

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 26 octobre 2023

Par

FROMAGE Yeleen

Evaluation pharmacocinétique in silico de la pardonnance pour la doravirine et la rilpivirine

Thèse dirigée par le Pr. Jean-Baptiste WOILLARD

Examineurs :

Pr. Franck SAINT-MARCOUX, PU-PH, service de Pharmacologie – Toxicologie – Pharmacovigilance du CHU de Limoges, Université de Limoges

Pr. Sylvie ROGEZ, PU-PH, service de Bactériologie – Virologie – Hygiène du CHU de Limoges, Université de Limoges

Pr. Jean-Baptiste WOILLARD, PU-PH, service de Pharmacologie – Toxicologie – Pharmacovigilance du CHU de Limoges, Université de Limoges

Dr. Minh LÊ, MCU-PH, service de Pharmacologie – Toxicologie du CHU AP-HP Bichat – Claude Bernard, Université de Paris Cité



Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 26 octobre 2023

Par FROMAGE Yeleen

Evaluation pharmacocinétique in silico de la pardonance pour la doravirine et la rilpivirine

Thèse dirigée par le Pr Jean-Baptiste WOILLARD

Examineurs :

Pr. Franck SAINT-MARCOUX, PU-PH, service de Pharmacologie – Toxicologie – Pharmacovigilance du CHU de Limoges, Université de Limoges

Pr. Sylvie ROGEZ, PU-PH, service de Bactériologie – Virologie – Hygiène du CHU de Limoges, Université de Limoges

Pr. Jean-Baptiste WOILLARD, PU-PH, service de Pharmacologie – Toxicologie – Pharmacovigilance du CHU de Limoges, Université de Limoges

Dr. Minh LÊ, MCU-PH, service de Pharmacologie – Toxicologie du CHU AP-HP Bichat – Claude Bernard, Université de Paris Cité



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST JérémY Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Assistant Hospitalo-Universitaire

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

Mme KENE MALAHA Angéladine	Épidémiologie, statistique, santé publique
M. NASSER Mohamad	Pharmacognosie, botanique et mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Au **Professeur Franck Saint-Marcoux**, pour l'honneur d'avoir accepté d'être le président de ce jury de thèse. Merci pour le temps et l'écoute dont vous me faites cadeau depuis ma 2^{ème} année de pharmacie, pour vos précieux conseils que j'essaye d'appliquer et pour votre humour (dont je suis plus souvent victime que spectateur d'ailleurs),

Au **Professeur Jean-Baptiste Woillard**, pour le plaisir que j'ai à travailler avec toi depuis mon stage d'externat. Un gigantesque merci pour ta très grande disponibilité au quotidien, pour tout ce que tu m'as déjà appris et ce que tu vas continuer à m'apprendre dans les années à venir !

Au **Professeur Sylvie Rogez**, je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Je garde un précieux souvenir de votre engagement durant ma préparation au concours de l'internat ainsi que durant mon passage au 3^{ème} étage lors des stages d'externat,

Au **Docteur Minh Lê**, pour avoir accepté de juger ce travail. Un grand merci pour vos corrections et vos apports sur les différents projets que j'ai pu soumettre à votre regard. Au plaisir de retravailler avec vous sur les antirétroviraux, ou autre !

Plus généralement, je souhaite chaleureusement remercier **toute l'équipe du Laboratoire de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance** du CHU de Limoges :

Au **Professeur Pierre Marquet**, de m'avoir accordé l'opportunité de découvrir le monde de la pharmacologie et de me laisser l'occasion de m'y épanouir,

Au **Professeur Nicolas Picard**, pour votre accueil et les échanges fructueux qui ont enrichis ma réflexion,

Au **Docteur Souleiman El Balkhi**, de répondre à mes questions toujours avec le sourire et un bon mot, j'attends toujours le fameux qualificatif me concernant....

Au **Docteur Marc Labriffe**, pour ta gentillesse permanente, ta porte à jamais ouverte, ces discussions toujours intelligentes à l'internat, ne change rien ! (sauf tes millieux au baby-foot...),

Au **Docteur Caroline Monchaud**, que dire Docteur Monchaud...j'avais commencé par rédiger un petit quelque chose, mais c'était plus long que cette thèse ! Merci pour tes conseils sur la pharmaco mais pas que, ton écoute, ton humour...pour tout quoi (je me permets le tutoiement vous me pardonnerez ?),

Au **Docteur Sylvain Couderc**, pour ton soutien tout du long de mon passage au Laboratoire, A mes anciens internes, mes anciens et présents co-internes, mes futurs et présents chefs, je ne sais plus comment vous appeler à force, les **Docteurs Alexandre Destere et Pauline Griffeuille**, merci d'avoir accueilli le petit ignare que j'étais et d'avoir partagé votre savoir, votre bonne humeur (vos soirées) avec moi, un jour je serai comme vous, ô mes modèles,

A **ChatGPT**, merci d'exister, dommage de ségréger peuple Premium et bas peuple,

A **Dorian**, il n'y a pas un monde où je suis là demain, promis un jour je finirai bien par te rendre la pareille, dussé-je te poursuivre encore 50 ans. Le jour où nos chemins se sépareront je verserai ma petite larme,

A **Hamza**, découverte beaucoup trop récente à mon goût, pour rester dans le thème je pleure de ne pas avoir su profiter de tes talents plus tôt, tu es devenu l'épaule sur laquelle je me repose...

A **Arnaud**, merci pour tes traits d'esprit, tant de subtilité me ravit les papilles, c'est fin ça se mange sans fin, reste comme ça à tout jamais,

A **Naima**, merci pour ta bonne humeur au quotidien et la pédagogie dont tu fais preuve,

A **Sylvain**, j'y crois encore, un jour on y arrivera j'en suis sûr ! Comment ça je fais de l'auto-persuasion ? Plus sérieusement, un grand merci, j'ai beaucoup appris et je continue d'apprendre, tu es passionné et tu transmets à merveille ta passion,

A **tous les techniciens du Labo**, merci beaucoup pour votre patience, vos enseignements, votre humour, travailler avec vous est un régal, j'espère que vous pouvez dire la réciproque ! Mention spéciale à **William et Julien**, l'un me manque déjà et l'autre va me manquer terriblement, je passerai quelques nuits avec vous afin de combler ce vide, et pour une fois ça sera professionnel,

A **Najwa**, merci d'avoir participé avec autant d'entrain à ce travail, je te souhaite le meilleur pour la suite de ton parcours,

Arrive maintenant l'équipe du jacuzzi, comprenez qui pourra. Un peu de galanterie ne fait pas de mal, à **Clotilde**, pour ces souvenirs merveilleux partagés à l'occasion d'un semestre burlesque et à Professor **Elodie** pour cet accueil royal d'un jeune interne perdu. A **Valentin**, pour nos discussions hétéroclites qui me font systématiquement réfléchir, de l'influence du genjutsu sur les Uchiwa au bon emploi de la Tazociline, en passant par la meilleure partie d'une pièce de bœuf. A **Paul et Kevin** (tu es officiellement rentré dans la team jacuz Kevin, mes félicitations), pour votre bonne humeur permanente et pour être toujours là quand il faut, restez à jamais avec un grain de folie pour trois grains de sagesse comme dirait ma grand-mère. Au **Docteur Lechanz**, mon premier est un joueur tactique, mon deuxième est l'image même de la gentillesse et mon dernier est quelqu'un avec lequel je n'ai jamais pu descendre Cotch toutes carves dehors avec le **Docteur Pedeboscq**, qui suis-je...A **Bertille**, il me faut plus de temps pour parfaire ma plume et ma pensée, je reviendrai donc à votre cas ultérieurement chère Consœur,

A un inclassable, un touche à tout, un être quasi-parfait, proche du divin, merci **Adrien**, pour nos conversations philosophiques sur le sens de notre vie, sur l'ouverture scandinave, notre avenir (les mauvaises langues diront précaire mais ce sont des jaloux), au plaisir de te revoir en Suisse, Nice, où que tu sois dans le fond,

A vous, l'élite Bordelaise, le Gratin du Gratin, **Léa, Alizée, Charles** pour ces moments fous, ces restos, ces soirées, ces franches rigolades en somme comme disent les jeunes. Vous avez été mon ancre girondine, vous m'avez aidé à fendre les flots tel le Titanic de la grande époque lors d'un semestre haut en couleurs. Pouvant filer la métaphore de nos déboires financiers et quasi-judiciaires longtemps, je décide d'arrêter ici, mais sachez que ma (notre ?) porte vous sera toujours ouverte,

A **Nathan**, et plus généralement à l'équipe de **Sport Av**, merci pour tes excellents conseils, ta bonne humeur, nos discussions me manquent. Je réitère ma proposition d'un partenariat, je suis persuadé qu'on serait tous gagnant, ma CB en premier lieu.

A **RCP Extension Colloc, Lina, Milan, Tabata, Paul, Pauline, Pierre, Safia, Thibault, Anne-So, Jules, Myriam et Bertille** (encore vous ?), merci pour cette maison du bonheur. Un savant mélange de la petite maison dans la prairie, de Gossip Girls et de Very Bad Trip, cette joyeuse auberge espagnole ne permet jamais de savoir comment une soirée va se dérouler, si ce n'est qu'on va s'amuser (même si on s'ennuie parfois). Tant qu'à vous confesser certaines choses,

il m'arrive d'avoir envie de vous étrangler aussi de temps à autre, la définition d'une belle famille en résumé. Un merci tout particulier à **Milan Fiorenza numéro 1** et **Milan Fiorenza numéro 2**, j'espère être un bon **Milan Fiorenza numéro 3**, puisse notre association des Milan Fiorenza anonymes ne jamais s'arrêter.

Aux squatteurs de notre colloc, alors que vous avez votre propre colloc, **Ismaël et Thomas**, l'un pour me permettre de faire de l'argent facile au poker et l'autre pour me faire réfléchir à comment m'améliorer à ce même jeu. Bientôt nous ne formerons plus qu'une colloc,

A tous ceux que j'oublie, et il est certain que ma faible tête commettra ce sacrilège impardonnable, je vous prie de me pardonner et de mettre cela sur le compte d'une confusion temporaire. N'hésitez pas à vous signaler auprès de votre humble serviteur et j'offrirai réparation,

Aux vieux de la vieille, à ceux qui ont toujours été là et qui seront toujours là je le sais, je parle bien évidemment d'une équipe renvoyant les Avengers au bac à sable : ô merci l'Amicale du Plâtre, **Rosine et Amaury, Charles, Théo, Jean-Baptiste, François et Maximin**. J'ai longuement réfléchi à comment vous remercier, et la conclusion est que je ne peux pas, vous m'avez trop apporté tout au long de ces années, dans les hauts comme dans les bas. Des anecdotes vécues ensemble, on en compte déjà des millions (certaines plus glorieuses que d'autres, n'oubliez pas que j'ai des dossiers sur chacun d'entre vous et des amis au Palais de Justice), et un des objectifs de ma vie est de poursuivre à en vivre des milliards. Je vous aime. Les sentiers que nous empruntons ont beau parfois s'écarter drastiquement, je sais que Roro, Morse, Andriqueue, Tibo, le Traître, Buzzy, Volvo et Kev sauront toujours se retrouver,

A **mes parents**, on ne va pas virer dans le mélo maintenant, on approche du but. Alors je vais faire simple et pudique : sans vous je ne suis rien, je vous aime, et des mots comme merci sont bien peu de choses pour décrire ce que je vous dois. Je serai toujours là.

Une longue litanie pour finir en apothéose, votre nom revient depuis trop longtemps déjà dans ces remerciements, il semblerait que vous soyez partout dans ma vie très chère. A **Bertille**, je sais que tu aimes les effusions d'émotions en public, autant m'en donner à cœur joie. Du sommet du Puy de l'Angle aux cols des plus hautes montagnes Tadjikes, du cœur des lieux-dits Lozériens au centre de Marrakech, du banc d'Arguin aux falaises de Cascais, en passant par notre canapé (parce que oui, tu fais la sieste, il faut que le Monde sache), j'ai vraiment beaucoup de chance de partager ma vie avec toi. Je n'attends plus que de planter nos Zag et nos crampons dans les vastes pentes des massifs du monde, parce que tu sais...j'aime beaucoup partir en week-end avec toi...

