97	Peptidases → acides aminés	3-8
Maraviroc	25-35 p. 100 (S)	2	76	25 p. 100 rein + CYP3A	13
Raltégravir	ND (R)	3	83	< 5 p. 100 rein + UGT1A1	9

F : biodisponibilité ; T_{max} : temps d'obtention du pic plasmatique ; fp : fixation aux protéines plasmatiques ; T_{1/2} : demi-vie ; S : repas sans effet cliniquement significatif ; R : le repas augmente la biodisponibilité, A : à jeun (le repas diminue la biodisponibilité) ; intracell. : dérivé triphosphorylé intracellulaire. ND : non déterminé.

(1) Après administration de fosamprénavir, l'amprénavir est retrouvé dans la circulation systémique.

Les inhibiteurs de protéase associés au ritonavir (IP/r) ont une demi-vie comprise entre 7 et 13 heures. Ils sont d'abord en partie métabolisés dans les entérocytes et en partie éliminés via les transporteurs d'efflux (ce qui explique une faible biodisponibilité pour certains d'entre eux) ; ils sont ensuite métabolisés dans le foie par les cytochromes CYP3A (CYP3A4 et CYP3A5) pour lesquels ils ont une forte affinité, ce qui leur confère des propriétés inhibitrices (voir plus loin). Certains IP, en particulier le tipranavir, sont par ailleurs inducteurs des enzymes et/ou transporteurs (voir plus loin). La prise des IP/r en présence d'un repas augmente leurs concentrations et est donc recommandée.

Les INNTI et les IP/r ont des caractéristiques pharmacocinétiques complexes, en particulier une non-linéarité concentration/dose qui explique que l'augmentation des concentrations ne soit pas proportionnelle à l'augmentation de la dose. On estime que l'état d'équilibre est en général atteint au bout de 10 à 15 jours de traitement.

Le nelfinavir n'est pas disponible actuellement

Les *inhibiteurs d'entrée* empêchent la pénétration du virus dans la cellule hôte.

- L'*enfuvirtide* est un *inhibiteur de fusion*, peptide de 36 acides aminés. Il est administré par voie sous-cutanée 2 fois par jour, car il est dégradé par voie orale. Son métabolisme est indépendant du CYP3A.

- Le *maraviroc* est un *antagoniste du co-récepteur CCR5 du VIH*. Avant toute prescription, il y a lieu de s'assurer que le tropisme viral est de type CCR5 exclusif, la molécule étant inefficace sur les souches virales de tropisme CXCR4 ou mixte. La demi-vie est d'environ 13 heures. Il est en partie métabolisé par le CYP3A4. La posologie à administrer devra tenir compte des antirétroviraux associés et du degré d'insuffisance rénale (*voir plus loin*, les interactions médicamenteuses).

Les *inhibiteurs d'intégrase* constituent une nouvelle classe d'antirétroviraux. Le raltégravir, seul représentant de cette classe à avoir une AMM en 2008, a une demi-vie d'environ 9 heures et est administré en 2 prises par jour. Son élimination par glucuronocouplage est indépendante des CYP.

Les caractéristiques pharmacocinétiques générales des antirétroviraux expliquent en partie le niveau d'exposition mesuré par les concentrations plasmatiques, à la posologie recommandée. Identifier les facteurs qui influencent la diffusion dans les réservoirs (cerveau, compartiments génitaux, tissu lymphoïde digestif...) et comprendre les discordances entre concentrations des antirétroviraux dans les liquides accessibles à l'analyse (LCR, liquide séminal...) et le niveau de charge virale dans ces compartiments sont des enjeux de recherche importants [5, 6].

Nouvelles formes galéniques

La mise à disposition, ces dernières années, de nouvelles formes galéniques [augmentation du dosage (lopinavir 200/100 mg, saquinavir 500 mg, fosamprenavir 700 mg)] ou de formes combinées (Truvada[®], ténofovir DF + emtricitabine 300/200 mg et Kivexa[®], abacavir + lamivudine 600/300 mg), puis la mise sur le marché prochainement de l'Atripla[®] (ténofovir DF + emtricitabine + efavirenz 300/200/600 mg) simplifient le traitement. Leur biodisponibilité n'est pas ou peu modifiée par rapport aux formes de référence. L'administration d'une prise quotidienne a pour objectif d'améliorer l'observance, mais avec des limites [3, 4]. En effet, l'efficacité à long terme de schémas thérapeutiques avec un IP/r, où tous les antirétroviraux sont administrés en une prise par jour, est peu évaluée. L'oubli de prise est probablement plus délétère pour les schémas thérapeutiques en monoprise quotidienne par rapport à ceux en 2 prises par jour, en particulier pour les médicaments à demi-vie courte tels que les IP/r. [7]

Sources de variabilité interindividuelle

Divers paramètres entraînent une modification importante des concentrations plasmatiques.

Pharmacogénétique

L'existence de polymorphisme des gènes codant la glycoprotéine P (MDR1) ou certains cytochromes P450 (CYP3A5, CYP2C19 ou CYP2B6...) ou UGT (UGT1A1) a été démontrée [8, 9]. Un certain nombre d'études ont tenté de relier l'exposition plasmatique des antirétroviraux au polymorphisme du gène *MDR*, mais les résultats sont à ce jour

discordants, démontrant la pluralité des phénomènes impliqués dans l'élimination de ces molécules [10-12].

