

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- ANRS**

Marie-Claude Gagnieu, Rodolphe Garraffo, Matthieu Grégoire, Florian Lemaitre, Patrice Muret, Gilles Peytavin, Caroline Solas, Nicolas Venisse.

Romain Guilhaumou (invité, président groupe STP-PT de la SFPT)

Discussion sur les modalités de suivi et prise en charge pharmacologique des patients infectés par le SARS-CoV-2 traités par lopinavir/ritonavir et/ou hydroxychloroquine. 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 selon le protocole ci-après, des modalités pour la mise en place du STP pour ces deux molécules selon le contexte.

1. STP Lopinavir/ritonavir

Protocole proposé pour le STP des patients hospitalisés **en réanimation**, 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	J5	J8	Jxpost-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).

Il n'existe que des valeurs indicatrices de CE50 de l'ordre de 8,5 µM soit environ 5,3 µg/mL sur MERS-COV (Sheahan et al, Natur Comm 2020). Les **adaptations de posologie ne sont à conseiller qu'en cas d'intolérance majeure** afin de poursuivre le traitement et sont :

- 200 mg BID idéalement si comprimés par voie orale ou solution buvable par SNG.
- Une alternative possible en cas d'utilisation de comprimés écrasés et administré via SNG est d'administrer 400 mg QD

Proposition de conclusion en cas de C_{max} et C_{min} 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 SRAS-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).

2. STP Hydroxychloroquine

Proposition de dosage chez les patients **ambulatoires et de réanimation**

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 400 mg 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 80.

Un STP est à proposer avec dosage à effectuer **en résiduel**, et ce d'autant plus si les comprimés d'hydroxychloroquine doivent être écrasés pour les mettre dans la SNG.

La fréquence des dosages peut être identique à celle du lopinavir en cas de co-administration et si pas de lopinavir, essayer d'effectuer un suivi régulier, en fonction des capacités du service, de l'évolution clinique et de la durée du traitement avec **un 1^{er} dosage précoce entre J2 et J4. Un suivi peut être proposé 2x/semaine chez les patients hospitalisés.**

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. Interpréter par rapport aux valeurs attendues **selon le schéma d'administration et l'utilisation d'une dose de charge.**

Avec une posologie de 200 mg x3/j, les concentrations plasmatiques attendues à l'état d'équilibre (>15 jours de traitement) varient de 0.2-0.8 µg/ml. Donc, on s'attend à des concentrations plus faibles en période précoce. Une valeur seuil de 0.1 µg/ml doit être *a minima* obtenue.

Proposition de conclusion si Cmin précoce faible (à l'appréciation de chacun):

« Concentration à Jx inférieure aux valeurs habituellement observées à la posologie administrée, en lien avec un état d'équilibre pharmacocinétique non atteint (>15j après initiation du traitement). A confronter au contexte clinique. Un nouveau contrôle de la concentration est indiqué. »

Références

1. 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]
2. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020; 11: 222.