

Mis à jour du 13/05/2020

Recommandations pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique du lopinavir/r et de l'hydroxychloroquine chez les patients traités pour une infection à SARS-CoV-2 (COVID-19)

Validé par le **Groupe Pharmacologie - AC43 de l'ANRS et le groupe STP-PT (SFPT)**

Ce document sera mis à jour régulièrement en fonction des données disponibles de la littérature et de l'évolution de la prise en charge thérapeutique.

Discussion sur les modalités de suivi et de prise en charge pharmacologique des patients infectés par le SARS-CoV-2 traités par lopinavir/ritonavir et/ou hydroxychloroquine hors protocole de recherche clinique. Les traitements nécessitent la réalisation d'un Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) précoce, avant l'atteinte de l'état d'équilibre, chez des patients fragiles, notamment de réanimation et polymédiqués.

Nous proposons les modalités suivantes pour la mise en place du STP pour ces deux molécules selon le contexte.

1. STP Lopinavir/ritonavir

Proposition de STP du lopinavir pour les patients hospitalisés **en réanimation dans le cadre de la prise en charge d'une infection à SARS-CoV-2**, non inclus dans le protocole DisCoVeRy (suivi pharmacologique spécifique).

Le traitement est donné pour 14 jours à la posologie initiale de **400/100 mg BID**.

Fréquence et modalités proposées pour le STP du lopinavir/ritonavir :

Jour après initiation	J3 (=fin J2)	J5	J8	Jx post-réa en ambulatoire ou J11 réa
Temps de prélèvement	H4 ^a , H12 ^b	H12	H12	H12

^a 4h après la dernière prise (C_{max}=pic) ; ^b 10-12h après la dernière prise (C_{min}=résiduel)

Les données préliminaires des 1^{ers} centres ayant effectués des dosages rapportent des **concentrations résiduelles (C_{min}) de lopinavir très élevées**, bien au-dessus des valeurs habituellement observées à cette posologie (1000-8000 ng/ml) dans l'infection par le VIH. Une étude récente sur 12 patients COVID-19 rapporte que la concentration libre est aussi augmentée d'un facteur 2 à 3 (Gregoire et al, JAC. 2020), la fraction libre restant par ailleurs égale de l'ordre de 1%. Cependant, cette concentration libre « active » reste très inférieure aux valeurs indicatrices de CE50 de l'ordre de 26.6 µM soit environ 16.7 µg/mL, récemment rapportée pour SARS-CoV-2 (Choy et al, Antiv Res. 2020).

Les **adaptations de posologie ne sont donc à conseiller qu'en cas d'intolérance clinique ou biologique majeure** afin de poursuivre le traitement et sont :

- 200 mg BID idéalement si comprimés par voie orale ou solution buvable par sonde naso-gastrique.
- Une alternative possible est d'administrer 400 mg QD, en particulier lors de l'utilisation de comprimés écrasés et administrés via SNG.

Proposition de conclusion en cas de Cmax et Cmin élevées :

« Concentration résiduelle/maximale élevée, supérieure aux valeurs habituellement attendues à cette posologie (1000-8000 ng/mL en résiduel ; 7000-11000 ng/mL au pic). En l'absence de valeur cible d'efficacité définie pour l'infection à SARS-CoV-2, une adaptation de posologie ne doit être envisagée qu'en cas d'intolérance clinique ou biologique majeure. A discuter au cas par cas. »

Attention !! aux patients traités concomitamment par Lopinavir/r et Hydroxychloroquine : risque d'interaction pharmacocinétique (augmentation de l'exposition de l'hydroxychloroquine) et pharmacodynamique (allongement du QT). En cas de prescription concomitante, les dosages de lopinavir et hydroxychloroquine peuvent être réalisés **sur un même prélèvement selon les mêmes modalités.**

2. STP Hydroxychloroquine

Proposition de STP restreinte aux patients répondant **aux critères de prescription de l'hydroxychloroquine dans le cadre de la prise en charge d'une infection à SARS-CoV-2** et non inclus dans un protocole de recherche clinique.

L'étude de Yao et al, rapporte une **CE50 de 0,72 µM soit 0,24 µg/mL** (Yao et al, CID 2020). Au décours de leur modèle PB/PK et des simulations réalisées, ils proposent une dose de charge de 400mg BID à J1, suivi de 200 mg BID de J2 à J5. A ces posologies, les simulations montrent des concentrations plasmatiques apparemment faibles de **l'ordre de 0,1 µg/mL** mais qui pourraient néanmoins permettre une exposition pulmonaire importante avec des **quotients inhibiteurs tissulaires libres très élevés de l'ordre de 85** dès J5 après le début du traitement.

L'interprétation peut se baser sur la **valeur de CE50** mais, **aucune cible n'est clairement définie au niveau plasmatique** compte tenu de l'importante diffusion pulmonaire. Enfin, les données préliminaires des 1^{ers} centres ayant effectués des dosages rapportent des concentrations résiduelles (Cmin) assez faibles, souvent inférieures à 0,1 µg/ml.

A ce jour, les arguments sont donc en faveur de :

- l'indication d'une **dose de charge à J1**, suivi d'une dose de maintenance au choix du clinicien en fonction des données actuelles (BID, QD ou Tid). Le dose de charge peut être augmentée en cas d'administration par sonde naso-gastrique compte tenu d'une biodisponibilité diminuée.
- la **réalisation d'un STP précoce à H48 (fin du J2/début J3) en résiduel** (Cmin avant la prise suivante) pour vérifier l'obtention des Cmin cibles définies ci-dessous (table 1)

Attention : pour le dosage plasmatique, il est nécessaire de **centrifuger l'échantillon le plus rapidement possible et au maximum dans les 3 heures** suivant le prélèvement, afin d'éviter les risques d'hémolyse pouvant majorer la concentration.

- proposer une **adaptation de posologie** de la dose de maintenance en fonction des **résultats du STP et du profil de sécurité clinique et biologique.**
- **de contrôler régulièrement les concentrations** au cours du traitement étant donné que **l'état d'équilibre n'est pas atteint** et ce afin de s'assurer de ne **pas dépasser un seuil de Cmin considéré comme potentiellement toxique** (table 1).

Dosage à H48 (fin J2), J4, J6-8 et J10 en résiduel			
Concentrations résiduelles (Cmin) plasmatisques		Concentrations résiduelles (Cmin) sang total	
Cible minimum	Seuil toxique	Cible minimum	Seuil toxique
> 0,1 µg/mL	> 1 µg/mL	> 0,3 µg/mL	> 2,5 µg/mL

Table 1 : Modalités du STP de l'hydroxychloroquine et Cmin cibles en fonction de la matrice utilisée pour le dosage (Plasma ou Sang total)

Références

Yao X et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020 Mar 9[Online ahead of print]

Choy et al. Remdesivir, Lopinavir, Emetine, and Homoharringtonine Inhibit SARS-CoV-2 Replication in Vitro. Online ahead of print. Antiviral Res 2020.

Grégoire M, Le Turnier P, Gaborit BJ et al., Lopinavir pharmacokinetics in COVID-19 patients. Online ahead of print. JAC 2020.

Coordination : Caroline Solas et Gilles Peytavin (AC43 - ANRS) & Romain Guilhaumou (STP-PT - SFPT)
Stéphane Bouchet, Zoubir Djerada, Damien Montange, Marie-Claude Gagnieu, Peggy Gandia, Rodolphe Garraffo, Elodie Gautier, Matthieu Grégoire, Benjamin Hennart, Florian Lemaitre, Patrice Muret, Nicolas Venisse, Noel Zhar.