

QUELLE POSOLOGIE DE VITAMINE D ADMINISTRER CHEZ LES PATIENTS HIV POSITIFS?

Example de modélisation
pharmacocinétique de population

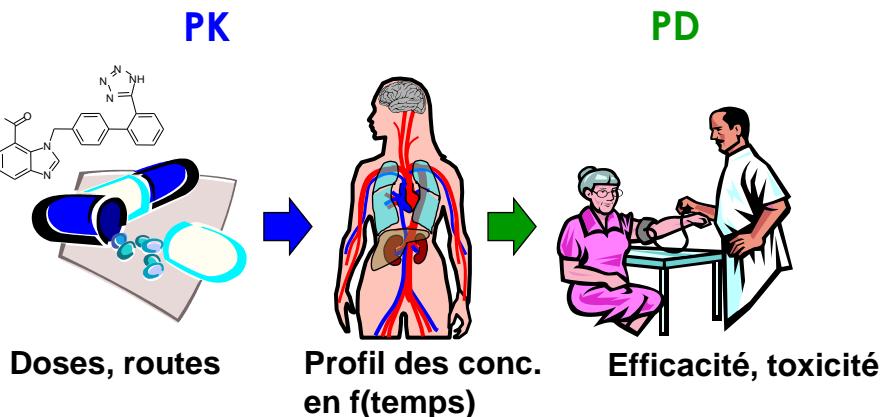
Dr Monia Guidi, Prof Chantal Csajka
Colloque de formation en pharmacologie clinique Vaud Genève
25/04/2013

Unil
UNIL Université de Lausanne
Division de pharmacologie
et toxicologie cliniques



Pharmacie hospitalière et clinique

Pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD)



Pharmacie hospitalière et clinique

Pharmacocinétique et pharmacodynamique clinique

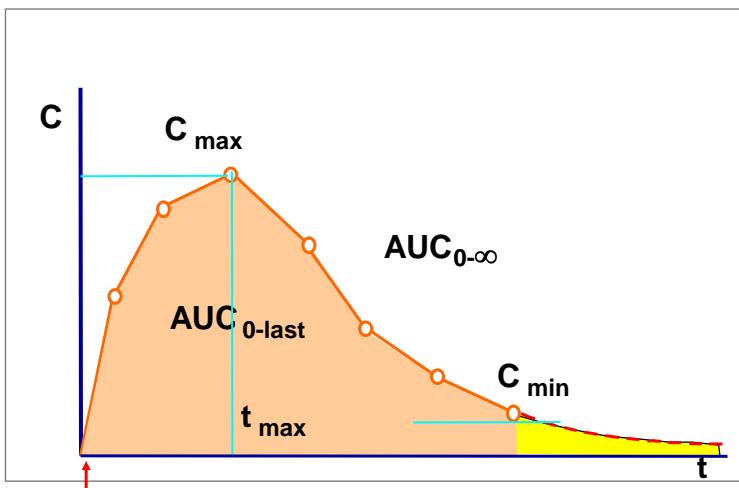
- Relation schéma d'administration-profil des concentrations (plasma, urine, tissus site d'action)
- Relation concentrations- développement d'effets cliniquement observables qui en résulte
- Étude de la variabilité et des facteurs qui affectent ces relations
- Utilisation de ces connaissances pour élaborer un schéma posologique rationnel



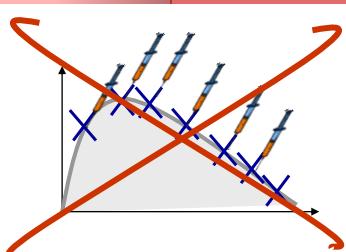
- ⇒ Démographie ⇒ Co-morbidités
- ⇒ Environnement ⇒ Co-médications
-
- ⇒ Génétique

- Réponse différente à un traitement
- Risque différent de maladie

Pharmacocinétique descriptive

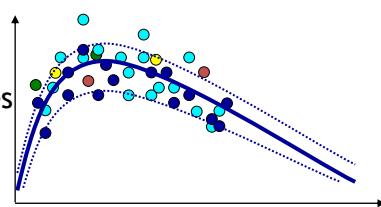


Pharmacocinétique de population



PK descriptive :
Données riches
Approche « two-stages »
Approche robuste
Population d'étude limitée