La demi-vie de l'efavirenz est prolongée (avec un risque de « surexposition » et d'augmentation de toxicité) chez des patients présentant certains allèles du gène codant le CYP2B6 (CYP2B6*6), plus fréquents chez les patients d'origine africaine que d'origine caucasienne [13, 14]. Les hyperbilirubinémies associées au traitement par indinavir ou atazanavir sont plus fréquentes chez les patients ayant un syndrome de Gilbert et un déficit en UGT1A1, enzyme qui participe à la glucuroconjugaison de la bilirubine [15].

Les concentrations de raltégravir sont plus élevées chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, ce qui, néanmoins, ne semble pas avoir de conséquences sur l'efficacité ou la tolérance [16].

La fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir est d'environ 50 p. 100 chez les patients ayant l'haplotype HLA-B57*01 et de moins de 3 p. 100 chez les patients non porteurs de l'allèle [17] ; cependant, 50 p. 100 des patients d'origine « caucasienne » chez lesquels une réaction d'hypersensibilité était suspectée n'étaient pas porteurs de l'allèle. Compte tenu des résultats de l'étude Predict, il est recommandé de faire un génotype HLA-B57*01 avant de débuter un traitement par l'abacavir [18]. Chez les patients porteurs de l'haplotype, l'abacavir ne doit pas être prescrit sauf en l'absence d'alternative thérapeutique, après avoir pesé le rapport bénéfices/risques.

Le risque de réaction d'hypersensibilité à la névirapine (hépatite sévère et/ou rash) semble plus élevé chez les patients ayant l'haplotype HLA-DRB1*0101 [19], mais aucune recommandation ne peut être faite à l'heure actuelle.

Le génotypage des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments n'est pas recommandé. La mise en place d'études génétiques est cependant souhaitable dans le cadre d'essais cliniques pour identifier les populations à risque de réponse thérapeutique sous-optimale ou, à l'inverse, d'effets indésirables graves.

Grossesse

La mesure des concentrations plasmatiques est indiquée pendant la grossesse dans les mêmes situations que pour les autres patients (échec virologique, hépatopathie...).

De plus, la pharmacocinétique des IP étant modifiée avec une diminution des concentrations plasmatiques durant le troisième trimestre de la grossesse, il est recommandé de réaliser une mesure des concentrations entre S30 et S32 en cas d'initiation ou de modification du traitement [20] (*voir aussi* Chapitre 8).

Insuffisance rénale et hémodialyse

Le ténofovir est déconseillé chez tout patient présentant une diminution de la fonction rénale. Des études récentes montrent que la toxicité du ténofovir est augmentée lorsqu'il est associé à un IP potentialisée par le ritonavir [21].

Les adaptations de posologie proposées pour les antirétroviraux éliminés par voie rénale sont regroupées dans le tableau 11-II. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'abacavir.

Les INNTI et les IP étant éliminés par le foie, leurs concentrations sont peu modifiées en cas d'insuffisance rénale. Leurs caractéristiques pharmacocinétiques (fixation protéique élevée, volume de distribution important) sont telles que l'hémodialyse modifie peu les concentrations sauf celles de la névirapine qu'il est conseillé d'administrer à la fin d'une séance (AII). En cas d'association du maraviroc avec un inhibiteur puissant du CYP3A (atazanavir/r, lopinavir/r, darunavir/r), l'élimination rénale peut représenter 70 p. 100 de la dose. Ainsi chez les patients ayant une clairance de la créatinine calculée inférieure à 80 ml/min, la posologie conseillée est de 150 mg de maraviroc en une prise par jour lors de l'association avec un IP/r. D'après le RCP, cette posologie devra être encore diminuée pour les patients ayant une clairance inférieure à 50 ml/min et recevant du saquinavir/r.

Tableau 11-II Adaptations de la posologie des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine (All)

	Clairance de la créatinine (ml/min)				Patients hémodialysés	
	> 50	30-49	10-29	< 10		
Abacavir	600 mg/12 h	Non modifié par l'insuffisance rénale : 600 mg/12 h				
Didanosine ≥ 60 kg < 60 kg	400 mg/24 h ⁽¹⁾ 250 mg/24 h ⁽¹⁾	200 mg/24 h ⁽¹⁾ 150 mg/24 h	150 mg/24 h 100 mg/24 h	100 mg/24 h 75 mg/24 h	100 mg/24 h 75 mg/24 h	
Emtricitabine	200 mg/24 h	200 mg/48 h	200 mg /72 h	200 mg/96 h	200 mg après chaque séance de dialyse	
Lamivudine	150 mg/12 h ou 300 mg/24 h	150 mg/24 h	Dose de charge de 150 mg, puis 25 à 50 mg/24 h			
Stavudine	30 mg/12 h	30 mg/24 h	15 mg/24 h	15 mg/24 h	15 mg/24 h	Après la séance de dialyse
Zidovudine	300 mg/12 h	300 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	
Ténofovir	300 mg/24 h	300 mg tous les 2 jours	300 mg 2 fois par semaine	300 mg 1 fois par semaine		
Co-formulations : zidovudine + lamivudine ou zidovudine + lamivudine + abacavir	1 cp/24 h	Non recommandé. Administrer zidovudine et lamivudine (et abacavir) en respectant les recommandations ci-dessus				
Co-formulation : ténofovir + emtricitabine	1 cp/24 h	1 cp tous les 2 jours	Non recommandé. Administrer emtricitabine et ténofovir en respectant les recommandations ci-dessus			
Co-formulation : abacavir + lamivudine	1 cp/24 h	Non recommandé. Administrer abacavir et lamivudine en respectant les recommandations ci-dessus				
Maraviroc + IP/r ⁽²⁾ + saquinavir/r	80 à 50 ml/min 150 mg/24 h	150 mg/24 h 150 mg/48 h	150 mg /72 h	Non évalué		

(1) Forme gastro-résistante. (2) Inhibiteurs puissants du CYP3A.