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

3TC : lamivudine

ABC : abacavir

ADN : acide désoxyribonucléique

ALAT : alanine aminotransférase

ARN : acide ribonucléique

ARV : antirétroviral

ASAT : aspartate aminotransférase

ASC : aire sous la courbe

AUC : area under the curve ou aire sous la courbe

AZT : zidovudine

BSV : between subject variability

C24h : concentration résiduelle à 24h

cART : combination antiretroviral therapy

CI : concentration inhibitrice

CKD-EPI : chronic kidney disease epidemiology

Cl : clairance

CV : charge virale

CYP : cytochrome

DFG : débit de filtration glomérulaire

DOR : doravirine

DRV : darunavir

DTG : dolutégravir

EFV : efavirenz

FTC : emtricitabine

INI : inhibiteur d'intégrase

INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

IP : inhibiteur de la protéase

IP/r : inhibiteur de la protéase boosté par ritonavir

IPP : inhibiteur de pompe à proton

Ka : coefficient d'absorption

Ke : coefficient d'élimination

LTCD4 : lymphocyte T CD4
NONMEM : nonlinear mixed effects modeling
PBPK : physiology based pharmacokinetics
PD : pharmacodynamique
PK : pharmacocinétique
PKPOP : pharmacocinétique de population
PreP : pre-exposure prophylaxis ou prophylaxie pré-exposition
PVVIH : personne vivant avec le VIH
QI : quotient inhibiteur
RPV : rilpivirine
RUV : residual unexplained variability
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquis
SNC : système nerveux central
STP : suivi thérapeutique pharmacologique
STR : single tablet regimen
TDF : tenofovir
TDM : therapeutic drug monitoring
TI : transcriptase inverse
TME : transmission mère-enfant
Vd : volume de distribution
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Table des matières

Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges.....	4
Remerciements.....	7
Droits d'auteurs.....	10
Liste des abréviations.....	11
Table des matières.....	13
Table des illustrations.....	15
Table des tableaux.....	16
Préambule.....	17
Introduction.....	18
I. Généralités et thérapeutiques du VIH.....	20
I.1. Quelques rappels sur le VIH.....	20
I.1.1. L'agent causal : le VIH, un rétrovirus.....	20
I.1.2. Cycle de réplication et physiopathologie.....	20
I.1.3. Transmission et épidémiologie.....	21
I.2. Thérapeutiques du VIH.....	22
I.2.1. Concepts généraux.....	22
I.2.2. Focus sur les INNTI : rilpivirine (RPV) et doravirine (DOR).....	23
I.2.3. Les INNTI.....	23
I.2.4. La rilpivirine.....	23
I.2.5. La doravirine.....	24
I.3. Stratégie de pardonance thérapeutique.....	25
I.4. L'étude ANRS 170 QUATUOR.....	26
II. Modélisation et simulations pharmacocinétiques de population.....	28
II.1. Généralités sur la modélisation pharmacocinétique.....	28
II.1.1. Qu'est-ce qu'un modèle ?.....	28
II.1.2. Représentation mathématique d'un modèle structurel.....	29
II.2. Notions de pharmacocinétique de population (PKPOP).....	29
II.2.1. Généralités.....	30
II.2.1.1. Modèles statistiques ou stochastiques pour les effets aléatoires.....	30
II.2.1.2. Covariables ou effets fixes.....	31
II.2.2. Simulations pharmacocinétiques.....	32
II.2.3. Logiciels utilisant des méthodes paramétriques de PKPOP.....	33
III. Evaluation pharmacocinétique in silico de la pardonance pour la doravirine et la rilpivirine.....	35
III.1. Introduction.....	35
III.2. Matériels et méthodes.....	36
III.2.1. Simulations.....	36
III.2.2. Analyses statistiques.....	37
III.3. Résultats.....	37
III.3.1. Simulations avec la doravirine.....	37
III.3.2. Simulations avec la rilpivirine.....	38
III.4. Analyse de sensibilité pour la proportion de patients avec des concentrations efficaces de DOR et RPV.....	39

III.5. Nomogramme pour prédire la probabilité de $C_{72h/3do} > C_{I50}$ en fonction de C_{24h} .39	
III.6. Discussion	41
Conclusion	44
Références bibliographiques	45
Serment De Galien	50

Table des illustrations

Figure 1 : Histogramme des concentrations simulées de DOR ($\mu\text{g/L}$) à 24h.....	38
Figure 2 : Histogramme des concentrations simulées de RPV ($\mu\text{g/L}$) à 24h	38

Table des tableaux

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques	37
Tableau 2 : Résultats des proportions simulées selon les différents quantiles de filtration utilisés	39
Tableau 3 : Probabilité d'avoir une concentration efficace à 72h de pardonance en fonction de la concentration résiduelle à 24h	40

Préambule

Ce travail de thèse porte sur l'évaluation pharmacocinétique in silico de la pardonance pour deux molécules de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : la doravirine et la rilpivirine. Il a conduit à la rédaction d'un résumé et d'un article scientifique qui ont été soumis et acceptés respectivement et à la CROI 2023 (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) et au journal Therapeutic Drug Monitoring. Le but de cette recherche est d'étudier et de comparer par modélisation pharmacocinétique le comportement de ces deux molécules dans le cadre d'une stratégie de traitement intermittent.

Introduction

Le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) est l'un des défis majeurs de santé publique du XXI^e siècle. Depuis son identification dans les années 1980, cette infection virale a engendré une pandémie mondiale, touchant des millions de personnes à travers le monde. Le VIH attaque le système immunitaire, en particulier les lymphocytes T CD4+, affaiblissant ainsi la capacité du corps à se défendre contre les infections. En l'absence de traitement adéquat, l'infection par le VIH peut progresser vers le stade SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise), qui est la dernière étape de la maladie et conduit à une défaillance du système immunitaire, exposant les individus infectés à un risque accru de maladies opportunistes mortelles.

Les progrès scientifiques et médicaux ont permis de développer des traitements antirétroviraux efficaces qui ont considérablement amélioré la prise en charge des patients atteints du VIH. Ces traitements antirétroviraux peuvent supprimer efficacement la réplication du virus, réduisant ainsi la charge virale dans le sang à des niveaux indétectables. Cela permet de restaurer et de maintenir la fonction immunitaire, améliorant ainsi la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH et réduisant la morbidité et la mortalité liées à la maladie.

Cependant, malgré ces avancées, la prise en charge du VIH reste confrontée à plusieurs défis. Sur le plan épidémiologique, le VIH continue de se propager à un rythme alarmant dans de nombreuses régions du monde, touchant principalement des populations vulnérables. L'accès universel aux traitements antirétroviraux reste un enjeu crucial pour lutter contre l'épidémie mondiale de VIH. En outre, la résistance du VIH aux médicaments antirétroviraux est un problème croissant. Le virus a la capacité de développer des mutations qui rendent les médicaments moins efficaces, limitant ainsi les options thérapeutiques disponibles pour les patients. La résistance virologique peut être due à des facteurs tels que la non-observance du traitement, l'utilisation inadéquate des médicaments ou la transmission de souches résistantes du VIH.

Face à ces défis, de nouvelles approches thérapeutiques sont nécessaires pour améliorer la prise en charge du VIH. La recherche se concentre sur le développement de traitements plus efficaces, mieux tolérés et plus faciles à administrer, ainsi que sur la prévention de la transmission du VIH. Des stratégies innovantes telles que les schémas de traitement à court cycle, les médicaments à action prolongée et les thérapies combinées novatrices sont actuellement étudiées pour améliorer l'efficacité du traitement et réduire le risque de résistance virale. Dans ce cadre, la modélisation pharmacocinétique de population prend toute son importance.

L'utilisation efficace et sécurisante des médicaments a de tout temps été source d'innovation. Paracelse déjà au XVI^{ème} siècle déclarait que « *Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison* ». Cette célèbre citation a fait l'objet de plusieurs reprises et déclinaisons au fil des siècles, et plus récemment Atkinson et Lalonde (1) affirmaient que la sélection de la dose et du schéma posologique est essentielle pour convertir les médicaments de poisons à agents thérapeutiques efficaces. La modélisation pharmacocinétique (PK) a été initialement développée dans les années 1970 (2), notamment pour analyser les données de PK recueillies durant le Suivi Thérapeutique et Pharmacologique (STP). Puis, cette dernière a évolué au cours des années vers d'autres applications, telles que la construction d'essais cliniques adaptés, la sélection de la dose initiale, la modification du schéma posologique pour certaines sous-populations de patients.

Modélisation et simulations sont ainsi devenues des outils de plus en plus utilisés dans le développement et l'utilisation des médicaments. Elles permettent de prendre en compte et compiler un grand nombre de données afin de prendre en amont les décisions les plus raisonnables possibles.

Cette thèse vise à mener une évaluation pharmacocinétique *in silico* de la pardonance pour la doravirine et le rilpivirine, deux antirétroviraux de la même classe thérapeutique, en utilisant des simulations de Monte-Carlo. Pour cela, nous allons dans un premier temps aborder quelques généralités sur le virus du VIH, en nous concentrant sur nos molécules d'intérêt. Puis, nous traiterons les concepts de modélisations pharmacocinétiques qui nous ont permis de mener ce travail. Enfin, nous examinerons l'évaluation d'une stratégie de traitement intermittent par doravirine ou rilpivirine par modélisation pharmacocinétique.

I. Généralités et thérapeutiques du VIH

I.1. Quelques rappels sur le VIH

I.1.1. L'agent causal : le VIH, un rétrovirus

Le VIH appartient à la famille des rétrovirus. Deux types de VIH, le VIH-1 et VIH-2 ont été isolés chez l'homme, et c'est de très loin le premier qui prédomine à l'échelle mondiale. Il existe au sein même du type VIH-1 trois groupes et plusieurs sous-types. Le groupe majoritaire est le M, et les sous-types prédominants sont les C (pays occidentaux) et les B (monde).

Le VIH comme tous les rétrovirus, transforme son matériel génétique natif, l'ARN, en ADN grâce à une enzyme clé, la transcriptase inverse (TI), dans le but de s'intégrer dans le génome cellulaire grâce à une autre enzyme virale : l'intégrase. Ces deux enzymes sont des cibles des traitements comme nous le verrons par la suite.

Nous allons maintenant aborder succinctement le cycle de réplication du VIH.

I.1.2. Cycle de réplication et physiopathologie

Les cellules cibles du VIH sont principalement les lymphocytes TCD4 auxiliaires, les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans ainsi que de la microglie cérébrale.

Ces étapes sont communes à tous les rétrovirus. Elles conduisent à une réplication intense du virus, avec environ 1 à 10 milliards de virions produits par jour pour une personne infectée non traitée. Ce cycle peut être scindé en 4 étapes :

1. La pénétration du virus dans la cellule hôte : reconnaissance spécifique de la protéine d'enveloppe virale gp120 par le récepteur primaire CD4 de la cellule hôte, entraînant une modification conformationnelle de gp120, alors capable de se fixer au co-récepteur membranaire CXCR4 et CCR5. Il s'ensuit alors un réarrangement de la protéine d'enveloppe virale gp41 qui permet la fusion des membranes cellulaires et virales.
2. La rétrotranscription de l'ARN en ADN proviral : effectuée par la TI et associée à un fort taux d'erreur à l'origine de la grande diversité génétique de l'espèce VIH.
3. La migration vers le noyau et l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte, médiée par l'intégrase virale.
4. La production de nouvelles particules virales : qu'on peut subdiviser là aussi en plusieurs étapes avec la transcription de l'ADN viral en ARN via l'ARN polymérase II de l'hôte, puis la traduction des ARN messagers viraux en protéines virales. La protéase virale permet le clivage et l'assemblage des protéines virales aboutissant à la formation de nouvelles particules virales libérées dans le secteur extracellulaire et pouvant infecter d'autres cellules.

Des réservoirs viraux sont ainsi constitués (ganglions, tissu lymphoïde du tube digestif), permettant au virus d'échapper à son élimination par le système immunitaire. Sa persistance au sein de l'organisme est délétère à travers deux phénomènes : la destruction du système immunitaire d'une part, et l'activation immunitaire chronique d'autre part. La destruction immunitaire est médiée via un mécanisme direct (infection des LTCD4 par le virus) et par un mécanisme indirect (réaction immunitaire pathologique). Sans intervention thérapeutique cette destruction progressive conduit au stade clinique SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) en quelques années. Ce stade est caractérisé par la survenue d'infections

opportunistes et d'un nombre de CD4 inférieur à 200/mm³. La baisse des LTCD4 étant d'environ 50 à 100 par mm³ et par an, il faut environ 10 à 15 ans en moyenne pour qu'un patient non traité atteigne le stade SIDA.

I.1.3. Transmission et épidémiologie

Le VIH se transmet par voie sexuelle, sanguine et de manière verticale de la mère à l'enfant. Plus grande est la charge virale dans le liquide biologique contaminant, plus le risque de transmission est important. De la même manière, l'indéfectibilité du virus annule le risque de transmission.

La transmission sexuelle représente 98% des contaminations dans le monde. Certains facteurs tels que les rapports anaux, les lésions génitales et les saignements augmentent le risque de transmission. L'utilisation de préservatifs permet de prévenir cette transmission, tandis que les stratégies de contrôle de la réplication virale et la prévention pré-exposition (« PreP ») permettent uniquement de la réduire.

Concernant les 2 autres modes de contaminations, ils restent minoritaires. La transmission par le sang et ses dérivés a été à l'origine d'une épidémie dans les années quatre-vingt-dix en France chez les usagers de drogue par voie intraveineuse. La politique de mise à disposition de seringues stériles a permis de réduire considérablement cette incidence. Au sujet de la transmission mère-enfant (TME), elle a notamment lieu au moment de l'accouchement (15%) et de l'allaitement (15%). Elle est fortement déterminée par le niveau de charge virale de la mère, ainsi que des conditions d'accouchement (traumatiques ou non). Actuellement, en France, le taux de transmission mère-enfant est de 0.3%.

Dans le monde (3), on estime en 2015 à 1.8 millions le nombre d'enfants vivant avec le VIH, avec une diminution des nouvelles infections et des décès depuis 2004. Dans les pays en développement, où la plupart des 36.7 millions de personnes infectées vivent, l'infection reste l'une des premières causes de décès, même si la mobilisation internationale a permis un meilleur dépistage et un meilleur accès aux soins. En parallèle, dans les pays développés, l'infection par le VIH est devenue une maladie chronique depuis la fin des années quatre-vingt-dix, grâce au progrès des molécules antirétrovirales qui permettent de contrôler la réplication virale.

En France, chaque année (4), c'est entre 6000 et 7000 nouvelles découvertes d'infection qui sont observées. On estime qu'en 2013, 153 400 personnes (IC à 95 % : 150 300 – 156 200) vivaient avec le VIH (PVVIH). Parmi ces personnes, 84 % connaissaient leur infection, 75 % étaient sous traitement antirétroviral et 68 % avaient une charge virale contrôlée. Ces pourcentages sont en augmentation par rapport à 2010. On peut estimer qu'en France 49 000 (IC à 95 % : 46 300-51 600) personnes vivent avec le VIH avec une charge virale non contrôlée, dont la moitié environ ignorent leur séropositivité. C'est chez les hommes qui ont des relations sexuelles avec les hommes que l'incidence de la maladie est la plus élevée. Environ un quart des patients est pris en charge à un stade avancé de la maladie (CD4 <200/mm³). Cette prise en charge tardive est responsable d'un surcroît de décès. De plus, elle ne permet pas de prévenir la transmission de la maladie.

Ces notions d'épidémiologie permettent de justifier toute avancée dans les stratégies thérapeutiques innovantes. En effet, chaque avancée thérapeutique est susceptible d'améliorer la prise en charge de l'infection, et ainsi d'augmenter l'espérance de vie des

patients atteints. Le concept de pardonance aux antirétroviraux rentre dans ce cadre, nous l'aborderons ultérieurement.