PK de population:
Données éparses, non balanceées
Intégration de toute l'info.
Cohortes de patients
Simulation and prédictions



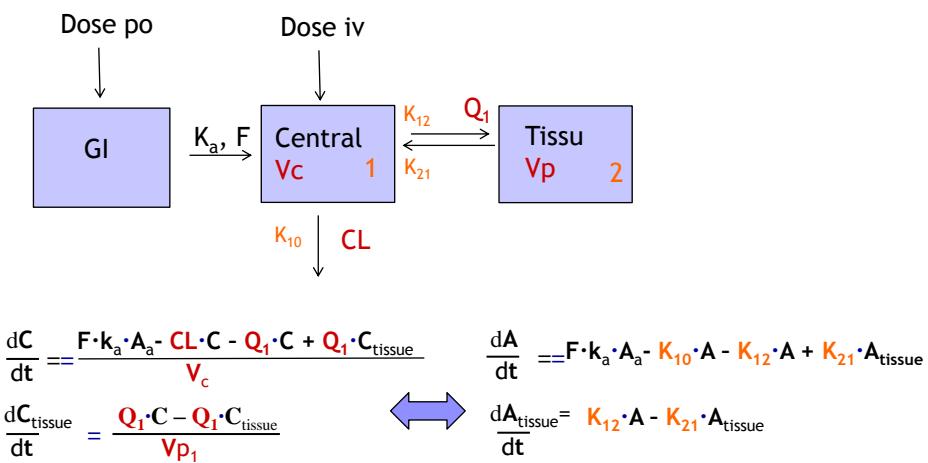
Modélisation PK

Représentation d'un processus permettant de générer des événements analogues à ceux qu'on observe.

Utilité :

- Description concise des données
- Explication des mécanismes sous-jacents aux observations
- Interpolations à l'intérieur du cadre d'application du modèle
- Extrapolations à des situations différentes

Estimation des paramètres PK



Non-linear-Mixed Effect Modelling (NONMEM®)