Insuffisance hépatique

En l'absence d'étude, l'abacavir, les INNTI et les IP sont à utiliser avec une extrême vigilance chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, si leur prescription ne peut être évitée. En cas d'insuffisance hépatocellulaire ou de dysfonctionnement hépatique, en particulier chez les patients co-infectés par le VHB ou le VHC, un dosage plasmatique des IP est recommandé afin d'optimiser la posologie [22, 23]. L'augmentation de la toxicité mitochondriale des INTI associés à la ribavirine fait que l'association de ribavirine à la zidovudine, la stavudine ou la didanosine est déconseillée, voire contre-indiquée. L'association de la ribavirine à l'abacavir doit être prudente en raison d'une diminution de l'efficacité (*voir* Chapitre 14).

Les données sont limitées sur les modifications pharmacocinétiques du raltégravir ou du maraviroc en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

RAPPELS SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

Les interactions les plus fréquemment rencontrées concernent les INNTI et les IP, métabolisés par les cytochromes P450 [24-26]. Les IP ont des propriétés inhibitrices importantes du fait de leur affinité pour le CYP3A. La névirapine, l'efavirenz et l'étravirine sont des inducteurs enzymatiques ; l'étravirine est, de plus, métabolisée par le CYP2C19, ce qui lui confère un profil d'interactions différent. Le ritonavir, le lopinavir, l'amprénavir, le darunavir et surtout le tipranavir sont également inducteurs de certaines enzymes du métabolisme et de transporteurs, rendant très complexe la prévision des interactions médicamenteuses chez des malades recevant une multithérapie. Rappelons que zidovudine, abacavir, didanosine, raltégravir sont métabolisés par des enzymes n'appartenant pas à la classe des CYP mais qui sont sensibles aux inducteurs enzymatiques. Les interactions par inhibition sont plus rares (voir plus loin, didanosine-ténofovir et atazanavir-raltégravir).

Les conséquences pharmacocinétiques et thérapeutiques de l'induction et/ou de l'inhibition enzymatique, ainsi que les principaux antirétroviraux concernés sont résumés ci-dessous :

– *inhibition des enzymes et transporteurs* : elle est le plus souvent due à une compétition de deux médicaments sur le site de fixation de l'enzyme qui les métabolise, le médicament qui a la plus forte affinité diminuant le métabolisme du médicament associé. La survenue de l'interaction est immédiate, dès que les deux médicaments sont associés. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une diminution de sa clairance, une augmentation de ses concentrations plasmatiques et une diminution de la formation de ses métabolites. L'activité thérapeutique du médicament associé est augmentée, ainsi que le risque de survenue d'effets indésirables. Le ritonavir, même à faible dose, est l'un des inhibiteurs le plus puissant du CYP3A. Il est systématiquement associé aux IP (à des doses variables selon les IP), dont il augmente les concentrations en diminuant leur métabolisme par le CYP3A ;

– *induction des enzymes et des transporteurs* : elle est due à une augmentation de synthèse des CYP (ou, d'une façon plus générale, de toute enzyme qui participe au métabolisme des médicaments, y compris les UGT). La capacité de synthèse de ces protéines est maximale en 6 à 10 jours. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une augmentation de sa clairance, une diminution de ses concentrations plasmatiques et une augmentation de la formation de métabolites. L'activité d'un médicament associé à un antirétroviral inducteur enzymatique est donc diminuée. Les principaux médicaments inducteurs enzymatiques sont, dans le domaine des antirétroviraux, le tipranavir (inducteur puissant de la P-gp), la névirapine, l'efavirenz, le ritonavir, l'amprénavir et, probablement, le darunavir. La rifampicine est l'un des inducteurs les plus puissants des CYP et UGT, et donc contre-indiquée avec les IP/r ; la rifabutine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le bosentan sont des inducteurs enzymatiques qu'il conviendra d'associer avec prudence à certains antirétroviraux.

Interactions entre antirétroviraux

Interactions entre INTI

Les associations d'INTI non recommandées sont regroupées dans le tableau 11-III. Les interactions n'expliquent pas la moindre efficacité des trithérapies d'INTI par rapport aux trithérapies comportant deux classes d'antirétroviraux (2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IP/r). Une seule interaction pharmacocinétique a été décrite à ce jour : en présence de ténofovir, les concentrations plasmatiques de didanosine augmentent. Le ténofovir, tout comme le ganciclovir, inhibe la purine nucléoside phosphorylase impliquée dans le métabolisme de

Tableau 11-III Associations d'INTI non recommandées

Associations	Commentaires
Zidovudine et stavudine	Antagonisme (même kinase)
Didanosine et stavudine	Toxicité mitochondriale augmentée
Didanosine et ténofovir	Interaction pharmacocinétique (AUC didanosine + 60 p. 100) et puissance virologique non optimale

la didanosine en hypoxanthine [27, 28]. Une diminution de la posologie de didanosine avait été proposée de 400 à 250 mg/j pour éviter la survenue d'effets indésirables. Cependant, une diminution des CD4 et des échecs virologiques ont été observés chez des patients traités par didanosine + ténofovir + efavirenz, probablement liés à la puissance virologique non optimale de cette association [29-31]. Elle n'est donc plus recommandée.