I.2. Thérapeutiques du VIH

I.2.1. Concepts généraux

Le traitement de l'infection par le VIH a pour objectif la réduction maximale de la réplication virale, c'est-à-dire l'obtention d'une charge virale indétectable dans le plasma ou du moins en dessous de 50 copies/mL (seuil consensuel international) (5,6).

Les médicaments antirétroviraux (ARV) inhibent la réplication virale à différentes étapes du cycle du VIH. Ceux utilisés actuellement appartiennent à 5 classes définies par leur mécanisme d'inhibition sur une des étapes du cycle de réplication du VIH :

- Inhibiteurs de la transcriptase inverse avec 2 classes : les analogues nucléosidiques (INTI) et les analogues non nucléosidiques (INNTI),
- Inhibiteurs d'intégrase (INI),
- Inhibiteurs de la protéase (IP) ou IP boostés par ritonavir (IP/r),
- Inhibiteurs de CCR5,
- Inhibiteurs de fusion.

Ces ARV n'agissent que sur un virus qui se réplique et non pas sur le virus déjà intégré dans le génome de la cellule hôte, ils ne permettent donc pas une éradication du VIH. Cela implique aussi que toute interruption du traitement antirétroviral conduit à une reprise de la réplication du VIH. L'utilisation de ces thérapeutiques constitue actuellement l'unique moyen de contrôler efficacement la réplication virale à long terme et participe également largement à la prévention de la diffusion de l'infection.

Historiquement, l'utilisation de la zidovudine (AZT), premier ARV disponible en 1985, s'accompagnait après une période d'inhibition virale de quelques semaines d'un rebond virologique liée à la sélection de virus résistants porteurs dans leur génome de mutations spécifiques. L'utilisation en trithérapie à partir de 1996 a permis d'augmenter le nombre de sites de blocage du cycle viral et ainsi prévenir l'échappement virologique, de restaurer l'immunité et d'améliorer significativement la survie des porteurs du VIH. Les recommandations de traitement de 2017 (7) préconisent ainsi une « Combinaison antirétroviral therapy (cART) » ou « traitement antirétroviral combiné », avec 2 INTI et un 3^{ème} agent provenant d'une des classes suivantes : INNTI, IP boostés et INI. Pour un premier traitement antirétroviral, il convient ainsi de recourir à une trithérapie faisant appel à l'un des schémas suivants :

- 2 INTI + 1 IP/r
- 2 INTI + 1 INNTI
- 2 INTI + 1 INI

Les principaux INTI utilisés correspondent à l'association ténofovir + emtricitabine ou abacavir + lamivudine, l'INNTI à la rilpivirine, l'étravirine ou la doravirine, l'INI au dolutégravir ou elvitégravir/cobicistat et l'IP/r au darunavir/r.

Le développement plus récent de nouvelles molécules permet d'obtenir des ARV virologiquement plus puissants et plus robustes face au risque de développement de résistance (des mutations plus nombreuses sont nécessaires pour conférer la résistance). Les

évolutions thérapeutiques ont aussi porté sur des molécules avec un profil pharmacocinétique plus favorable présentant une demie-vie plus longue. Ces facteurs combinés permettent l'émergence de nouvelles stratégies antirétrovirales allégées. Ces dernières sont essentiellement à visée d'épargne de toxicité, plutôt chez des patients prétraités et en succès virologique. On note principalement des bithérapies d'ARV (dolutegravir/lamivudine, cabotegravir intra-musculaire à longue durée d'action/rilpivirine) (8–10), l'utilisation de doses réduites d'ARV (11), des monothérapies IP/r (12) ou bien des traitements intermittents. Ce dernier point est le cœur de notre travail. Ces nouvelles stratégies restent cependant à la marge de l'ensemble des recommandations thérapeutiques nationales et internationales et ne doivent se décider au mieux, si ce n'est au cours d'essais d'évaluation cliniques, qu'à l'occasion de réunions de concertations pluridisciplinaires associant cliniciens, virologues et pharmacologues.

I.2.2. Focus sur les INNTI : rilpivirine (RPV) et doravirine (DOR)

Ce travail porte sur la pardonance de deux antirétroviraux spécifiques, appartenant à la même classe thérapeutique. Nous n'allons donc pas traiter l'ensemble des 5 classes thérapeutiques disponibles sur le marché, mais nous concentrer sur les Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI) avec ces 2 molécules d'intérêt.

I.2.3. Les INNTI

Les INNTI sont des inhibiteurs très spécifiques de cette enzyme. Ils agissent uniquement sur le VIH-1 (les VIH-2 et VIH-1 du groupe O sont naturellement résistants) de façon non compétitive, en se fixant à proximité du site catalytique de l'enzyme, au sein d'une poche hydrophobe. Il en découle une perte de la flexibilité de la transcriptase, altérant sa capacité à synthétiser l'ADN lors de l'étape de rétrotranscription du brin d'ARN viral en ADN proviral.

La barrière génétique d'une molécule ARV se définit comme la capacité à ne pas sélectionner des souches virales résistantes alors que persiste une virémie détectable sous traitement. Ainsi une barrière dite élevée induit une sélection relativement lente et faible de mutation de résistance et l'accumulation de plusieurs mutations avant de sélectionner une souche virale phénotypiquement résistante. Dans le cas des INNTI, cette barrière est faible, induisant la sélection rapide de mutations de résistance. Toutes ces mutations sont localisées dans la partie du gène de la transcriptase inverse codant pour la poche hydrophobe de l'enzyme, diminuant ainsi l'affinité aux INNTI. Pour cette classe, une seule mutation peut conduire à conférer une résistance de haut niveau.

La puissance antirétrovirale quant à elle définit la capacité d'un ARV à réduire la charge virale plasmatique alors qu'il est administré en monothérapie chez des patients naïfs, pendant une période limitée de 7 à 15 jours. Cette dernière pour les INNTI permet une réduction de la charge virale d'environ 1 à 1.5 log₁₀ copies/mL.

Le métabolisme d'élimination étant principalement représenté par les CYP450, plus particulièrement le 3A4, cela ouvre la porte aux panels classiques d'interactions médicamenteuses (inducteurs/inhibiteurs enzymatiques).

I.2.4. La rilpivirine

La rilpivirine (RPV) est un INNTI de type diarylpyrimidine. Cet INNTI de seconde génération est actif sur les souches résistantes à l'efavirenz et à la névirapine (mutation K103N).

Son indication doit être restreinte aux les patients naïfs dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/mL.

La RPV existe sous la forme isolée (EDURANT[®]) mais elle est aussi le troisième agent d'une forme combinée tenofovir TDF/emtricitabine FTC/RPV (EVIPLERA[®] et ODEFSEY[®]) ainsi que le deuxième agent d'une forme combinée dolutégravir DTG/ RPV (JULUCA[®]). Dans tous les cas la posologie est fixe à 25mg/prise.

Concernant les éléments de pharmacocinétique, la RPV présente une demi-vie d'élimination d'environ 45h. A noter que sa prise doit se faire au cours d'un repas consistant afin d'assurer une absorption digestive optimale. La prise d'anti-acide/IPP doit se faire 4h avant ou 12h après la prise de rilpivirine.

Son profil de tolérance est excellent, en particulier sur le plan neuropsychique et métabolique. Les principaux effets indésirables rapportés en début de traitement sont l'apparition d'une éruption cutanée, des céphalées, une somnolence et une asthénie.

I.2.5. La doravirine

Cette molécule est la dernière arrivée de la famille de INNTI. Elle possède une barrière génétique faible ce qui oblige à une bonne observance.

Son développement a notamment fait l'objet de deux essais cliniques de phase 3 chez des patients naïfs et d'un essai de phase 3 de switch :

- DRIVE-FORWARD : DOR + 2I NTI versus darunavir DRV/r + TDF/FTC ou abacavir ABC/lamivudine 3TC menant à une non infériorité à la 48^{ème} semaine et une supériorité à la 96^{ème} semaine (13), suivi de :
- DRIVE-AHEAD : TDF/3TC/DOR versus TDF/FTC/ efavirenz EFV , non infériorité à à la 48^{ème} semaine, meilleur profil lipidique et moins d'effets indésirables du SNC (14) puis :
- DRIVE-SHIFT : switch vers TDF/3TC/DOR versus poursuite du traitement antirétroviral initial en cours comportant 2 INTI en association avec un IP potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat, l'elvitégravir potentialisé par le cobicistat, ou un INNTI (15)

L'indication a évolué au cours du temps. Initialement, il s'agissait d'une option thérapeutique chez les patients dont la charge virale était $\leq 100\ 000$ copies/mL, lorsqu'un INNTI était indiqué et que la prescription de la rilpivirine était non appropriée (16). Maintenant, la doravirine est recommandée en traitement initial, sans limite de charge virale, en association avec le ténofovir, l'emtricitabine ou la lamivudine.(17)

Elle se présente soit isolée (PIFELTRO[®]), soit combinée en Single Tablet Regimen (STR) avec TDF/3TC/DOR (DELSTRIGO[®]), à la posologie fixe de 100mg/prise.

Voici quelques avantages de cette molécule par rapport aux autres INNTI selon les essais cités précédemment : elle présente une bonne tolérance, il n'y a pas de précautions alimentaires et d'interaction significative IPP/anti-acide ainsi qu'avec le DTG rendant l'association possible. Elle possède de plus un profil virologique intéressant (peu de résistances chez les patients naïfs et qui ne sont pas croisées avec autres INNTI).

Cette thérapeutique présente néanmoins des limites, comme les interactions avec la rifampicine et rifabutine diminuant de moitié l'AUC (Area Under Curve ou aire sous la courbe ASC). Il n'existe pas à l'heure actuelle de comparaison avec les inhibiteurs d'intégrase permettant d'évaluer avec précision sa place dans les stratégies thérapeutiques.

I.3. Stratégie de pardonance thérapeutique

Une fois obtenu le succès virologique (CV < 50 copies/ml), que ce soit après une première ligne de traitement ou un traitement de relais, une modification du traitement antirétroviral peut s'avérer utile ou nécessaire dans des circonstances et avec des objectifs variables. D'une manière générale, il s'agit d'individualiser le traitement pour gagner en tolérance et/ou simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immuno-virologique. L'adhérence au traitement tout au long de la vie est un élément déterminant pour son efficacité (18). C'est dans ce contexte qu'une stratégie de traitement intermittent a été développée.

De plus, dans une période de crise économique et d'augmentation des dépenses de santé, il faut prendre en compte le coût des médicaments, notamment lorsque l'efficacité, la tolérance et la simplicité de prise des traitements sont très proches (19). La pardonance thérapeutique pourrait ainsi potentiellement réduire les coûts associés à la prise en charge des PVVIH. Cependant, il est important de noter que l'impact économique réel dépendrait de plusieurs facteurs, tels que les coûts des médicaments, les ressources nécessaires pour surveiller l'efficacité et la sécurité du traitement, ainsi que les conséquences potentielles d'une suppression virale insuffisante ou de l'émergence de résistances aux médicaments. Tous ces facteurs étant difficiles à estimer avec justesse, il est complexe d'évaluer la potentielle économie réalisée.

Dans le cas d'une mise en place d'une stratégie thérapeutique allégée, un contrôle systématique de la charge virale ARN-VIH plasmatique doit être réalisé à M1 et M3 après une modification thérapeutique pour s'assurer du maintien du succès virologique. En cas de rebond de la réplication virale, un test génotypique de résistance doit être effectué avant la reprise du traitement précédent. La tolérance clinique et biologique (créatinine, bilan hépatique) du nouveau traitement doit également être contrôlée à M1. Après M3, si l'efficacité et la tolérance sont confirmées, le calendrier de surveillance semestrielle peut être repris.

Nous allons détailler plus spécifiquement l'approche thérapeutique d'une prise intermittente d'ARV, qui a fait l'objet de plusieurs essais cliniques, dont voici un bref récapitulatif.

- L'essai randomisé BREATHER (20) (traitement continu vs discontinu 5 jours/7) a montré chez 199 jeunes patients (8-24 ans) en succès virologique sous une trithérapie à base d'efavirenz et sans antécédent d'échec virologique, que la prise du traitement 5 jours/7 était non inférieure à la poursuite d'un traitement 7 jours/7.
- L'essai ouvert ANRS162-4D (21) a évalué la stratégie de prise du traitement antirétroviral 4 jours consécutifs sur 7, chez 100 adultes en succès virologique sous une trithérapie avec TDF/FTC (89 patients) ou ABC/3TC (11 patients) et INNTI (71 patients) ou IP/r (29 patients) depuis au moins 12 mois. A la 48^{ème} semaine, 96 patients étaient toujours en succès thérapeutique sous le schéma 4 jours/7, un patient avait quitté l'étude, et 3 patients avaient présenté un échappement virologique corrigé par la reprise d'un schéma 7 jours/7.
- Il a été démontré, dans une étude pilote menée par *Dybul and al* (22), avec un schéma posologique une fois par jour de didanosine, lamivudine et efavirenz pendant 7 jours suivi de 7 jours sans ARV, que la suppression des concentrations plasmatiques de l'ARN du VIH se maintenait pendant 60 à 84 semaines (30 à 42 cycles) tout en préservant les lymphocytes T CD4+. De plus, il n'y avait aucune preuve de l'émergence de résistance aux médicaments antirétroviraux.