$$y_{ij} = f(x_{ij}, \phi_j) + \epsilon_{ij}$$

Dose, temps

$$\phi_j = g(z_j, \Theta) + \eta_j$$

CL, Vd
BW, médicaments
génétique

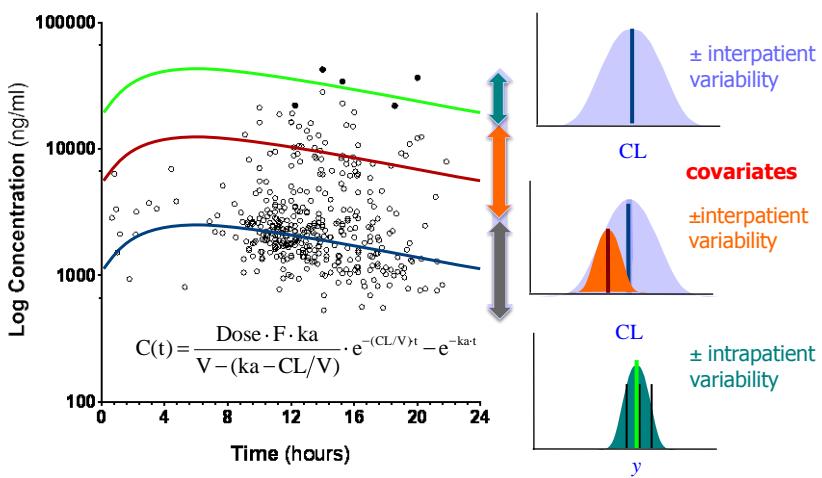
Variabilité intra-patient

Inter-occasion Intra-patient

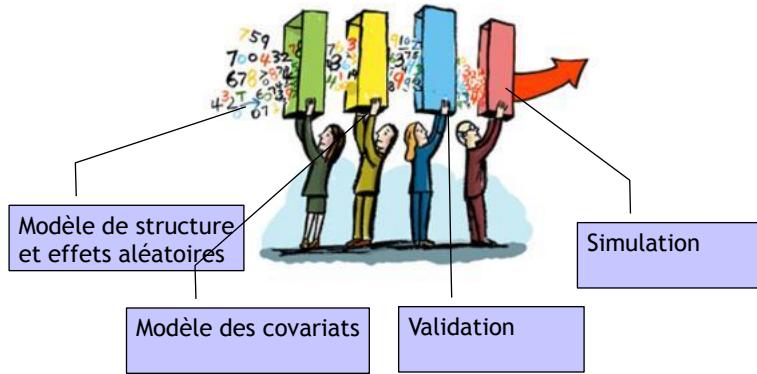
Variability inter-patient



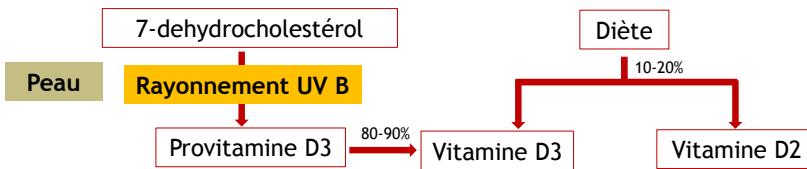
Efavirenz in 169 patients HIV positifs



Développement du modèle et simulation

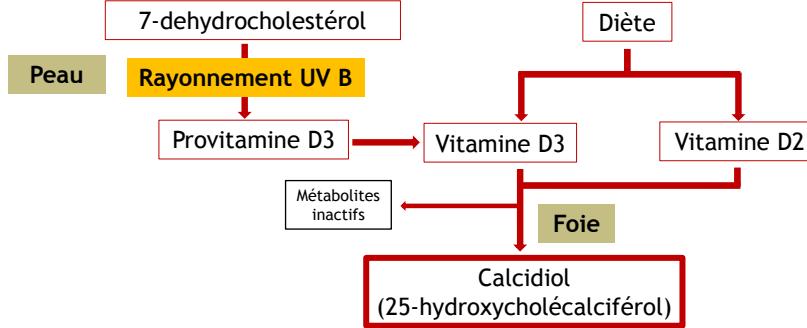


Physiologie de la vitamine D



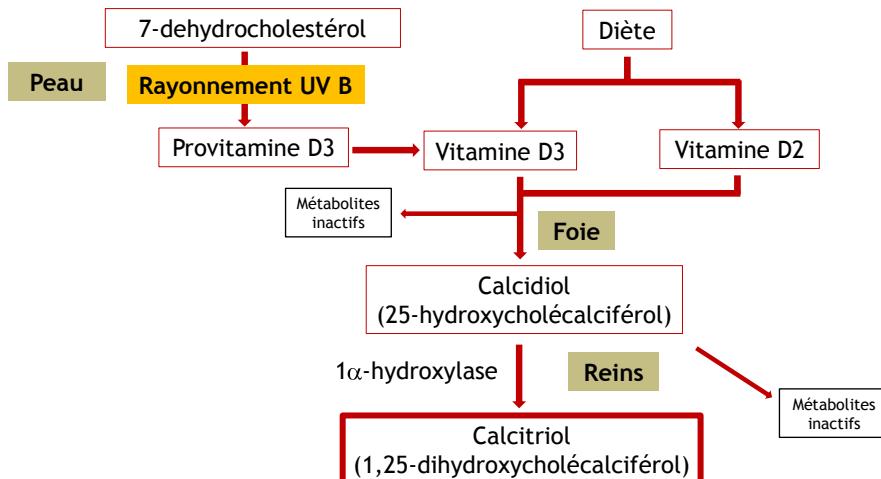
- Systèmes de stockage de la vitamine D: foie et tissus adipeux
- Vitamine D2 et D3 inactives