Interactions ténofovir et IP

Compte tenu des profils métaboliques différents, ces interactions sont rares et imprévisibles. Il a été montré que le ténofovir diminue les concentrations d'atazanavir ; le mécanisme exact de cette interaction n'est pas élucidé [32]. Par ailleurs, l'atazanavir/r et le lopinavir/r augmentent les concentrations de ténofovir d'environ 30 p. 100, ce qui renforce la nécessité d'une surveillance rénale étroite (B).

Interactions INNTI et IP

Elles sont la conséquence du caractère inducteur des INNTI, qui diminuent les concentrations et donc l'efficacité des IP associés. L'utilisation des IP/r diminue les conséquences de l'effet inducteur. Les posologies d'IP à utiliser en association aux INNTI n'ont pas toutes été validées. Une mesure des concentrations est recommandée (BIIa). Le darunavir/r diminue les concentrations d'étravirine de 40 p. 100 [33], mais l'efficacité de cette association a été validée dans l'essai DUET [34]. Le tipranavir/r diminue les concentrations d'étravirine, cette association n'est pas recommandée [35].

Interactions entre IP

Les associations de deux IP à une faible dose de ritonavir ont fait l'objet de nombreuses études. Cependant, leur prescription doit être prudente car l'efficacité de certaines de ces associations n'a pas été validée et les interactions ne sont pas toujours prévisibles [36, 37]. De plus, l'utilisation de nouvelles classes d'antirétroviraux permet souvent d'obtenir une efficacité supérieure à l'association de deux IP/r. Cependant, si de telles associations sont utilisées, la réalisation précoce des dosages et la surveillance rapprochée de l'efficacité virologique sont recommandées (AIIa). L'optimisation des concentrations peut s'effectuer soit en augmentant la posologie du ritonavir (+ 100 mg/prise), soit en augmentant la posologie de l'IP associé dont la concentration a été diminuée par l'interaction. Chez les patients en échec virologique, les concentrations mesurées doivent être interprétées selon les mutations de résistance observées.

Interactions avec les nouveaux antirétroviraux

Raltégravir

L'atazanavir associé au ritonavir augmente d'environ 50 p. 100 les concentrations de raltégravir par inhibition de l'UGT1A1. Cependant, il n'y a pas d'indication spécifiquement pharmacologique à une association de ces deux médicaments.

Tableau 11-IV Résumé des adaptations de posologie du maraviroc associé aux antirétroviraux avec AMM⁽¹⁾

Antirétroviraux	Effet sur le métabolisme du maraviroc	Posologie du maraviroc
INTI Névirapine Raltégravir Fosamprénavir/r Tipranavir/r Enfuvirtide	Puissance inhibitrice ou inductrice enzymatique nulle (INTI, raltégravir), faible et/ou sans effet sur les concentrations de maraviroc	300 mg × 2/j
Autres IP/r (y compris en présence d'efavirenz)	Inhibiteur puissant	150 mg × 2/j

(1) Les données sont issues d'études d'interaction réalisées chez le volontaire sain, l'efficacité et la tolérance de ces associations n'ont pas toutes été évaluées chez le patient infecté par le VIH.

Le ritonavir et donc la majorité des IP/r et des INNTI diminuent, de façon le plus souvent modeste, les concentrations de raltégravir. Compte tenu de l'absence de relation bien définie entre concentration et efficacité pour des posologies de raltégravir comprises entre 200 et 600 mg, ces diminutions sont jugées sans conséquence clinique. Cependant, l'efficacité immunovirologique et la tolérance de ces associations sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques. L'interaction existante entre tipranavir/r et raltégravir (diminution de la concentration résiduelle de raltégravir de 55 p. 100) ne semble pas justifier d'adaptation de posologie. Les résultats de l'essai ANRS 139 (TRIO) qui évalue l'association raltégravir + darunavir/r et étravirine apporteront des informations importantes.

Darunavir/r et étravirine

Malgré l'interaction pharmacocinétique, l'efficacité de cette association a été validée dans les essais DUET 1 et DUET 2 [33, 34].

Maraviroc

En tant que substrat du CYP3A, les interactions avec les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques sont nombreuses. Des adaptations posologiques sont proposées dans le RCP, qui peuvent être résumées comme indiqué dans le tableau 11-IV.

Interactions des antirétroviraux avec les autres médicaments

La revue exhaustive des interactions décrites dans la littérature ou dans les dossiers d'enregistrement est disponible dans l'ouvrage de Dariosecq et al. [38] et sur le site internet <http://www.hiv-druginteractions.org>.