- L'article de *Cohen et al.* (23) décrit une autre étude pilote portant sur une nouvelle stratégie d'interruption du traitement antirétroviral à court cycle, connue sous le nom de "Five-Days-On, Two-Days-Off" (FOTO). À 24 et 48 semaines, la suppression virologique était maintenue chez 26/29 sujets (89,6 %), et chez 100 % des sujets prenant des schémas thérapeutiques à base d'efavirenz. Les participants ont exprimé une forte préférence pour le protocole FOTO par rapport au traitement antirétroviral quotidien.
- Un essai (24) de non-infériorité d'une durée de 72 semaines a été mené auprès de 146 personnes séropositives recevant un traitement dans l'un des trois groupes suivants : traitement continu, 7 jours de traitement/7 jours de repos et 5 jours de traitement/2 jours de repos. Après le recrutement de 32 participants, le groupe 7 jours de traitement/7 jours d'arrêt a été fermé en raison d'un taux d'échec de 31% (qui était pourtant la piste défendue par *Dybul and al* (22)). La stratégie à cycle court (5 jours de traitement/2 jours de repos) était au moins aussi efficace que le traitement continu.
- Un dernier essai (25) de non-infériorité randomisé, contrôlé et ouvert a été mené auprès de 197 patients infectés par le VIH-1 traités depuis au moins 6 mois. Ces patients ont été randomisés entre le maintien du traitement standard par TDF/FTC/EFV et le passage au traitement par TDF/FTC/EFV un jour sur deux. Malgré une diminution significative de l'exposition à l'EFV, le bras 1j/2 s'est avéré non inférieur au schéma standard pendant 48 semaines.
- Pour finir, dans l'étude rétrospective menée par *Leibowitch et al.*(26), 94 patients se sont portés volontaires pour un traitement de 5 jours par semaine. Ce traitement a progressivement été réduit à 4, 3, 2 et 1 jours par semaine chez 94, 84, 66 et 12 patients, respectivement, dans le cadre de diverses combinaisons antivirales triples, standard ou quadruples non homologuées. Ces 94 patients traités 4 jours par semaine ont totalisé 165 années de traitement intermittent et aucune percée virale n'a été observée sur 87 semaines de traitement en moyenne par patient. Finalement, 63 des 94 patients ont dépassé les 2,5 années de traitement avec une stratégie intermittente.

En prenant appui sur cet historique de publications, l'étude ANRS 170 QUATUOR (27), propose une nouvelle stratégie d'interruption thérapeutique.

I.4. L'étude ANRS 170 QUATUOR

Cette étude multicentrique (59 centres à travers la France), de phase 3, randomisé et ouverte a été menée de septembre 2017 à mars 2020. Elle avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un régime de traitement 4j/7 par rapport au régime « gold standard » de 7j/7. Les 636 participants de cette étude recevaient une trithérapie associative journalière comportant :

- 2 INTI (tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, emtricitabine, abacavir et lamivudine),
- Un 3^{ème} agent correspondant soit à un INNTI (efavirenz, rilpivirine et etravirine), soit à un IP (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir et atazanavir/ritonavir), soit à un INI (dolutegravir, elvitegravir/cobicistat et raltégravir).

Les participants ont été randomisés selon le 3^{ème} agent utilisé, puis suivis pendant 48 semaines. De la 48^{ème} à la 96^{ème} semaine, tous les patients ont été soumis au schéma thérapeutique intermittent 4j/7.

Le critère primaire d'efficacité correspondait à la non infériorité de la stratégie 4j/7. Un succès thérapeutique étant défini comme une charge virale inférieure à 50 copies/mL sans changement de stratégie thérapeutique. Lorsque ce seuil était dépassé, plusieurs facteurs ont

été investigués dont l'incidence d'apparition de résistance génotypique, l'incidence d'échec virologique selon les sous-groupes déterminés par le 3^{ème} agent anti-rétroviral, l'incidence du blip viral (variation de la virémie) ainsi que les changements de taux de CD4, CD8 et du ratio CD4/CD8.

Les critères primaires de sécurité pris en compte étaient l'incidence d'apparition d'effets indésirables, le changement de stratégie imputé aux effets indésirables et les modifications de certains paramètres biologiques (lipide, glycémie, ALAT, ASAT et DFG calculé par CKD-EPI).

Les critères secondaires investigués étaient relatifs à l'adhérence thérapeutique des patients au schéma proposé, ainsi qu'au changement de la qualité de vie des patients. Pour finir, une étude économique a aussi été menée, en déterminant le coût total des antirétroviraux reçus par les patients durant la période de l'étude.

Concernant les résultats, à la 48^{ème} semaine, le taux de succès thérapeutique était de 95.6% avec un échec virologique de 1.9% dans le groupe 4j/7, contre 96.9% et 1.3% dans le bras 7j/7. Des effets indésirables graves ont été rapportés par 9.1% des patients du bras 4j/7 (avec 59.3% des patients rapportant une amélioration de leur qualité de vie), contre 12.3% dans le groupe 7j/7 (et 7.5% des patients déclarant une amélioration de leur qualité de vie). Pour finir, le coût des ART a été estimé 43% moins cher dans le groupe 4j/7.

En conclusion, les résultats de cette étude démontrent la non infériorité de la stratégie thérapeutique 4 jours consécutifs de traitement – 3 jours d'arrêt par rapport au régime de maintenance standard d'une prise 7j/7. Ils tendent à prouver de même l'amélioration de la qualité de vie ainsi qu'une réduction des coûts de la prise en charge. Ces constats ont permis de généraliser des stratégies de pardonance pour la rilpivirine, néanmoins il n'existe pas de données dans la littérature, à notre connaissance, pour une autre molécule de la même classe thérapeutique : la doravirine. En effet cette dernière est apparue sur le marché après le déroulement de cette étude.

Après ces brefs rappels sur le VIH et les différentes stratégies thérapeutiques disponibles à l'heure actuelle, nous allons maintenant aborder quelques notions générales sur la modélisation pharmacocinétique.

II. Modélisation et simulations pharmacocinétiques de population

II.1. Généralités sur la modélisation pharmacocinétique

II.1.1. Qu'est-ce qu'un modèle ?

Un modèle est une représentation simplifiée d'un système complexe, permettant d'expliquer et d'améliorer la compréhension de ce système. Le processus de simplification doit donc suivre les maîtres mots de crédibilité et fidélité (28), afin d'être le plus adapté possible à l'objectif désiré. Les modèles ne correspondent donc jamais parfaitement à la réalité mais peuvent néanmoins être utiles dans certaines situations, idée résumée par le statisticien britannique G. Box :

« Tous les modèles sont faux, mais certains sont utiles ». (29)

En pharmacocinétique, un modèle permet donc de décrire la concentration d'un médicament dans l'organisme au cours du temps, après l'administration de différentes doses ou formulations de ce médicament. Les analyses de données réalisées reposent sur le fait que les données expérimentales sont issues d'un processus sous-jacent inconnu. On peut néanmoins développer une représentation mathématique qui modélise raisonnablement ce processus sous-jacent. On peut ainsi construire un modèle de simulations hypothétiques, puis tester ce modèle avec des « vraies » mesures. La principale difficulté étant dans le choix du modèle mathématique, l'objectif attendu restant la description optimale des courbes de concentration observées en fonction du temps. Néanmoins, le modèle doit également être le plus simple possible et conserver une certaine analogie avec les phénomènes physiologiques.

Il existe différents types de modèles en pharmacologie, les principaux étant :

- Les modèles pharmacocinétiques (PK),
- Les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK/PD ou PKPD dans la littérature), qui incluent en sus de la cinétique du médicament une mesure de l'effet thérapeutique,
- Les modèles de progression de maladie, utilisés pour la première fois en 1992 dans la maladie d'Alzheimer (30),
- Les méta-modèles ou estimations Bayésiennes, qui intègrent les résultats de plusieurs modèles existants, utilisés typiquement lorsque plusieurs modèles sont disponibles pour une même molécule.

Le travail proposé ici s'appuie sur des notions portées par un modèle pharmacocinétique, nous ne développerons donc pas plus en détail les autres types de modèles pharmacologiques.

Le concept clé du modèle pharmacocinétique, sur quoi les équations mathématiques s'appuient et relient, est le compartiment. Il s'agit d'une région réelle ou virtuelle du corps dans laquelle le médicament se distribue à l'état d'équilibre de manière homogène, et peut donc être décrit par une seule concentration au cours du temps. On parle de modèle mammillaire pour décrire un modèle avec un compartiment central (le sang circulant) et un ou deux compartiments périphériques. Le volume de chacun de ces compartiments est appelé volume de distribution (V_d). Les équations différentielles ou système d'équations différentielles caractérisant le modèle vont donc décrire les processus d'échanges et d'éliminations entre ces différents compartiments, donnant lieu aux constantes d'échanges, notamment K_a (coefficient d'absorption) et K_e (coefficient d'élimination).

A l'opposé du modèle mammillaire, il existe les modèles PBPK (pour « Physiology-based PK), dans lesquels les volumes des compartiments correspondent forcément à des espaces réels physiologiques du corps. Ces derniers sont donc logiquement plus proches de la réalité, mais beaucoup plus complexes à développer et utiliser en routine. En effet, un modèle mammillaire nécessite une concentration sanguine ou plasmatique, tandis qu'un modèle PBPK nécessite une concentration tissulaire voir intracellulaire en plus.

II.1.2. Représentation mathématique d'un modèle structurel

Les modèles structurels décrivent le profil de concentration typique au sein de la population. Ils peuvent se présenter sous forme d'équations algébriques ou d'équations différentielles

La représentation la plus simple d'un modèle PK est une équation algébrique telle que celle représentant un modèle à un compartiment, où le médicament est administré en tant que dose unique par voie intraveineuse :

$$C(t) = \frac{\text{Dose}}{V} \cdot e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t} \quad (1)$$

Ce modèle établit la relation entre la variable indépendante, le temps (t), et la variable dépendante, la concentration (C). La notation C(t) suggère que C dépend de t. La dose, la clairance (Cl) et le volume de distribution (V) sont des paramètres constants. Les variables dépendantes et indépendantes sont choisies simplement pour extraire des informations de l'équation. En pharmacocinétique, le temps est souvent la variable indépendante.

Certains systèmes pharmacocinétiques complexes ne peuvent pas être exprimés sous forme d'équations algébriques, ils peuvent être alors exprimés sous forme d'équations différentielles. En réécrivant l'équation (1) sous forme d'équation différentielle, on obtient :

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{Cl}{V} \cdot C ; C_0 = \frac{\text{Dose}}{V} \quad (2).$$

Une équation différentielle décrit le taux de variation d'une variable. Dans cet exemple, dC/dt est la notation du taux de variation de la concentration par rapport au temps (parfois abrégé en C'). A noter que les équations différentielles nécessitent la spécification de la valeur initiale des variables dépendantes. Ici, la valeur de C à l'instant zéro (C₀) est Dose/V.

II.2. Notions de pharmacocinétique de population (PKPOP)

A première vue, le terme pharmacocinétique de population ignore l'individu. Néanmoins, l'importance de ce dernier dans la population est mise en évidence par la description de la variabilité d'un paramètre dans la population. En effet, les données de chaque individu permettent de dégager des tendances dans l'exposition au médicament selon certaines variables, et par conséquent d'estimer des caractéristiques populationnelles. On peut ainsi identifier et déterminer la relation entre les attributs physiologiques d'un sujet particulier et l'exposition ou la réponse observée à un médicament. Une étude pharmacocinétique de population permet donc de décrire la variabilité interindividuelle, voire intraindividuelle, dans la réponse aux médicaments en utilisant des ensembles de données provenant de plusieurs patients. Cela permet d'identifier les sources de variabilité et d'adapter les traitements de

manière plus personnalisée. Il est ainsi possible d'optimiser les dosages, d'identifier les populations à risque, d'évaluer les interactions médicamenteuses et de prédire l'efficacité et la sécurité des médicaments.

Nous allons dans cette partie aborder de manière superficielle les grands principes de la modélisation pharmacocinétique de populations (PKPOP), puis expliquer à partir de cette dernière quelles sont les méthodes de simulations pharmacocinétiques utilisées dans ce travail, et enfin terminer par l'aspect pratique de la modélisation en traitant des différents logiciels informatiques la permettant.

II.2.1. Généralités

La pharmacocinétique populationnelle est l'étude de la pharmacocinétique au niveau de la population, dans laquelle les données de tous les individus d'une population sont évaluées simultanément à l'aide de modèle à effets mixtes non linéaires. "Non linéaire" fait référence au fait que la variable dépendante (par exemple, la concentration) est liée de manière non linéaire aux paramètres du modèle et à la ou aux variable(s) indépendante(s).

Dans la présente partie nous allons détailler les 2 types de facteurs responsables (28,31) de l'incertitude inhérente aux paramètres pharmacocinétiques : les facteurs aléatoires puis les facteurs physiopathologiques de la population ou covariables.

II.2.1.1. Modèles statistiques ou stochastiques pour les effets aléatoires

Les modèles de population offrent un moyen de caractériser l'étendue de la variabilité interindividuelle, par exemple les différences d'exposition entre un patient et un autre. Ils permettent aussi de décrire la variabilité entre les occasions (par exemple, les différences chez le même patient d'une dose à l'autre aussi appelée variabilité intraindividuelle) qu'un médicament présente pour un schéma posologique spécifique dans une population de patients donnée.

Les études de population divisent souvent la variabilité inexplicée en deux niveaux ou plus (parfois appelés hiérarchies). Communément, le premier niveau est la différence entre les valeurs des paramètres pour un sujet particulier et ceux dans la population (la variabilité interindividuelle ou « between subject variability » (BSV)). Le deuxième niveau est la variabilité résiduelle inexplicée, ou « residual unexplained variability » (RUV), qui correspond à la différence entre une observation particulière et la valeur prédite par le modèle pour cette observation.

Le modèle peut avoir un paramètre "fixe" (sans BSV) ou un paramètre "effet aléatoire" (incluant le BSV). Les modèles de population ont généralement des paramètres à effet fixe (paramètres qui ne varient pas d'un individu à l'autre) ainsi qu'à effet aléatoire (paramètres qui varient d'un individu à l'autre), et sont donc appelés modèles à "effet mixte".

Les effets fixes sont représentés par des paramètres (thêta θ) qui ont la même valeur pour chaque sujet. θ est généralement estimé à partir des données.