Physiologie de la vitamine D

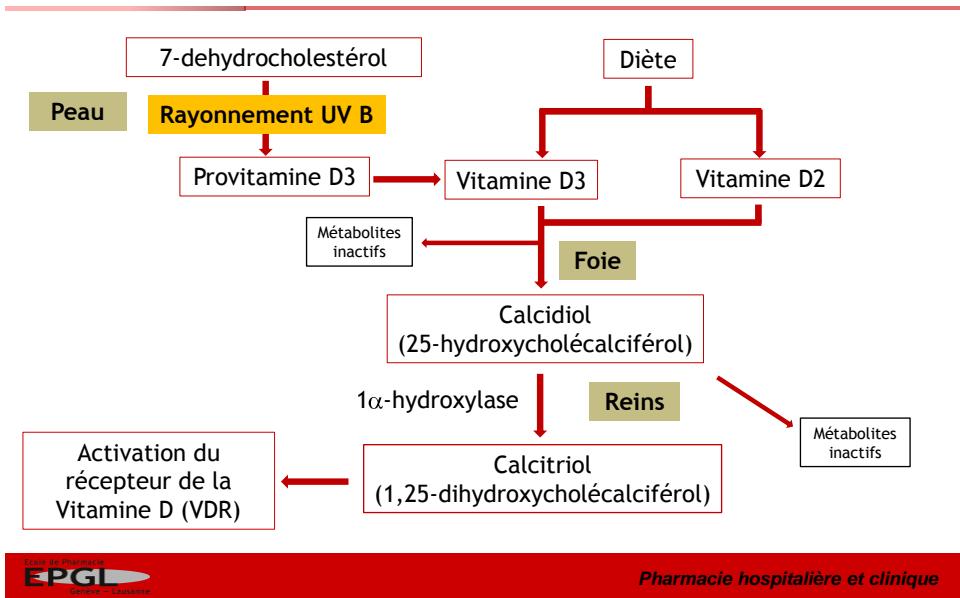


- Calcidiol: forme principale de la vitamine D circulant dans le plasma
- Vitamine D et ses métabolites sont transportés dans le sang par la *vitamin D binding protein* (DBP)

Physiologie de la vitamine D



Physiologie de la vitamine D



Physiologie de la vitamine D

- Le calcitriol est la forme active de la vitamine D
- La production de calcitriol est contrôlée principalement par la parathormone (PTH)
- VDR est présent dans de nombreux organes: peau, hypophyse, pancréas, système immunitaire et appareil cardiovasculaire

C. De Jaeger, P. Cherin, Médecine & Longévité, 2010, 2, 182.
 A. Zittermann, J.F. Gummert, Nutrients, 2010, 2, 408.
 Y. Wang, J. Zhu, H.F. DeLuca, Archives of Biochemistry and Biophysics, 2012, 523, 123

Fonction de la vitamine D

- Métabolisation du calcium
 - Minéralisation osseuse
 - Contrôle de la production et sécrétion de PTH

 - Système immunitaire
 - Appareil cardiovasculaire
 - Maturation et fonction musculaire
 - Réduction de la fréquence de cancers
- } Actions non-classiques de la vitamine D

C. De Jaeger, P. Cherin, Médecine & Longévité, 2010, 2, 182.
A. Zittermann, J.F. Gummert, Nutrients, 2010, 2, 408.
Y. Wang, J. Zhu, H.F. DeLuca, Archives of Biochemistry and Biophysics, 2012, 523, 123.



Pharmacie hospitalière et clinique

Evaluation du statut vitaminique D

Indicateur du statut de la vitamine D : calcidiol (25(OH)D)

[25(OH)D]<20 ng/ml ↘ Carence en vitamine D

20 ng/ml<[25(OH)D]<**30 ng/ml** ↘ Insuffisance en vitamine D

Environ 1 milliard de personnes dans le monde ont une déficience ou une insuffisance en vitamine D

[25(OH)D]>150 ng/ml ↘ Toxicité
(niveau de sécurité 80 ng/ml)

IOM (Institute of Medicine) 2011. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academic Press
A. Zittermann, J.F. Gummert, Nutrients, 2010, 2, 408.