Effet des IP sur d'autres médicaments

- L'association d'IP avec des médicaments métabolisés par le CYP3A doit être prudente du fait de l'effet inhibiteur puissant du ritonavir ; l'association avec des médicaments à marge thérapeutique étroite doit être évitée [39] :

- les IP sont contre-indiqués avec le cisapride, l'astémizole, le pimozide, compte tenu du risque de torsades de pointes, et avec tous les dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ergotisme) ;

- la prise de sildénafil (Viagra®) en association avec un traitement antirétroviral comprenant un IP/r doit être très prudente ; en présence de ritonavir, la posologie à ne pas dépasser est de 25 mg toutes les 48 heures ;

– les interactions avec les médicaments utilisés dans la prise en charge des infections opportunistes (rifabutine, antinéoplasiques...) sont discutées dans le chapitre correspondant (*voir* Chapitre 15) ;

– le ritonavir augmente les concentrations de fluticasone (corticoïde) administrée par voie inhalée, exposant le patient traité au long cours à la survenue d'un syndrome de Cushing.

• Les IP sont contre-indiqués avec les statines métabolisées par le CYP3A4 (simvastatine, atorvastatine), compte tenu du risque augmenté de rhabdomyolyse. En revanche, l'association est possible avec la pravastatine ou la fluvastatine. Des données récentes suggèrent que le lopinavir/r inhibe les transporteurs impliqués dans l'élimination de certaines statines non métabolisées telles que la rosuvastatine, puisqu'il en augmente les concentrations [40] ; la co-administration doit être débutée à la dose la plus faible de rosuvastatine (*voir* Chapitre 7).

• Les associations d'IP avec certains antipaludéens, tels que la quinine et l'halofantrine, qui sont des substrats du CYP3A, sont à éviter [41]. La prescription de quinine chez ces patients sera réalisée sous surveillance de l'ECG (B3) si elle ne peut être évitée. Bien que la méfloquine soit métabolisée par le CYP3A, il ne semble pas y avoir d'interaction cliniquement significative avec le ritonavir [42]. Certains IP/r (en particulier, lopinavir, atazanavir, darunavir et tipranavir) peuvent diminuer les concentrations d'atovaquone associée ; les conséquences cliniques de cette interaction ne sont pas connues. La doxycycline serait une alternative en raison de sa demi-vie d'élimination plus courte et de son absence théorique d'interactions médicamenteuses.

Le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus ou de la ciclosporine sera renforcé chez les patients transplantés infectés par le VIH. Associé à un IP/r, la posologie de tacrolimus peut être très faible (0,5 mg 1 fois par semaine).

• L'effet inducteur de certains IP diminue les concentrations d'éthinylœstradiol (risque d'effet contraceptif diminué avec les pilules faiblement dosées et de diminution d'efficacité du THS) (*voir* Chapitre 6) et de la méthadone (risque de syndrome de sevrage). Des cas de modification de l'INR lors de l'association d'anticoagulants oraux avec les IP/r ont été rapportés ; un suivi renforcé de l'INR lors de la mise sous traitement antirétroviral est conseillé.

• L'absorption de l'atazanavir et de certains IP tels que l'indinavir ou le fosamprénavir en présence d'anti-acide est diminuée chez certains patients. L'association d'atazanavir et d'inhibiteur de la pompe à protons n'est pas recommandée ; d'une façon générale, la prise d'IP/r et d'anti-H₂ ou de gel d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium doit être décalée dans le temps (B2b). À l'inverse, les inhibiteurs de la pompe à protons augmentent les concentrations de raltégravir ; il est conseillé d'administrer à distance raltégravir et médicaments anti-acides.

Effet de certains médicaments sur les antirétroviraux

L'administration de rifampicine est contre-indiquée avec les IP (*voir* Chapitre 15). Les associations avec la rifabutine ou les anti-épileptiques justifient un suivi thérapeutique pharmacologique. La rifampicine diminue de façon importante les concentrations de raltégravir (–40 p. 100) et de maraviroc (–70 p. 100). Un doublement de la posologie de ces antirétroviraux est recommandé lors de l'association à la rifampicine, s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique. L'efficacité et la tolérance de telles associations n'ont pas été évaluées.

Interactions des antirétroviraux avec les molécules antinéoplasiques

Les interactions sont détaillées dans le tableau 16-I du chapitre 16.

Rappelons que certaines plantes ou constituants alimentaires peuvent modifier les concentrations de certains antirétroviraux (le millepertuis, inducteur, entraîne une diminution des concentrations de certains antirétroviraux).

INDICATIONS DES DOSAGES PLASMATIQUES D'ANTIRÉTROVIRAUX

Le suivi thérapeutique pharmacologique (*therapeutic drug monitoring* ou TDM des Anglo-Saxons) ou « dosage plasmatique des médicaments » a été proposé pour adapter la posologie des médicaments pour lesquels la relation concentration/effet (thérapeutique ou toxique) est meilleure que la relation dose/effet. En effet, la variabilité des concentrations obtenues pour une même posologie expose au risque d'activité sous-optimale et d'effets indésirables. Un certain nombre d'arguments plaide en faveur d'une utilisation du suivi thérapeutique pharmacologique pour individualiser et optimiser la posologie de certains antirétroviraux. Le rationnel en a été développé dans des revues générales récentes [43, 44].

Les dosages sont, à l'heure actuelle, indiqués pour les INNTI et les IP, dans certaines situations [45, 46]. Toute adaptation posologique doit être évaluée par un contrôle des concentrations 15 jours à 1 mois plus tard, et par un suivi virologique rapproché en cas de diminution de dose. Le dosage, en dehors d'essais cliniques, du raltégravir et du maraviroc n'est pas à ce jour recommandé, en l'absence de marge thérapeutique définie. Mieux comprendre les relations concentrations/efficacité et/ou toxicité doit rester un objectif de recherche, en particulier pour les nouveaux antirétroviraux.