Les effets aléatoires sont représentés comme une quantité (eta η) reflétant la différence entre la valeur du paramètre d'un individu et la valeur de la population. η est distribué normalement ou log-normalement dans la population évaluée et centré autour de zéro. Elle est résumé par sa variance (ou écart-type), souvent appelée oméga ω . Cette dernière décrit la distribution (la variance) pour le paramètre dans la population étudiée. En général, à la fois θ et ω sont estimés à partir des données. On peut illustrer la notion de quantité éta par l'équation (3).

$$P_x = PIT + \eta \quad (3)$$

P_x est la valeur de la variable P pharmacocinétique (une clairance, un volume de distribution, un retard d'absorption, etc) du $X^{\text{ème}}$ individu, et η est la différence entre la valeur mesurée de P et sa valeur typique dans la population PIT .

Généralement, une distribution log-normale est utilisée afin d'éviter que les paramètres individuels soient négatifs. De l'équation (3) on en déduit donc :

$$P_x = PIT \cdot \exp(\eta) \quad (4)$$

Pour finir, les modèles de population doivent inclure une description de la variabilité résiduelle inexplicée (RUV). Elle est aussi appelée « variabilité intraindividuelle », et inclut l'erreur pré-analytique (par exemple l'heure de prélèvement) ainsi que l'erreur analytique (erreur dans la mesure de la concentration). La RUV est définie par une quantité epsilon (ϵ) reflétant la différence entre les données observées pour un individu et la prédiction du modèle (la résiduelle). ϵ est supposé être distribué normalement et centré autour de zéro, et est résumé par sa variance (ou écart-type), souvent appelée sigma σ , qui est estimée à partir des données. La RUV peut être représenté par l'équation (4).

$$Y_{\text{obs}} = TY + \epsilon \quad (5)$$

Y_{obs} est la valeur obtenue par le modèle de Y , TY est la vraie valeur de Y et ϵ l'erreur résiduelle, de distribution normale, de moyenne 0 et de variance σ^2 .

De manière similaire au calcul de P_x , les modèles permettant d'estimer Y_{obs} sont des modèles combinés ou proportionnels, utilisant des distributions log-normales. On obtient ainsi l'équation (6) :

$$Y_{\text{obs}} = TY \cdot \exp(\epsilon) \quad (6)$$

II.2.1.2. Covariables ou effets fixes

Les covariables observables connues et prédictibles par avance, qui entraînent une variation des paramètres pharmacocinétiques sont ainsi appelées effets fixes. Par exemple, si l'on sait que la clairance est proportionnelle au poids, alors le poids est un paramètre à effet fixe, et la clairance est exprimée dans le modèle en fonction du poids.

La variabilité fréquemment rencontrée dans les mesures d'exposition, telles que l'AUC ou les concentrations maximales ou minimales, peut être envisagée comme une distribution continue de valeurs composées de sous-populations résultant de différents facteurs démographiques et physiopathologiques. L'identification et la quantification de ces différences peuvent conduire à des recommandations posologiques pour des populations spéciales de patients ou inversement, elles peuvent montrer que des ajustements de dose ne sont pas nécessaires.

L'identification des covariables qui expliquent la variabilité est un objectif important de toute évaluation de modélisation de population. Au cours du développement d'un médicament, des questions telles que "dans quelle mesure l'exposition au médicament varie-t-elle avec l'âge, le poids, la fonction rénale des patients ?" trouvent souvent leurs réponses dans les résultats des essais cliniques. Cependant, de telles informations peuvent également être obtenues grâce à

la modélisation de population. Cette dernière développe des relations quantitatives entre les covariables (comme l'âge par exemple) et les paramètres, prenant en compte la BSV "explicable" en incorporant l'influence des covariables sur θ . Il existe plusieurs approches (32) qui ont été utilisées pour évaluer les effets des covariables. Cependant, en général, les évaluations graphiques des données sont le meilleur point de départ.

II.2.2. Simulations pharmacocinétiques

Utiliser des modèles pour simuler des données est un élément important de l'évaluation et de l'inférence des modèles pharmacométriques.

Dans le cadre de l'évaluation, le modèle peut être exploité afin de simuler des données qui permettront une comparaison directe avec les données de référence. Cela peut être fait en utilisant soit un sous-ensemble de la base de données originale qui a servi pour construire le modèle (validation interne), soit un nouvel ensemble de données (validation externe).

Au contraire, dans une situation d'inférence, le modèle est utilisé pour simuler des données autres que les données observées. Dans ce contexte, on parle d'interpolation (simulation de données non observées situées dans les limites des données originales) ou d'extrapolation (simulation de données non observées qui se situent en dehors des limites des données originales). Comme nous l'avons vu précédemment, l'étude ANRS QUATUOR 170 (27) a fourni des données pour une prise en charge discontinue 4j/7 pour la rilpivirine, mais il n'existe à ce jour pas de données concernant la doravirine. Nous sommes ainsi à la fois dans un processus de validation externe (rilpivirine) et d'extrapolation (doravirine).

L'extrapolation nécessite de la confiance dans les hypothèses du modèle sous-jacent. Les simulations doivent donc être interprétées en ayant une compréhension claire des limites et des hypothèses inhérentes au modèle. Néanmoins, utiliser des modèles pour définir des mécanismes et des hypothèses, ainsi que pour extrapoler et tester expérimentalement les prédictions du modèle, fait partie du paradigme "Apprendre et Confirmer" de la construction de modèles (33). Les informations provenant d'études précédemment menées peuvent être utilisées pour simuler les plages attendues de réponses pour les essais cliniques à venir. Ensuite, les informations recueillies dans le nouvel essai peuvent être utilisées pour confirmer le modèle et potentiellement enrichir les informations fournies par le modèle. À chaque cycle, la robustesse et la pertinence du modèle sont de mieux en mieux établies.

La simulation à partir de modèles avec des paramètres à effet fixe et à effet aléatoire (simulation stochastique) est plus complexe que la simulation non stochastique à partir de simples modèles à effet fixe. Les paramètres à effet aléatoire tiennent compte de la variabilité inexplicée dans les données qui doit être recréée lors de la simulation. Cela se fait en utilisant un générateur de nombres aléatoires pour échantillonner les valeurs des paramètres à partir d'une distribution, avec la moyenne et l'écart-type de la distribution des effets aléatoires tels que trouvés dans le modèle de pharmacocinétique de population originel. La plupart des logiciels de modélisation disposent de générateurs de nombres aléatoires pour une variété de distributions (par exemple, uniforme, normale, log-normale, binomiale, etc.) appropriées à un modèle donné.

De plus, le modèle doit être simulé à plusieurs reprises afin que la distribution simulée puisse être vraisemblable. On parle ainsi de simulations de Monte Carlo, permettant de résoudre des problèmes complexes en utilisant des méthodes probabilistes. Cette méthode tire son nom du célèbre casino de Monte Carlo, en raison du caractère aléatoire de ses jeux. La simulation de

Monte Carlo est utilisée dans de nombreux domaines, tels que la finance, la physique, l'économie et l'ingénierie, pour résoudre des problèmes complexes où les calculs déterministes sont difficiles ou impossibles. Prenons un exemple simple : supposons que nous voulions savoir quelle est la probabilité de gagner à un jeu de pile ou face. Nous pouvons simuler ce jeu en lançant une pièce un grand nombre de fois et en enregistrant les résultats. Plus nous lançons la pièce, plus notre estimation de la probabilité de gagner sera précise. En théorie, plus il y a de répliques de simulation, meilleure est la vraisemblance, mais le nombre réellement effectué est souvent limité par des considérations de temps et de taille des données. Une "règle générale" courante est qu'au moins 200 simulations sont nécessaires afin d'obtenir des valeurs moyennes, et au moins 1 000 sont nécessaires pour obtenir des intervalles de confiance.

Ainsi, la simulation de Monte Carlo dans le domaine pharmacocinétique est utilisée pour générer des ensembles de données virtuelles, représentant des populations virtuelles de patients. Ces ensembles de données incluent des paramètres physiologiques, des caractéristiques démographiques et d'autres facteurs qui peuvent influencer la pharmacocinétique des médicaments. On génère ainsi des situations aléatoires en fonction de distributions de probabilité spécifiées pour représenter la variabilité et l'incertitude inhérentes aux paramètres pharmacocinétiques influençant la réponse aux médicaments.

II.2.3. Logiciels utilisant des méthodes paramétriques de PKPOP

Les logiciels de modélisation à effets mixtes non linéaires rassemblent les données et les modèles, mettant en œuvre une méthode d'estimation pour trouver les paramètres des modèles structurels, statistiques et de covariables qui décrivent les données.

Il existe plusieurs logiciels permettant de réaliser des études pharmacocinétiques de populations. On peut citer notamment NONMEM (34), P-PHARM, PKBUGS et Monolix.

Lors de nos travaux personnels, nous avons utilisé le package Mrgsolve du logiciel Rstudio, qui repose sur des modèles de covariable non linéaire à effets mixtes (NLEM) . Une description de la méthodologie et de la mise en œuvre pratique d'études avec ce logiciel sera présentée dans la troisième partie de cette thèse, avec l'exemple de la doravirine et de la rilpivirine. Voici quelques notions plus théoriques concernant son utilisation.

Mrgsolve est un package R spécifiquement conçu pour la modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique (35). Il combine le codage R et C++ pour la simulation pharmacocinétique à partir de modèles hiérarchiques d'équations différentielles ordinaires. Ce package utilise Livermore Solver for Ordinary Differential Equations, un résolveur d'équations différentielles ordinaires (ODE) issu de la bibliothèque ODEPACK1, qui est interfacé avec R grâce au package Rcpp2.

Il est possible de spécifier les différentes étapes de la pharmacocinétique, telles que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du médicament, et simuler les profils de concentration du médicament dans le temps. Le package permet également d'intégrer des modèles pharmacodynamiques aux modèles pharmacocinétiques.

Une fois le modèle pertinent implémenté, il est possible de spécifier et simuler différents schémas posologiques, tels que des doses uniques, des doses multiples, des perfusions continues, des doses en bolus, les intervalles de temps et les durées d'administration selon les besoins. Il est ensuite possible d'extraire des indices pharmacocinétiques spécifiques, telles que les concentrations maximales (C_{max}), les aires sous la courbe (AUC), les demi-

vies, et d'effectuer des analyses statistiques et graphiques pour visualiser les résultats. Mrgsolve s'intègre bien avec d'autres packages populaires de R, offrant ainsi des fonctionnalités pour analyser les résultats des simulations. On peut citer notamment l'écosystème tidyverse avec ggplot2 pour la visualisation graphique, et dplyr pour la manipulation de données.

Nous allons maintenant mettre en application ces notions théoriques de simulations PKPOP avec l'exemple de l'étude de la pénétrance virologique de la doravirine et de la rilpivirine, afin de déterminer si cette molécule est une bonne candidate à une prise en charge thérapeutique 4j/7.

III. Evaluation pharmacocinétique in silico de la pardonance pour la doravirine et la rilpivirine

III.1. Introduction

La rilpivirine et la doravirine sont des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse utilisés dans les stratégies de traitement des patients atteints du VIH, comme le mentionnent les directives de l'EACS (36). La RPV est disponible à une dose quotidienne de 25 mg, seule ou en association dans un schéma thérapeutique en comprimé unique avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil (37). La DOR est disponible soit sous forme de molécule unique, soit en association avec le fumarate de ténofovir et la lamivudine, à une dose quotidienne de 100 mg (38,39).

Ces deux médicaments se caractérisent par une demi-vie prolongée (15h pour la DOR (38) et 45h (37) pour la RPV), expliquant pourquoi il serait théoriquement possible de manquer une ou plusieurs prises sans conséquence en termes d'efficacité antirétrovirale et d'apparition de mutations de résistance. Sur la base de cette hypothèse, l'essai clinique ANRS 170 QUATUOR, mené de septembre 2017 à janvier 2018, a évalué une thérapie ARV intermittente chez les patients atteints du VIH-1 (4 jours par semaine au lieu de 7 jours par semaine) (27). Il a montré une non-infériorité de la stratégie des 3 jours de repos par rapport au schéma standard (7 jours par semaine) et était associé à une meilleure qualité de vie. Cet essai incluait la RPV mais pas la DOR, qui n'a été commercialisée qu'après le début de l'étude. Cependant, les résultats d'une étude rétrospective récente réalisée chez un nombre limité de patients suggèrent que la stratégie des 3 jours de repos avec la DOR pourrait également être efficace (40). Néanmoins, les conséquences de la stratégie des 3 jours de repos sur les concentrations de la RPV ou de la DOR n'ont pas encore été complètement décrites.

Le suivi thérapeutique des médicaments (STP) INNTI est réalisé en routine clinique sur la base des concentrations résiduelles (C24h) et peut être utile dans certains cas pour détecter une exposition sous-optimale (41). En effet, une grande variabilité interindividuelle des C24h a été observée pour ces médicaments (42). De plus, une bonne relation exposition-effet a été observée pour la DOR, montrant qu'avec une dose de 100 mg par jour, la plupart des patients atteignent l'efficacité (43). En ce qui concerne la RPV, *Neant et al.* ont montré une association entre la C24h de la RPV et l'échec virologique, et ont proposé un seuil de C24h de 70 µg/L comme objectif optimal pour éviter la sous-exposition (44).

La pharmacocinétique de population permet de décrire l'évolution d'un médicament après sa prise, de quantifier et d'identifier ses facteurs de variabilité, et de réaliser des simulations (28). Sur la base de ces simulations, il est possible d'évaluer différents scénarios hypothétiques, en particulier les conséquences de l'oubli d'une dose sur l'exposition au médicament (45).

Les objectifs de notre étude étaient les suivants : (i) mettre en œuvre des modèles pharmacocinétiques de population précédemment publiés pour la DOR et la RPV, (ii) simuler les conséquences d'une stratégie de pause de 3 jours sur les concentrations plasmatiques des deux médicaments en utilisant des simulations de Monte-Carlo, (iii) construire un nomogramme permettant d'estimer la probabilité d'obtenir une concentration thérapeutique efficace après 3 jours sans prise de médicament, bâtie sur la mesure de C24h pour chaque médicament.