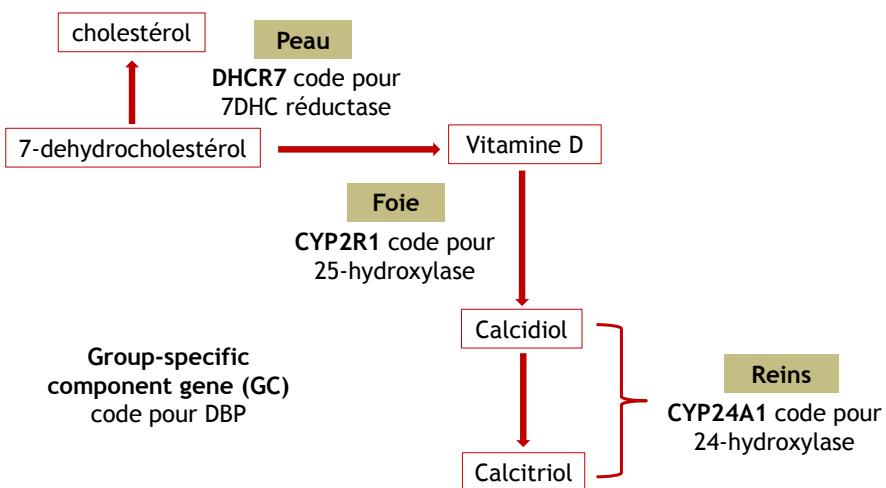


Pharmacie hospitalière et clinique

Facteurs de risque de la carence en vitamine D

- Saison et latitude
- Type de peau
- Obésité
- Tabagisme
- Maladies métaboliques et du système digestifs
- Infection au HIV
- Génétique

Résultats génétiques (GWAS)



Wang T-J. et al., Lancet, 2010, 376, 180.
Ahn J et al., Hum Mol Genet, 2010, 19, 2739.

Traitemen~~t~~ de la déficience en vitamine D

Apport Journalier Recommandé de vitamine D est 400-800 UI

Traitemen~~t~~ par la diète n'est pas efficace



Supplément en vitamine D:

- dépend de l'âge des patients et du type de maladie
- administrations possibles
 - Journalière 600UI à 6000UI /j
 - Hebdomadaire 50000UI à 100000UI /sem
 - Mensuel 50000UI à 200000UI /mois
 - Unique 100000-300000UI IV ou PO

IOM (Institute of medicine) 2011. Dietary reference intakes for calcUlm and vitamin D. Washington DC: The National Academic Press

Carence en vitamine D chez les patients HIV positifs

Risque accru chez les patients HIV positifs d'avoir une ostéoporose et un BMD diminué

Swiss HIV Cohort Study (SHCS):

42-52% au printemps et 14-18% en automne

Causes:

- HIV
- Thérapie antirétrovirale (ART):
Efavirenz, Zidovudine et
Tenofovir

Solution:

- administration d'un supplément de vitamine D

Programme de dépistage de la carence en vitamine D actif dans les centres participants à la SHCS depuis 2009

K. Childs, et al. AIDS 2012, 26, 253.
N.J. Mueller, C.A. Fux, B. Ledergerber, L. Elzi, P. Schmid, T. Dang, L. Magenta, A. Calmy, A. Vergopoulos, H.A. Bischoff-Ferrari, AIDS, 2010, 24, 1127.

Objectifs de l'étude

- Caractériser le profil des concentrations de 25(OH)D au cours du temps chez des patients HIV-positifs avant et après l'administration d'un supplément de vitamine D
- Tester l'influence de la thérapie antirétrovirale et des facteurs génétiques et non-génétiques sur les taux de vitamine D
- Proposer un schéma posologique de supplémentation en vitamine D pour les patients HIV positifs



Données

Critères d'inclusion:

- Infection au HIV
- Ethnie caucasienne
- Au moins un dosage du taux plasmatique de 25(OH)D

Patients de la SHCS recrutés entre février 2009 et octobre 2012 dans les centres universitaires de:

- | | | |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Lausanne (509 p) ➤ Bâle (42 p) ➤ Berne (113 p) | } | <p>664 patients HIV positifs
et
1397 mesures de taux de
25(OH)D
(783 concentrations de base)</p> |
|--|--|--|



Données

Caractéristiques démographiques et environnementales :

- 75% de sexe masculin
- âge moyen de 48 ans (18-80 ans)
- BMI moyen 24 kg/m² (14.8-44.7 kg/m²)
- 50% de fumeurs actifs

Médicament ARV:

- Ténofovir 48%
- Efavirenz 34%
- Inhibiteurs protéases 39% dont darunivir/ritonavir 7%



Données

Caractéristiques génétiques de la population:

	SNP ID	Hom-Ref	Hom-LOF
Group-specific component gene (GC) code pour DBP	rs2282679	93%	7%
	rs7041	82%	18%
CYP2R1 code pour 25-hydroxylase	rs10741657	91%	9%
	rs12794714	77%	23%
DHCR7 code pour 7DHC réductase	rs3829251	97%	3%
	rs12785878	91%	9%
CYP24A1 code pour 24-hydroxylase	rs6013897	94%	6%