Indications

Suivi d'un nouveau traitement

La réalisation d'un dosage précoce (entre J15 et M1) est recommandée (BIII) dans un certain nombre de situations dans l'objectif d'adapter la posologie pour optimiser la réponse virologique et diminuer la toxicité :

- 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 le patient atteint 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 (*voir* Chapitre 13) ;
- 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 (*voir aussi* Chapitre 8) ;
- en cas de malabsorption ;
- en cas d'insuffisance rénale, de dialyse rénale.

Échecs

La réalisation de dosages est recommandée en cas d'échec virologique précoce lorsque la réduction de la charge virale est insuffisante (interactions, variabilité, observance...) ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une charge virale indétectable (AIII). Si la concentration est basse, les raisons d'un défaut d'adhésion doivent être recherchées ; en leur absence, une augmentation rapide de la posologie de l'IP, à ce stade, pourrait permettre de renforcer l'efficacité antivirale sans changer le traitement par le biais d'une augmentation de la concentration plasmatique (*voir* Chapitre 5). La validité de cette stratégie reste, cependant, à démontrer.

Toxicité

La réalisation d'un dosage est préconisée devant une toxicité dose-dépendante (par exemple, troubles neuropsychiques et efavirenz, cytolyse hépatique et IP) (BII). On ne sait

pas si des concentrations élevées sont susceptibles d'augmenter la fréquence des complications métaboliques à long terme [47]. Toutefois, les risques de diminution d'activité antivirale après une réduction de dose doivent être évalués.

Réalisation des prélèvements

La mesure de la concentration résiduelle (par extension appelée C_{\min}) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter.

Le prélèvement sanguin sera effectué le matin avant la prise, en respectant les horaires par rapport à l'intervalle habituel entre deux prises. Un prélèvement au moment du « pic » de concentration (voisin de la C_{\max}) pourra être effectué en plus de la C_{\min} , lors de difficultés de diagnostic entre malabsorption et problème d'adhésion. Un dosage non programmé pour contrôler l'adhésion peut être réalisé, avec l'accord du patient, au moment de la consultation, quel que soit l'horaire de la dernière prise. La posologie des médicaments antirétroviraux, l'heure et la date de la dernière prise et l'heure et la date du prélèvement doivent obligatoirement accompagner le prélèvement pour assurer la meilleure interprétation. L'interprétation sera fonction de la demi-vie de la molécule et de l'heure de la dernière prise.

En début de traitement, les prélèvements doivent être réalisés à l'état d'équilibre, entre J15 et M1 pour les IP et l'efavirenz et à M1 pour la névirapine. Lorsque la posologie d'un antirétroviral a été augmentée ou diminuée, selon les résultats de dosages plasmatiques, une mesure des concentrations à la posologie adaptée doit être effectuée pour en contrôler la validité 15 jours à un mois plus tard.

Dosage et contrôle de qualité

Le délai de rendu des résultats doit être compatible avec une adaptation des posologies à la consultation suivante (un délai maximal de rendu de 15 jours est recommandé).

Les dosages des INNTI et IP sont réalisés dans le plasma (ou à défaut dans le sérum) par des techniques chromatographiques (chromatographie liquide haute performance, CLHP) et sont codifiés B120 à la nomenclature des actes de biologie pris en charge par les caisses d'assurance maladie.

La mise au point et la validation d'une technique de dosage nécessite deux prérequis indispensables :

- la fourniture de principe actif pur par les industriels. Ces produits sont fournis à titre gracieux sous formes chimiques diverses (« base » ou « sel »), pouvant d'ailleurs varier d'un lot à l'autre ;
- la participation à un contrôle de qualité externe.

Le dosage intracellulaire des métabolites phosphorylés des INTI est disponible dans un laboratoire à visée de recherche [48]. L'intérêt clinique de ces dosages n'est pas aujourd'hui démontré.

Limites et conditions d'interprétation

Deux études réalisées chez des patients en succès thérapeutique ont montré que la variabilité intra-individuelle des concentrations des IP était importante [49, 50]. Il faut également rappeler que la fluctuation des concentrations en cas d'oubli ou de décalage de prises sera d'autant plus importante que la demi-vie du médicament est courte par rapport à l'intervalle de temps entre deux prises. Ces résultats ne remettent pas en cause l'intérêt de la mesure des concentrations dans les situations précédemment citées, mais relativisent leur intérêt chez les patients dont la charge virale est indétectable.

Le tableau 11-V résume les zones de concentrations efficaces généralement admises pour des patients infectés par une souche de virus sauvage. Ces concentrations ont été déterminées à partir des concentrations mesurées dans les essais cliniques aux posologies

Tableau 11-V Zones de concentrations plasmatiques résiduelles des INNTI et des IP, habituellement efficaces sur virus sensible et bien tolérées

Médicament	Concentrations plasmatiques résiduelles cibles (ng/ml)
Amprénavir	800-3 000
Atazanavir	200-1 000
Indinavir	150-800
Lopinavir/r	3 000-8 000 (concentration lopinavir)
Saquinavir	200-4 000
Efavirenz	1 000-4 000
Névirapine	4 000-8 000

recommandées [25, 26, 51, 52]. Pour les antirétroviraux dont l'utilisation est recommandée chez les patients en échec, il est difficile de proposer une « marge thérapeutique ». Ainsi, pour le tipranavir (associé au ritonavir), la concentration résiduelle moyenne mesurée chez des patients recevant la posologie de 500/200 mg 2 fois par jour est d'environ 25 µg/ml (41 µM) ; les concentrations résiduelles de darunavir associé au ritonavir à la posologie de 600/100 mg 2 fois par jour sont comprises entre 1 200 et 7 000 ng/ml [53].