III.2. Matériels et méthodes

III.2.1. Simulations

Des modèles pharmacocinétiques de population issus de la littérature ont été utilisés pour chaque médicament dans le package R Mrgsolve (35). Cinq cents séries de 10 000 simulations de Monte Carlo à l'état d'équilibre, pour une dose typique de 25 mg/jour pour la RPV et de 100 mg/jour pour la DOR, ont été réalisées pour deux scénarios : i) sans interruption du traitement et ii) après 3 jours d'interruption du traitement.

Comme nous l'avons vu précédemment, 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.

Le modèle pharmacocinétique de population pour la DOR a été développé à partir de 947 patients participant aux phases 2b et 3 d'essais cliniques (43). Brièvement, il s'agit d'un modèle structurel monocompartimental avec absorption de premier ordre et élimination linéaire à partir du compartiment central. Dans ce modèle, le poids corporel et l'âge ont été identifiés comme covariables (dans l'article original, une covariable distinguant les patients sains des patients atteints du VIH a été utilisée, mais les simulations ont été effectuées uniquement pour les patients atteints du VIH). Les paramètres rapportés dans la publication originale ont été utilisés avec quelques modifications : l'erreur résiduelle a été réduite à 0,001 afin d'obtenir des profils PK simulés avec moins de bruits de fond et afin de ne prendre en compte que la variabilité interindividuelle et les effets des covariables citées précédemment (46).

Les paramètres PK des modèles mis en œuvre sont rapportés dans le Tableau 1. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre de la DOR ont été simulées après une dose typique de 100 mg une fois par jour. Il convient de noter que les quotients inhibiteurs (QI) pour la DOR étaient supérieurs à 10 pour la plupart des mutations, mais pouvaient atteindre 6 pour la mutation Y181C (la plus fréquente), ce qui nous a amené à choisir cette valeur pour notre étude (47).

Pour la RPV, le modèle PKPOP utilisé était un modèle à compartiment unique avec absorption du premier ordre et élimination linéaire, développé à partir de 249 patients atteints du VIH (42). Les paramètres PK utilisés pour la mise en œuvre sont rapportés dans le Tableau 1. Ce modèle ne comprenait aucune covariable. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre après une dose typique de 25 mg une fois par jour a été simulée. Il convient de noter que le QI choisi pour le RPV était de 4,5 (correspondant à un virus de type sauvage) (47).

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques

	Cl/F (L.h ⁻¹)	V/F (L)	Ka (h ⁻¹)	IIV _{Cl}	IIV _V	Original ε _{add}	Original ε _{prop}	ε _{add} used	ε _{prop} used
DOR	6.34	162	1.4	0.013	0.102	0.521	/	0.001	0.001
RPV	11.7	401	4	0.1089	1	9.8	0.216	0.001	0.001

^a Abréviations : Cl/F clairance moyenne ; V/F volume de distribution moyen ; Ka coefficient d'absorption moyen d, IIV_{Cl} variabilité inter-individuelle moyenne sur la clairance ; IIV_V variabilité inter-individuelle moyenne sur le volume de distribution; ε_{add} erreur additive résiduelle; ε_{prop} erreur proportionnelle résiduelle

III.2.2. Analyses statistiques

La vraisemblance du modèle a été évaluée en comparant la médiane des concentrations résiduelles C24h (et son écart-type au sein des séries de simulations) avec les C24h observées dans la littérature. Des histogrammes des concentrations résiduelles simulées ont été réalisés et des filtres basés sur les percentiles ont été appliqués pour éliminer les valeurs extrêmes (valeurs aberrantes). Quatre filtres percentiles ont été étudiés et comparés avec les C24h simulées dans le cadre d'une analyse de sensibilité : ([quantile_1-quantile_99], [quantile_2,5-quantile_97,5], [quantile_5-quantile_95] et [quantile_10-quantile_90]).

Les proportions ± écart-type (sd) des patients simulés avec une résiduelle et une concentration après 3 jours d'interruption (C72h/3do) supérieures à l'CI50 (5,2 µg/L pour DOR et 20,5 µg/L pour RPV) et au QI (6 X CI50 pour DOR et 4,5 X CI50 pour RPV) ont ensuite été calculées pour les deux médicaments.

Enfin, un nomogramme a été construit en divisant la C24h simulée ± sd en 10 sous-groupes (sur la base des déciles) et la probabilité d'avoir un C72h/3do > CI50 et > QI*CI50 a été évaluée pour chaque décile de C24h.

III.3. Résultats

III.3.1. Simulations avec la doravirine

L'histogramme des C24h simulées pour la DOR est présenté dans la Figure 1. La médiane ± écart-type des C24h obtenus après filtrage des différents intervalles de quantiles étaient : 397 ± 0 µg/L pour tous les intervalles de quantiles [1-99], [2,5-97,5], [5-95] et [10-90] (Tableau 2). Les valeurs médianes de C24h étaient proches de celles trouvées dans la littérature et les différents filtres de quantiles n'ont pas modifié de manière significative les résultats. Dans la littérature, les C24h pour une dose de 100 mg/jour variaient de 252,7 µg/L à 420 µg/L. En détail, *Anderson et al.* (48) ont rapporté une moyenne de 252,7 µg/L (min = 202,7 µg/L à max = 315 µg/L), *Yee et al.* 2017 (49) ont rapporté une moyenne ±sd de 266 ± 43 µg/L, *Yee et al.* 2019 (43) ont rapporté une moyenne de 384 µg/L (373 µg/L à 526 µg/L), *Khalilieh et al* (50). ainsi que *Boyle et al.* (51) ont rapporté une moyenne géométrique de 396 µg/L et *Wang et al.* (52) une moyenne géométrique de 420 µg/L.

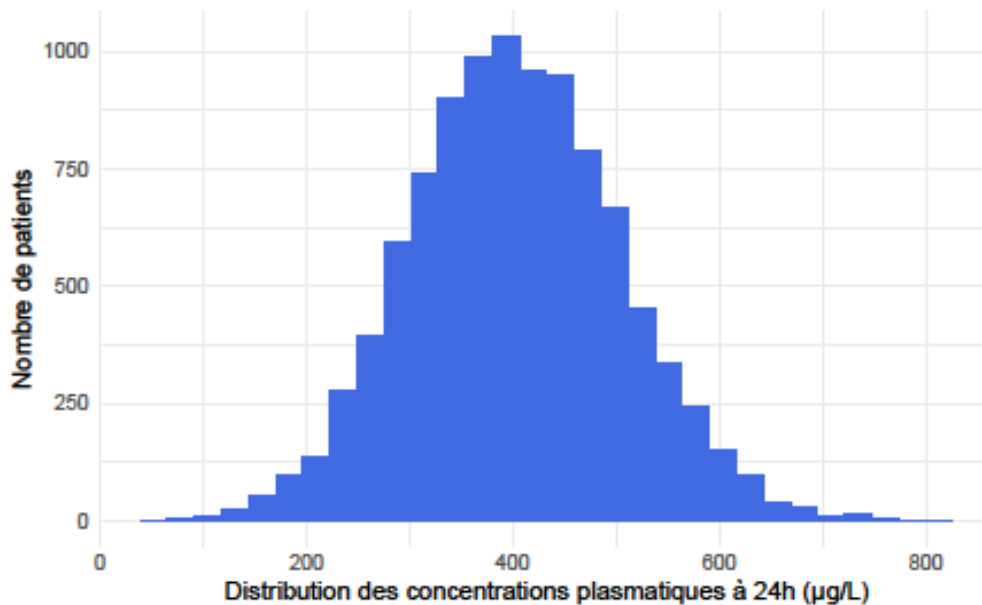


Figure 1 : Histogramme des concentrations simulées de DOR (µg/L) à 24h

III.3.2. Simulations avec la rilpivirine

L'histogramme des C24h simulées pour la RPV est présenté dans la Figure 2. Pour RPV, les médianes (en µg/L) des C24h obtenues après application des différents quantiles étaient : $61,8 \pm 0,4$ µg/L pour tous les intervalles de quantiles [1-99], [2,5-97,5], [5-95] et [10-90] (Tableau 2). La littérature a rapporté une étendue de C24h après une dose de 25 mg/jour allant de 66 à 95 µg/L (analyses in vitro et in vivo). Plus précisément, *Hoetelmans et al.* (53) ont rapporté une moyenne \pm écart-type de $66,9 \pm 29,5$ µg/L ; *Aouri et al.*(42) ont rapporté une moyenne (IC95%) de 69 (33,5-125,6) µg/L ; *Neant et al.* (44) ont rapporté une médiane de 96 µg/L ; *Dickinson et al.*(54) ont rapporté une moyenne (min-max) de 76,3 µg/L (68,7 µg/L - 94,8 µg/L) et *Goebel et al.* (55) ont rapporté une moyenne \pm écart-type de $95,3 \pm 30,9$ µg/L.

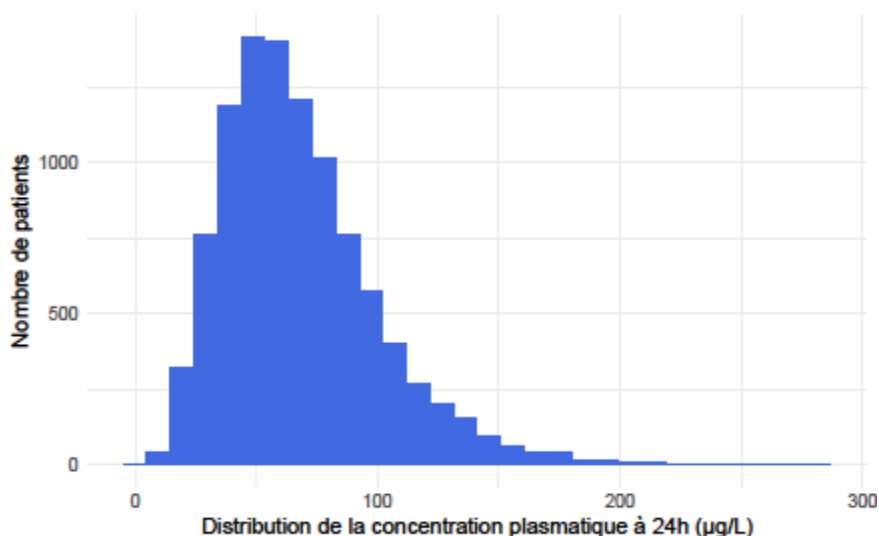


Figure 2 : Histogramme des concentrations simulées de RPV (µg/L) à 24h

III.4. Analyse de sensibilité pour la proportion de patients avec des concentrations efficaces de DOR et RPV

La proportion de patients avec des $C_{24h} > CI_{50}$, $C_{72h/3do} > CI_{50}$ et $C_{72h/3do} > QI$ est présentée dans le Tableau 2. Pour la DOR, la proportion de $C_{24h} > CI_{50}$ était de 100% quel que soit le quantile utilisé pour filtrer les simulations. La probabilité (%) d'avoir une concentration efficace à $C_{72h/3do} > CI_{50}$ était de $93,6 \pm 0,2\%$, tandis que la probabilité de $C_{72h/3do} > QI$ variait entre $57,5 \pm 0,5\%$ et $58,6 \pm 0,5\%$, selon le quantile choisi.

Pour RPV, la proportion de $C_{24h} > CI_{50}$ était comprise entre 99% et 100% selon le quantile utilisé pour filtrer les simulations. La probabilité d'avoir une concentration efficace à $C_{72h/3do} > CI_{50}$ était comprise entre $8,8 \pm 0,5\%$ et $16,4 \pm 0,4\%$, tandis que la probabilité d'avoir $C_{72h/3do} > QI$ était toujours de 0%.

Tableau 2 : Résultats des proportions simulées selon les différents quantiles de filtration utilisés

INNTI	Concentrations et proportions(%)	Quantile [10-90]	Quantile [5-95]	Quantile [2.5-97.5]	Quantile [1-99]
DOR DOSE = 100mg	C24h ($\mu\text{g/L}$)	397 \pm 0	397 \pm 0	397 \pm 0	397 \pm 0
	Proportions $C_{24h} > CI_{50}$ à 24h	100 \pm 0	100 \pm 0	100 \pm 0	100 \pm 0
	Proportions $C_{24h} > CI_{50}$ à 72h	93.6 \pm 0.3	93.6 \pm 0.2	93.6 \pm 0.2	93.6 \pm 0.2
	Proportions $C_{24h} > CI_{50} * QI$ à 72h	57.5 \pm 0.5	58.0 \pm 0.5	58.4 \pm 0.5	58.6 \pm 0.5
RPV DOSE = 25mg	Co 24h ($\mu\text{g/L}$)	61.8 \pm 0.4	61.8 \pm 0.4	61.8 \pm 0.4	61.8 \pm 0.4
	Proportions $C_{24h} > CI_{50}$ à 24h	100 \pm 0	100 \pm 0	100 \pm 0	99.3 \pm 0.1
	Proportions $C_{24h} > CI_{50}$ à 72h	8.8 \pm 0.5	13.4 \pm 0.4	15.3 \pm 0.4	16.4 \pm 0.4
	Proportions $C_{24h} > CI_{50} * QI$ à 72h	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0

III.5. Nomogramme pour prédire la probabilité de $C_{72h/3do} > CI_{50}$ en fonction de C_{24h}

Le nomogramme de probabilité de $C_{72h/3do} > CI_{50}$ et $C_{72h/3do} > QI$ en fonction de la concentration résiduelle est présenté dans le Tableau 3 pour le filtre de quantile [1-99].

Pour la DOR, la probabilité d'avoir $C_{72h/3do} > CI_{50}$ variait de $87,9 \pm 1\%$ à $99,2 \pm 0,3\%$ du percentile de C_{24h} le plus bas au plus élevé. De manière intéressante, $C_{24h} > 421,8 \mu\text{g/L}$ était associé à une probabilité de $C_{72h/3do} > CI_{50}$ supérieure à 95%. La probabilité d'avoir $C_{72h/3do} > QI$ variait de $34,8 \pm 1,5\%$ à $91,7 \pm 1\%$ et $C_{24h} > 481,3 \mu\text{g/L}$ était associé à une probabilité de $C_{72h/3do} > QI$ supérieure à 80%.