Données

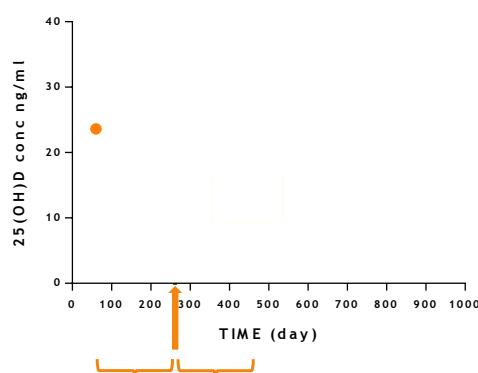
Supplément en vitamine D:

- 300UI-3000UI /j
- 45000UI /mois
- 100000UI-300000UI PO dose unique

Développement du modèle
(618 patients)

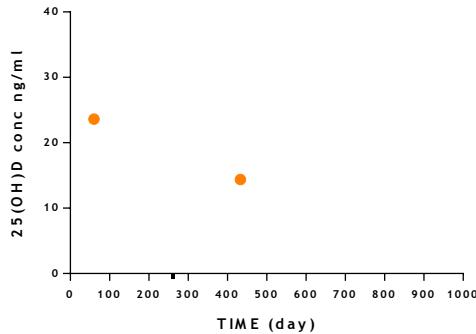
Validation du modèle
(46 patients)

Méthode

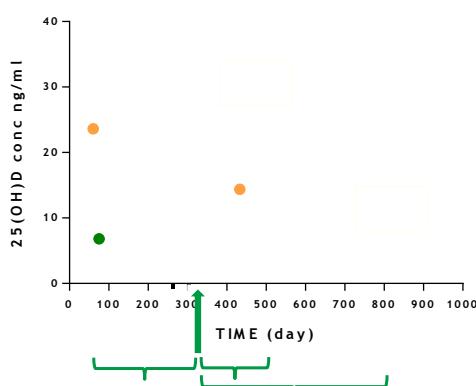


Supplément de vitamine D
et nouveau taux de
25(OH)D après 6 mois

Méthode



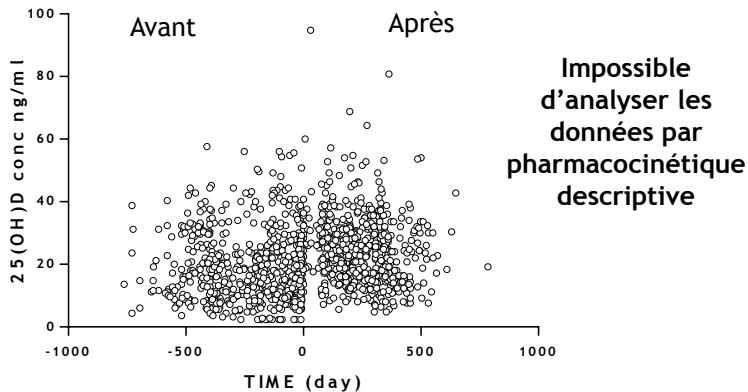
Méthode



Supplément de vitamine D après 7 mois et nouveau taux de 25(OH)D après 6 et 16 mois

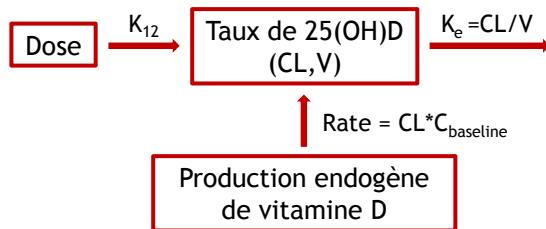
Méthode

Supplémentation en vitamine D



Modèle pharmacocinétique

Modèle à 1 compartiment avec absorption et élimination linéaires
+ production endogène de vitamine D (NONMEM)



$$\frac{d[25(\text{OH})\text{D}]}{dt} = K_{12} [\text{vitD}] - K_e [25(\text{OH})\text{D}], \quad K_{12}=K_e$$

avec $[25(\text{OH})\text{D}]_{t=0} = C_{\text{baseline}}$

S.L. Beal, L.B. Sheiner, A. Boeckmann, R.J. Bauer, *NONMEM User's Guides (1989-2009)*, 2009, Icon Development Solutions: Ellicot City, MD, USA.