L'interprétation des dosages plasmatiques, en particulier dans les situations difficiles, sera idéalement réalisée au cours d'une réunion pluridisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues. Toute modification de traitement ou de posologie sera expliquée au patient et à son médecin référent.

Points forts (niveau de preuve I)

- Les inhibiteurs de protéase sont potentialisés par une faible dose de ritonavir (IP/r), ce qui permet d'en améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques et d'obtenir des concentrations résiduelles très supérieures aux CI_{90} des virus sensibles.
- L'association d'un IP avec des médicaments métabolisés par le CYP3A et à marge thérapeutique étroite doit être évitée.
- Seules certaines statines peuvent être associées aux IP ; la simvastatine et l'atorvastatine sont contre-indiquées.
- L'effet inducteur des IP/r diminue les concentrations de méthadone.
- L'absence d'interaction majeure du raltégravir avec les autres antirétroviraux est à souligner.

Le groupe d'experts recommande :

- de réaliser un génotypage HLA-B57*01 avant la prescription d'abacavir (A1) ;
- de mesurer les concentrations résiduelles plasmatiques des IP et/ou des INNTI dans les situations suivantes : échec (A1), interactions médicamenteuses (A11), insuffisance hépatique ou co-infection par le VHC ou le VHB (A11), enfant (A11) et femme enceinte dans certaines situations (B111). L'interprétation des dosages plasmatiques doit se faire dans le cadre d'une réunion pluridisciplinaire associant au moins clinicien, virologue et pharmacologue ;
- de contrôler l'effet des adaptations posologiques sur les concentrations plasmatiques des antirétroviraux et sur la charge virale (A) ;

- pour les nouvelles associations thérapeutiques, de développer l'évaluation des paramètres pharmacologiques (en particulier dans les réservoirs), l'efficacité et la tolérance dans les essais cliniques ;
- d'utiliser le ténofovir avec prudence en cas d'insuffisance rénale, en particulier s'il est associé à un IP/r (AI) ;
- d'utiliser avec prudence le maraviroc en association à des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (AI).

BIBLIOGRAPHIE

(Les informations issues des résumés des caractéristiques du produit [RCP] des médicaments ne sont pas référencées.)

1. MORSE GD, CATANZARO LM, ACOSTA EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 protease inhibitors : use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6 : 215-225.
2. MARCELIN AG, LAMOTTE C, DELAUGERRE C et al. 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.
3. ROSENBAACH KA, ALLISON R, NADLER JP. Daily dosing of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 686-692.
4. TABURET AM, PACI-BONAVENTURE S, PEYTAVIN G et al. Once-daily administration of antiretrovirals : pharmacokinetics of emerging therapies. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42 : 1179-1191.
5. SOLAS C, LAFEUILLE A, HALFON P et al. Discrepancies between protease inhibitor concentrations and viral load in reservoirs and sanctuary sites in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47 : 238-243.
6. LETENDRE S, MARQUIE-BECK J, CAPPARELLI E et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*, 2008, 65 : 65-70.
7. COMTÉ L, VRIJENS B, TOUSSET E et al. Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2007, 34 : 549-558.
8. MIZUTANI T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev*, 2003, 35 : 99-106.
9. MINERS JO, MCKINNON RA, MACKENZIE PI. Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases and their functional significance. *Toxicology*, 2002, 181-182 : 453-456.
10. FELLAY J, MARZOLINI C, MEADE ER et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1 infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1 : a pharmacogenetic study. *Lancet*, 2002, 359 : 30-36.
11. HAAS DW, WU H, LI H et al. *MDR1* gene polymorphism and phase 1 viral decay during HIV-1 infection. *J AIDS*, 2003, 34 : 295-298.
12. VERSTUYFT C, MARCELLIN F, MORAND-JOUBERT L et al. Absence of association between *MDR1* genetic polymorphisms, indinavir pharmacokinetics and response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2005, 19 : 2127-2731.
13. HAAS DW, RIBAUDO HJ, KIM RB et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects : an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*, 2004, 18 : 2391-2400.
14. RIBAUDO HJ, HAAS DW, TIERNEY C et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation : an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 : 401-407.
15. ROTGER M, TAFFE P, BLEIBER G et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis*, 2005, 192 : 1381-1386.
16. CORREL T, KLIBANOV OM. Integrase inhibitors : a new treatment option for patients with human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*, 2008, 28 : 90-101.
17. MARTIN AM, NOLAN D, GAUDIERI S et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 : 4180-4185.