Pour la RPV, après une dose standard de 25 mg une fois par jour, la probabilité d'avoir $C_{72h/3do} > CI_{50}$ variait de 0% à 100% du percentile de C_{24h} le plus bas au plus élevé, tandis que la probabilité d'avoir $C_{72h/3do} > QI$ était de 0% quel que soit le percentile de C_{24h} .

Tableau 3 : Probabilité d'avoir une concentration efficace à 72h de pardonance en fonction de la concentration résiduelle à 24h

Doravirine 100 mg			Rilpivirine 25 mg		
C24 intervalle (µg/L)	Probabilité C>CI50 à 72h (%)	Probabilité C>QI à 72h (%)	C24 intervalle (µg/L)	Probabilité C>CI50 à 72h (%)	Probabilité C>QI à 72h (%)
164.9±0 - 270.9±0	87.9±1	34.8±1.5	18±0.4 - 33.7±0.3	0±0	0±0
270.9±0 - 312.9±0	89.3±1	38.8±1.5	33.7±0.3 - 41.7±0.3	0±0	0±0
312.9±0 - 344±0	90.5±0.9	43.1±1.5	41.7±0.3 - 48.5±0.3	0±0	0±0
344±0 - 371±0	91.7±0.9	47.6±1.6	48.5±0.3 - 55.1±0.3	0±0	0±0
371±0 - 396.4±0	93±0.8	52.9±1.7	55.1±0.3 - 61.8±0.4	0±0	0±0
396.4±0 - 421.8±0	94.2±0.8	58.6±1.6	61.8±0.4 - 69.1±0.4	0±0	0±0
421.8±0 - 449.2±0	95.4±0.7	64.9±1.6	69.1±0.4 - 77.7±0.4	0±0	0±0
449.2±0 - 481.3±0	96.7±0.6	72.5±1.5	77.7±0.4 - 88.7±0.5	0.5±0.3	0±0
481.3±0 - 525.4±0	98±0.5	81±1.3	88.7±0.5 - 105.6±0.7	60.9±3.7	0±0
525.4±0 - 645±0	99.2±0.3	91.7±1	105.6±0.7 - 163.1±2.2	100±0	0±0

III.6. Discussion

Dans cette étude, nous avons mis en œuvre des modèles issus de la littérature afin d'évaluer, à l'aide de simulations de Monte-Carlo, la proportion de patients présentant des concentrations virologiquement efficaces après 72 heures d'interruption thérapeutique. En ce qui concerne le choix des modèles pour les simulations, les deux modèles utilisés dans cette étude ont été sélectionnés car ils ont été construits sur la base d'un nombre élevé de patients, ce qui renforce leur fiabilité.

Les conséquences connues des stratégies intermittentes avec des combinaisons incluant des INNTI sont encore établies sur un nombre limité d'essais cliniques. L'étude ANRS 170 QUATUOR a montré la non-infériorité des stratégies de traitement intermittent, avec des combinaisons comprenant principalement des inhibiteurs d'intégrase en tant que troisième agent antirétroviral. Cependant, certains patients ont reçu des combinaisons avec de la RPV en tant que troisième agent antirétroviral, et des échecs de traitement liés à l'émergence de mutations ont été observés (27). Les données de l'essai BREATHER (56) réalisé en Afrique ont montré des preuves de la non-infériorité d'une stratégie de cessation médicamenteuse de 2 jours, par rapport à un traitement continu, chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes recevant la combinaison ténofovir disoproxil fumarate/lamivudine/éfavirenz. Plus récemment, *Palich et al.* (40) ont trouvé que la stratégie de cessation médicamenteuse de 3 jours avec la combinaison ténofovir-lamivudine-DOR était efficace dans une étude rétrospective observationnelle bicentrique comprenant 43 patients.

Pour les deux médicaments, la proportion de simulations avec des concentrations résiduelles à 24 heures supérieure à CI_{50} devrait logiquement être proche de 100%, car cela correspond à la dose thérapeutique proposée dans les essais cliniques. De plus, la proportion de $C_{72h/3do} > CI_{50}$ ou $> CI_{50} \times QI$ renseigne sur la capacité de la molécule à être un bon candidat pour une stratégie d'interruption médicamenteuse de 3 jours.

Outre l'évaluation de la pardonance dans le cas d'une stratégie de cessation médicamenteuse de 3 jours, ce travail peut également être utilisé pour évaluer l'observance du patient. En effet, dans cet article, une distribution de valeurs plausibles de C_{24h} est fournie pour la DOR et la RPV, et si un patient présente une C_{24h} inférieure aux valeurs extrêmes simulées de C_{24} , il est très probable que ce patient soit non adhérent.

Les simulations de patients virtuels peuvent être associées à des combinaisons de paramètres pharmacocinétiques erronées et à des profils irréalistes, en particulier lorsque la mise en œuvre du modèle est effectuée sans connaître la matrice de variance-covariance (presque jamais fournie dans la littérature). Afin d'éliminer ces profils irréalistes, nous avons appliqué des filtres pour supprimer les valeurs extrêmes. Étant donné que le choix d'un seuil pour filtrer les valeurs est subjectif, nous avons étudié 4 valeurs différentes de quantiles permettant une analyse de sensibilité. En ce qui concerne les résultats globaux, la médiane des C_{24h} simulées était du même ordre que celle rapportée dans la littérature, et les proportions de $C_{24h} > CI_{50}$ pour la dose commercialisée étaient toujours égales à 100% pour la DOR et la RPV, ce qui permet de "valider" les modélisations effectuées.

Pour la DOR ou la RPV, il y avait une légère variation dans les proportions de patients ayant une concentration $C_{72h/3do}$ supérieure à la CI_{50} et à la $CI_{50} \times QI$ en fonction du quantile choisi, mais cela reste dans le même ordre de grandeur pour chaque médicament. Étant donné que l'influence du quantile n'était pas cliniquement différente entre les médicaments, les

nomogrammes ont été construits de préférence avec l'intervalle [1-99], ce qui permet de conserver le plus grand nombre de simulations.

En ce qui concerne les résultats pour la RPV, quelle que soit la C24h, la probabilité d'avoir une $C_{72h/3do} > CI_{50} \times QI$ était toujours nulle. Si la CI_{50} est considérée comme une concentration efficace, il pourrait être recommandé de viser une valeur minimale de C24h de 105,6 µg/L pour proposer à un patient une stratégie d'interruption médicamenteuse de 3 jours (probabilité d'environ 100 %). Cette probabilité chute drastiquement à 60 % en dessous de 105,6 µg/L, avec des probabilités de 0 pour une valeur de C24h inférieure à 77,7 µg/L. En revanche, la DOR présente des résultats plus optimistes et les patients ayant une C24h d'au moins 421,8 µg/L pourraient se voir proposer de participer à un régime intermittent (avec une probabilité d'au moins 65 % d'avoir une concentration efficace égale à la $CI_{50} \times 6$ après 72 heures de pause thérapeutique). Sur la base de ces résultats, la DOR semble être un meilleur candidat pour une stratégie de cessation médicamenteuse de 3 jours que la RPV. Les deux nomogrammes développés pourraient aider les cliniciens afin de décider d'inclure ou non un patient dans une stratégie de cessation médicamenteuse de 3 jours.

Dans cette étude, nous avons évalué les concentrations totales dans le sang. Cependant, la liaison aux protéines plasmatiques de la DOR est plus faible que celle de la RPV (76 % contre 99,7 % respectivement), ce qui entraîne une meilleure diffusion dans les tissus pour la DOR et renforce la pardonance de la DOR par rapport à la RPV (47).

Une explication plausible des résultats observés dans cette étude est que la dose de 25 mg/jour de RPV retenue lors du développement du médicament, correspondant à la dose minimale efficace, est trop faible (57). Le choix de cette dose minimale était probablement motivé par le risque accru de prolongation de l'intervalle QT observé avec une dose de 75 mg/jour. En revanche, pour la DOR, une dose plus élevée a été sélectionnée parmi les 4 doses testées par jour : 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg (43,58) .

L'une des principales limites de ce travail est que les simulations ont été réalisées pour une seule molécule, ce qui n'est pas le cas dans les situations réelles. L'effet de la trithérapie ou de la bithérapie dépend de l'effet de l'association (effet de chaque médicament ou effet synergique de l'association), ce qui n'a pas été pris en compte dans ce travail. Cependant, il est très difficile de prendre en compte l'effet de la thérapie combinée et, dans de nombreux travaux sur les anti-infectieux, seul l'effet d'une seule molécule est considéré.

Une autre limite à ce travail est que nous avons dû faire l'hypothèse forte que les concentrations plasmatiques reflètent l'effet pharmacodynamique (PD). Par exemple, il a été démontré avec les inhibiteurs d'intégrase que la demi-vie PD est plus longue que la demi-vie plasmatique. Dans ce cas, le médicament est lié à sa cible avec une forte affinité, ce qui explique pourquoi, même si les concentrations plasmatiques sont largement diminuées, l'effet persiste. Par exemple, *Min et al.* ont observé avec 50 mg de dolutégravir une fois par jour que la réponse virologique était maintenue jusqu'à 3 jours après la dernière prise (59), et ce, même si la demi-vie plasmatique est « seulement » de 13 à 14h. Pour aller plus loin à ce sujet, selon *Cottrell et al.* (60), la CI_{90} in vitro est maintenue pendant plus de 30 heures après une seule administration. Pour les INNTI, à notre connaissance, aucune étude n'a montré des résultats similaires.

Une autre limitation de ce travail est que ces modèles ne tiennent pas compte des variations des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre chez les patients obèses. En effet, il a été démontré dans cette population que les concentrations sériques de doravirine étaient

généralement augmentées de 13 % à 20 % par rapport aux individus ayant un poids normal. En revanche, les données des essais cliniques FLAIR et ATLAS 2M (61,62) et d'autres études portant sur les facteurs prédictifs d'échec virologique ont montré que les concentrations de rilpivirine étaient plus faibles chez les populations obèses (63).

Un autre point important est que la médiane des concentrations résiduelles de nos simulations pour la DOR était proche des valeurs les plus élevées rapportées dans la littérature, tandis que la médiane simulée des C24h pour la RPV était proche des valeurs les plus faibles de la littérature, ce qui pourrait exagérer les différences entre la DOR et la RPV. Ce phénomène pourrait être lié aux modèles utilisés pour les simulations, ce qui est hors de notre contrôle. Néanmoins, l'ampleur des différences observées dans le nomogramme reste très importante.

Enfin, pour la RPV, le QI utilisé est celui des souches de type sauvage. Les mutations apparentes après des concentrations sous-thérapeutiques possibles n'ont pas été prises en compte. Cependant, une étude (47) a montré que le QI de la mutation la plus fréquente associée à l'échec du traitement par la RPV était plus faible (1,4 pour Y181C) que le QI de type sauvage (64).

En conclusion, nos résultats indiqueraient que le traitement par la DOR présenterait une plus grande tolérance que celui par la RPV, car il entraînerait une proportion plus élevée de patients bénéficiant d'une exposition médicamenteuse efficace. De plus, nous avons observé que la concentration initiale pourrait être un marqueur prometteur pour prédire la tolérance thérapeutique. Malgré certaines limitations, la DOR se présenterait comme un candidat prometteur en tant qu'agent thérapeutique pour une stratégie de traitement d'entretien intermittent. Cependant, des études cliniques supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer ces résultats et d'évaluer plus en détail les nomogrammes développés.

Conclusion

Dans cette étude, nous avons évalué l'exposition médicamenteuse de deux médicaments antirétroviraux, la doravirine et la rilpivirine, dans le contexte d'une stratégie de traitement d'entretien intermittent. Des simulations de Monte-Carlo ont été utilisées pour estimer la proportion de patients atteignant des concentrations efficaces de médicament après une période de 3 jours sans traitement.

Les résultats ont montré que la doravirine présenterait une proportion plus élevée de patients avec une exposition médicamenteuse efficace par rapport à la rilpivirine. Des nomogrammes ont été développés pour aider les cliniciens à prendre des décisions quant à l'inclusion ou non d'un patient dans cette stratégie de traitement « week-end off ». Ces nomogrammes sont basés sur la probabilité d'atteindre des concentrations efficaces à 72 heures en fonction des concentrations résiduelles à 24 heures. Au-delà de la notion de pardonance, ces résultats pourraient aussi servir à l'interprétation de l'observance des patients, l'adhérence des patients aux traitements étant une composante majeure de la réussite virologique.

Certaines limitations de cette étude doivent être prises en compte. Les simulations ont été réalisées pour une seule molécule et ne tiennent pas compte des interactions entre les médicaments dans les associations thérapeutiques. De plus, les concentrations plasmatiques sont supposées refléter l'effet pharmacodynamique, bien que cela puisse ne pas être le cas pour tous les médicaments.

En conclusion, cette étude suggère que le traitement par doravirine serait plus indulgent que celui par la rilpivirine dans le cadre de cette stratégie thérapeutique novatrice. Cependant, des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer les nomogrammes développés.

Références bibliographiques

1. Atkinson AJ, Lalonde RL. Introduction of quantitative methods in pharmacology and clinical pharmacology: a historical overview. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2007;82(1):3-6.
2. Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comput Biomed Res.* oct 1972;5(5):411-59.
3. Bleibtreu A. YY. Infection à VIH et sida. In: Pilly E, éditeur. *Maladies infectieuses et tropicales: tous les items d'infectiologie.* 26e éd. 2018. Paris: Alinéa plus; 2017.
4. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH - Épidémiologie de l'infection à VIH en France. 2017.
5. Pourcher V. Antirétroviraux. In: Pilly E, éditeur. *Maladies infectieuses et tropicales: tous les items d'infectiologie.* 26e éd. 2018. Paris: Alinéa plus; 2017.
6. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH - Initiation d'un premier traitement antirétroviral. 2018.
7. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA.* 12 juill 2016;316(2):191-210.
8. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clinical Infectious Diseases.* 5 nov 2020;71(8):1920-9.
9. Soriano V, Fernandez-Montero JV, Benitez-Gutierrez L, Mendoza C de, Arias A, Barreiro P, et al. Dual antiretroviral therapy for HIV infection. *Expert Opin Drug Saf.* août 2017;16(8):923-32.
10. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczar D, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet.* 23 sept 2017;390(10101):1499-510.
11. ENCORE1 Study Group. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 26 avr 2014;383(9927):1474-82.
12. Arribas JR, Girard PM, Paton N, Winston A, Marcelin AG, Elbirt D, et al. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. *HIV Med.* mai 2016;17(5):358-67.
13. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* mai 2018;5(5):e211-20.

14. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus–1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2019;68(4):535-44.
15. Kumar P, Johnson M, Molina JM, Rizzardini G, Cahn P, Bickel M, et al. Brief Report: Switching to DOR/3TC/TDF Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through Week 144 in the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 juin 2021;87(2):801-5.
16. pifeltro_synthese_ct17495.pdf [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/pifeltro_synthese_ct17495.pdf
17. final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
18. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH - Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique. 2017.
19. Katlama C, Ghosn J, Murphy RL. Individualized antiretroviral therapeutic approaches: less can be more. *AIDS*. 15 mai 2017;31(8):1065-71.
20. BREATHER (PENTA 16) Trial Group. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents, and young adults (BREATHER): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet HIV*. sept 2016;3(9):e421-30.
21. de Truchis P, Assoumou L, Landman R, Mathez D, Le Dû D, Bellet J, et al. Four-days-a-week antiretroviral maintenance therapy in virologically controlled HIV-1-infected adults: the ANRS 162-4D trial. *J Antimicrob Chemother*. 1 mars 2018;73(3):738-47.
22. Dybul M, Nies-Kraske E, Dewar R, Maldarelli F, Hallahan CW, Daucher M, et al. A proof-of-concept study of short-cycle intermittent antiretroviral therapy with a once-daily regimen of didanosine, lamivudine, and efavirenz for the treatment of chronic HIV infection. *J Infect Dis*. 1 juin 2004;189(11):1974-82.
23. Cohen CJ, Colson AE, Sheble-Hall AG, McLaughlin KA, Morse GD. Pilot study of a novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy: 48-week results of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study. *HIV Clin Trials*. 2007;8(1):19-23.
24. Reynolds SJ, Kityo C, Hallahan CW, Kabuye G, Atwiine D, Mbamanya F, et al. A randomized, controlled, trial of short cycle intermittent compared to continuous antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection in Uganda. *PLoS One*. 22 avr 2010;5(4):e10307.
25. Bellagamba R, Giancola ML, Tommasi C, Piselli P, Tempestilli M, Angeletti C, et al. Randomized clinical trial on efficacy of fixed-dose efavirenz/tenofovir/emtricitabine on alternate days versus continuous treatment. *AIDS*. 1 mars 2019;33(3):493-502.
26. Leibowitch J, Mathez D, de Truchis P, Ledu D, Melchior JC, Carcelain G, et al. Four days a week or less on appropriate anti-HIV drug combinations provided long-term optimal maintenance in 94 patients: the ICCARRE project. *FASEB J*. juin 2015;29(6):2223-34.

27. Landman R, de Truchis P, Assoumou L, Lambert S, Bellet J, Amat K, et al. A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. févr 2022;9(2):e79-90.
28. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 26 sept 2012;1(9):e6.
29. Box GEP, Draper NR. Empirical model-building and response surfaces. Oxford, England: John Wiley & Sons; 1987. xiv, 669 p. (Empirical model-building and response surfaces).
30. Holford NH, Peace KE. Results and validation of a population pharmacodynamic model for cognitive effects in Alzheimer patients treated with tacrine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 déc 1992;89(23):11471-5.
31. Saint-Marcoux F. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine en transplantation d'organes solides = Pharmacokinetic and therapeutic drug monitoring of cyclosporine in organ transplantation [Internet]. Limoges; 2004 [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <http://aurora.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-14669>
32. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic--pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *J Pharmacokinet Biopharm*. oct 1992;20(5):511-28.
33. Miller R, Ewy W, Corrigan BW, Ouellet D, Hermann D, Kowalski KG, et al. How modeling and simulation have enhanced decision making in new drug development. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. avr 2005;32(2):185-97.
34. Beal S, Boeckmann L, Bauer R, Sheiner L. NONMEM User's Guides. (1989–2009). In 2009 [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/NONMEM-User%E2%80%99s-Guides.-%281989%E2%80%932009%29-Beal-Boeckmann/1964357daa9975ac959840262a810b2e0b39c8f4>
35. Elmokadem A, Riggs MM, Baron KT. Quantitative Systems Pharmacology and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling With mrgsolve: A Hands-On Tutorial. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. déc 2019;8(12):883-93.
36. [guidelines-11.1_final_09-10.pdf](https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf) [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf
37. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 août 2023]. Edurant. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/edurant>
38. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 août 2023]. Pifeltro. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pifeltro>
39. Gatell JM, Morales-Ramirez JO, Hagins DP, Thompson M, Keikawus A, Hoffmann C, et al. Forty-eight-week efficacy and safety and early CNS tolerability of doravirine (MK-1439), a novel NNRTI, with TDF/FTC in ART-naïve HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19532.
40. Palich R, Saliba S, Landowski S, Abdi B, Valantin MA, Mahrez R, et al. Intermittent doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate (DOR/3TC/TDF) maintains a high level

of viral suppression in virologically suppressed people living with HIV. *Infect Dis Now*. 14 juin 2023;53(7):104736.

41. Punyawudho B, Singkham N, Thammajaruk N, Dalodom T, Kerr SJ, Burger DM, et al. Therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in HIV-infected patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. déc 2016;9(12):1583-95.
42. Aouri M, Barcelo C, Guidi M, Rotger M, Cavassini M, Hizrel C, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacogenetics Analysis of Rilpivirine in HIV-1-Infected Individuals. *Antimicrob Agents Chemother*. 27 déc 2016;61(1):e00899-16.
43. Yee KL, Ouerdani A, Claussen A, de Greef R, Wenning L. Population Pharmacokinetics of Doravirine and Exposure-Response Analysis in Individuals with HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2019;63(4):e02502-18.
44. Néant N, Lê MP, Bouazza N, Gattacceca F, Yazdanpanah Y, Dhiver C, et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring of rilpivirine and its relationship with virologic response and resistance in a cohort of naive and pretreated HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2020;86(12):2404-13.
45. Guidi M, Csajka C, Buclin T. Parametric Approaches in Population Pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. févr 2022;62(2):125-41.
46. Labriffe M, Woillard JB, Debord J, Marquet P. Machine learning algorithms to estimate everolimus exposure trained on simulated and patient pharmacokinetic profiles. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. août 2022;11(8):1018-28.
47. Feng M, Sachs NA, Xu M, Grobler J, Blair W, Hazuda DJ, et al. Doravirine Suppresses Common Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Associated Mutants at Clinically Relevant Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2016;60(4):2241-7.
48. Anderson MS, Gilmartin J, Cilissen C, De Lepeleire I, Van Bortel L, Dockendorf MF, et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Doravirine, a Novel HIV Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, after Single and Multiple doses in Healthy Subjects. *Antiviral Therapy*. mai 2015;20(4):397-405.
49. Yee KL, Sanchez RI, Auger P, Liu R, Fan L, Triantafyllou I, et al. Evaluation of Doravirine Pharmacokinetics When Switching from Efavirenz to Doravirine in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2017;61(2):e01757-16.
50. Khalilieh S, Yee KL, Sanchez R, Stoch SA, Wenning L, Iwamoto M. Clinical Pharmacokinetics of the Novel HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Doravirine: An Assessment of the Effect of Patient Characteristics and Drug-Drug Interactions. *Clin Drug Investig*. oct 2020;40(10):927-46.
51. Boyle A, Moss CE, Marzolini C, Khoo S. Clinical Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Drug Interaction Profile of Doravirine. *Clin Pharmacokinet*. déc 2019;58(12):1553-65.
52. Wang X, Milinkovic A, Pereira B, Moyle G, Fedele S, Thomas L, et al. Pharmacokinetics of once-daily doravirine over 72 h following drug cessation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 juin 2020;75(6):1658-60.
53. Effect of food and multiple- dose pharmacokinetics of TMC278 as an oral tablet formulation: healthy volunteers [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: https://www.natap.org/2005/ias/ias_12.htm

54. Plasma Tenofovir, Emtricitabine, and Rilpivirine and Intracellular Tenofovir Diphosphate and Emtricitabine Triphosphate Pharmacokinetics following Drug Intake Cessation - PMC [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576083/>
55. Goebel F, Yakovlev A, Pozniak AL, Vinogradova E, Boogaerts G, Hoetelmans R, et al. Short-term antiviral activity of TMC278--a novel NNRTI--in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *AIDS*. 22 août 2006;20(13):1721-6.
56. Turkova A, Moore CL, Butler K, Compagnucci A, Saïdi Y, Musiime V, et al. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label, non-inferiority trial. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196239.
57. Pozniak AL, Morales-Ramirez J, Katabira E, Steyn D, Lupo SH, Santoscoy M, et al. Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. *AIDS*. 2 janv 2010;24(1):55-65.
58. Gatell JM, Morales-Ramirez JO, Hagins DP, Thompson M, Arastéh K, Hoffmann C, et al. Doravirine dose selection and 96-week safety and efficacy versus efavirenz in antiretroviral therapy-naïve adults with HIV-1 infection in a Phase IIb trial. *Antivir Ther*. 2019;24(6):425-35.
59. Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, McCurdy L, Song I, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS*. 10 sept 2011;25(14):1737-45.
60. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba ADM. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet*. nov 2013;52(11):981-94.
61. Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, Swindells S, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 déc 2020;85(4):498-506.
62. Patel P, Ford SL, Crauwels H, Han K, Rossenu S, Neyens M, et al. 2495. Pharmacokinetics of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) Long-Acting (LA) Injectables in HIV-infected Individuals through 48 Weeks in the FLAIR and ATLAS Phase 3 Studies. *Open Forum Infect Dis*. 23 oct 2019;6(Suppl 2):S865-6.
63. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Quercia R, Patel P, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS*. 15 juill 2021;35(9):1333-42.
64. Lai MT, Feng M, Falguyret JP, Tawa P, Witmer M, DiStefano D, et al. In Vitro Characterization of MK-1439, a Novel HIV-1 Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 2014;58(3):1652-63.

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Évaluation pharmacocinétique in silico de la pardonance pour la doravirine et la rilpivirine

Contexte : Le but de cette étude est d'évaluer les concentrations de rilpivirine (RPV) et de doravirine (DOR) après 3 jours d'arrêt, en utilisant des simulations à partir de modèles de pharmacocinétique de population.

Méthodes : Cinq cents séries de 10000 simulations de Monte Carlo à l'état d'équilibre pour des doses typiques de 25 mg/jour pour la RPV et 100mg/jour pour la DOR ont été menées. Deux scénarios ont été étudiés, l'un sans arrêt du médicament, et l'autre après 3 jours d'arrêt. La proportion de patients simulés ayant une C24h et une C72h après 3 jours d'arrêt (C72h/3do) supérieures à la concentration inhibitrice 50 (CI50 = 5,2 µg/L pour la DOR et 20,5 µg/L pour la RPV) et au quotient inhibiteur (QI = 6 X CI50 pour la DOR et 4,5 X CI50 pour la RPV) a été calculée pour les deux médicaments. Enfin, des nomogrammes ont été construits pour estimer la probabilité d'avoir C72h/3do > CI50 ou >QI pour différents intervalles de C24h.

Résultats : La médiane±sd de la C24h simulée pour la RPV est de 61,8±0,4 µg/L et de 397±0 µg/L pour la DOR. La proportion de patients avec des C24h>CI50, C72h/3do >CI50 et C72h/3do >IQ est respectivement de 99.3±0.1%, 16.4±0.4% et 0±0 pour la RPV, tandis qu'elle est de 100±0%, 93.6±0.2% et 58.6±0.5 pour la DOR.

Conclusions : Sur la base de ces résultats, le traitement par DOR serait plus indulgent que le traitement par RPV, étant donné que la première présente une plus grande proportion de patients ayant une exposition efficace au médicament 72h après l'arrêt. La principale limite de ce travail est que nous avons dû faire l'hypothèse que les concentrations de médicament sont un substitut parfait de l'effet du médicament.

Mots-clés : Simulations de Monte Carlo ; Pardonance ; Doravirine ; Rilpivirine

In silico pharmacokinetics evaluation of forgiveness for doravirine and rilpivirine

Background: The aim of this study was to evaluate using simulations from population pharmacokinetics models, the concentrations of rilpivirine (RPV) and doravirine (DOR) after 3 days-off.

Methods: Five hundred series of 10000 Monte Carlo simulations at steady state for typical doses of 25 mg/day for RPV and 100mg/day for DOR were drawn for two scenarios: without drug cessation and after 3 days-off. The proportion of simulated patients with C24h and C72h after 3 days-off (C72h/3do) higher than the inhibitory concentration 50 (CI50 = 5.2 µg/L for DOR and 20.5 µg/L for RPV) and inhibitory quotient (IQ = 6 X CI50 for DOR and 4.5 X CI50 for RPV) were calculated for both drugs. Finally, nomograms to estimate the probability of having C72h/3do > CI50 or >IQ for different range of C24h were built.

Results: Simulated C24h median±sd for RPV were 61.8±0.4 µg/L and for DOR 397±0 µg/L. The proportion of patient with C24h>CI50, C72h/3do >CI50 and C72h/3do >IQ was 99.3±0.1%, 16.4 ±0.4% and 0±0 for RPV and 100±0%, 93.6±0.2% and 58.6±0.5 for DOR.

Conclusions: Based on these findings, treating with DOR would be more forgiving than with RPV since the former drug exhibits a larger proportion of patients with effective drug exposure. The main limitation of this work is that we had to hypothesize that the drug concentrations is a perfect surrogate of the drug effect.

Keywords : Monte Carlo simulations; Forgiveness; Doravirine; Rilpivirine