18. MALLAL S, PHILLIPS E, CAROSI G et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008, *358* : 568-579.
19. MARTIN AM, NOLAN D, JAMES I et al Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS*, 2005, *19* : 97-99.
20. MIROCHNICK M, CAPPARELLI E. Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. *Clin Pharmacokinet*, 2004, *43* : 1071-1087.
21. GOICOECHEA M, LIU S, BEST B et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis*, 2008, *197* : 102-108.
22. McCABE SM, MA Q, SLUSH JC et al. Antiretroviral therapy : pharmacokinetic considerations in patients with renal or hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet*, 2008, *47* : 153-172.
23. WYLES DL, GERBER JG. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clin Infect Dis*, 2005, *40* : 174-181.
24. DRESSER GK, SPENCE JD, BAILEY DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 inhibition. *Clin Pharmacokinet*, 2000, *38* : 41-57.
25. BOFFITO M, ACOSTA E, BURGER D et al. Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions involving antiretroviral drugs. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 469-477.
26. BOFFITO M, ACOSTA E, BURGER D et al. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 375-392.
27. KAUL S, BASSI K, DAMLE B et al. Pharmacokinetic (PK) evaluation of the combination of atazanavir (ATV), enteric coated didanosine (ddl-EC), and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for a once-daily antiretroviral regimen. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 14-17, 2003, Chicago.
28. RAY A, OLSON L, FRIDLAND A. Role of purine nucleoside phosphorylase in drug interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir or tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, *48* : 1089-1095.
29. LEON A, MALLOLAS J, MARTINEZ E et al. High rate of virological failure in maintenance antiretroviral therapy with didanosine and tenofovir. *AIDS*, 2005, *19* : 1695-1697.
30. MAITLAND D, MOYLE G, HAND J et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz : 12-week results from a randomized trial. *AIDS*, 2005, *19* : 1183-1188.
31. BARREIRO P, SORIANO V. Suboptimal CD4 gains in HIV-infected patients receiving didanosine plus tenofovir. *J Antimicrob Chemother*, 2006, *57* : 806-809.
32. TABURET AM, PIKETTY C, CHAZALLON C et al. Interactions between atazanavir/ritonavir and tenofovir in heavily pretreated HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, *48* : 2091-2096.
33. SCHÖLLER-GYÜRE M, KAKUDA TN, SEKAR V et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and TMC125 alone and coadministered in HIV-negative volunteers. *Antivir Ther*, 2007, *12* : 789-796.
34. BACK D, SEKAR V, HOETELMANS RM. Darunavir : pharmacokinetics and drug interactions. *Antivir Ther*, 2008, *13* : 1-13.
35. SCHÖLLER-GYÜRE M, KAKUDA TN, SEKAR V et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and TMC125 alone and coadministered in HIV-negative volunteers. *Antivir Ther*, 2007, *12* : 789-796.
36. BOFFITO M, MAITLAND D, SAMARASINGHE Y et al. The pharmacokinetics of HIV protease inhibitor combinations. *Curr Opin Infect Dis*, 2005, *18* : 1-7.
37. TEMESGEN Z, FEINBERG J. Tipranavir : a new option for the treatment of drug-resistant HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2007, *45* : 761-769.
38. DARIOSECQ JM, TABURET AM, GIRARD PM. Infection VIH. *Mémento thérapeutique*, Paris, Doin, 2005.
39. FICHTENBAUM CJ, GERBER JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet*, 2002, *41* : 1195-1211.
40. KISER JJ, GERBER JG, PREDHOMME JA et al. Interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J AIDS*, 2008, *47* : 570-578.
41. KHOO S, BACK D, WINSTANLEY P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS*, 2005, *19* : 995-1005.
42. KHALIQ Y, GALLICANO K, TISDALE C et al. Pharmacokinetic interaction between mefloquine and ritonavir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, *51* : 591-600.
43. AARNOUTSE RE, SCHAPIRO JM, BOUCHER CAB et al. Therapeutic drug monitoring : an aid to optimizing response to antiretroviral drugs ? *Drugs*, 2003, *63* : 741-753.
44. KAPPELHOFF BS, CROMMENTUYN KM, DE MAAT MM et al. Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet*, 2004, *43* : 845-853.
45. BACK D, GATTI G, FLETCHER C et al. Therapeutic drug monitoring in HIV-infection : current status and future directions. *AIDS*, 2002, *16* : S5-S37.

46. BOFFITO M, ACOSTA E, BURGER D et al. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2005, *10*: 375-392.
47. GUTIEREZ F, PADILLA S, NAVARRO A et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimen. *J AIDS*, 2003, *33*: 594-600.
48. BECHER F, LANDMAN R, MBOUP S et al. Monitoring of didanosine and stavudine intracellular triphosphorylated anabolite concentrations in HIV-infected patients. *AIDS*, 2004, *18*: 181-187.
49. GOUJARD C, LEGRAND M, PANHARD X et al. High variability of indinavir and nelfinavir pharmacokinetics in HIV-infected patients with a sustained virological response on highly active antiretroviral therapy. *Clin Pharmacokinet*, 2005, *44*: 1267-1278.
50. NETTLES RE, KIEFFER TL, PARSONS T et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis*, 2006, *42*: 1189-1196.
51. GONZALEZ DE REQUENA D, BONORA S, GARAZZINO S et al. Nevirapine plasma exposure affects both durability of viral suppression and selection of nevirapine primary resistance mutations in a clinical setting. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, *49*: 3966-3969.
52. MARZOLINI C, TELENTI A, DECOSTERD LA et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2001, *15*: 71-75.
53. RITTWEGER M, ARASTÉH K. Clinical pharmacokinetics of darunavir. *Clin Pharmacokinet*, 2007, *46*: 739-756.