Résultats: modèle de base

Taux plasmatique de 25(OH)D mesuré entre 2.4 et 94.8 ng/ml:
77% de concentrations inférieure à 30 ng/ml

Paramètre	Valeur moyenne	CV%	Variabilité inter-individuelle (CV%)
CL (L/jour)	2.6	6%	
V (L)	289	7%	
C _{baseline} (ng/ml)	16.5	2%	44%
Variabilité résiduelle (%)	28	5%	

$$t_{1/2} = \ln(2)/K_e = 77.6 \text{ j}$$

Résultats: influence des covariables sur C_{baseline}

Facteurs environnementaux, démographiques et comportementaux:

Facteur testé	Modèle	P
Age	linéaire	NS
Tabagisme	linéaire	< 0.01
Sexe	linéaire	NS
Poids	linéaire	< 0.001
BMI	linéaire	< 0.001
Centre*	linéaire	« 0.001

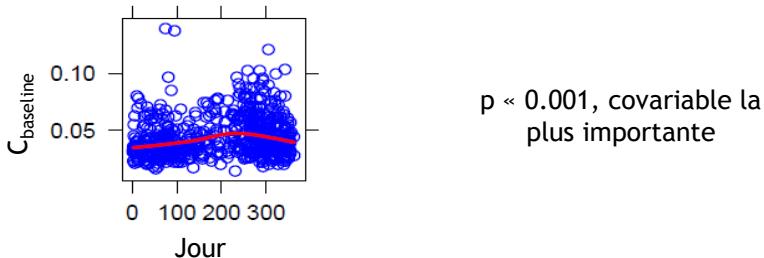
Modèle linéaire:

$$C_{\text{baseline}} = TVC_{\text{baseline}} * (1 + fcov * \theta_{\text{cov}}),$$

fcov = (cov - mcov) / mcov (variables continues),
 0-1 (variables catégoriques)

* Lausanne/Bâle vs Berne

Résultats: influence des covariables sur $C_{baseline}$



Modèle périodique:

$$C_{baseline} = TVC_{baseline} * (1 + AMP * \cos((Jour - Pic) * 2 * 3.14 / 365))$$

AMP = effet de la covariable

Pic = valeur de Jour pour laquelle l'effet est maximal

Résultats: influence des covariables sur $C_{baseline}$

Analyse Uni-varié: médicaments anti-HIV

Facteur testé	Modèle	P
EFV	linéaire	NS
TNV	linéaire	< 0.01
RTV	linéaire	< 0.05
DRV/r	linéaire	< 0.01
Autre PI	linéaire	NS

Analyse multivariée: DRV/r

Effet du DRV/r ou interruption de EFV?

Résultats: influence des covariables sur C_{baseline}

Analyse Uni-varié: facteurs génétiques

Facteur testé	Modèle	P
rs2282679	linéaire	< 0.01
rs7041	linéaire	< 0.05
rs10741657	linéaire	NS
rs12794714	linéaire	NS
rs3829251	linéaire	NS
rs12785878	linéaire	NS
rs6013897	linéaire	NS

Analyse multivariée:
rs2282679

Wang T.J. et al, Lancet, 2010, 376, 180.



Pharmacie hospitalière et clinique

Résultats: modèle final

Covariable	Effet sur C_{baseline}
Jour	↗25% (pic en août)
BMI	↘41% avec doublement de BMI
Tabagisme	↘13% fumeur vs non-fumeur
DRV/r	↗13%
rs2282679	↘20% chez les patients Hom-LOF
Centre	↘36% chez les patients de Berne par rapport aux patients de Lausanne/Bâle

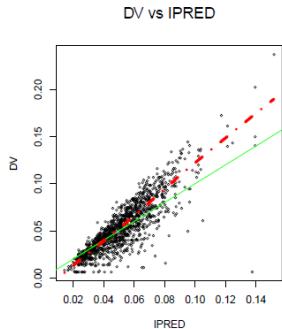
12% de la variabilité inter-individuelle initiale sont expliqués



Pharmacie hospitalière et clinique

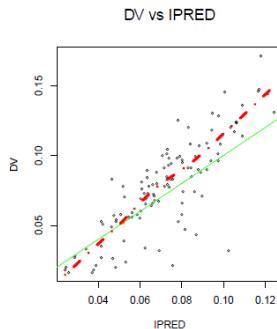
Résultats: validation externe

Données utilisées pour développer le modèle:



BIAIS: 5% (3-7)%

Données de validation:



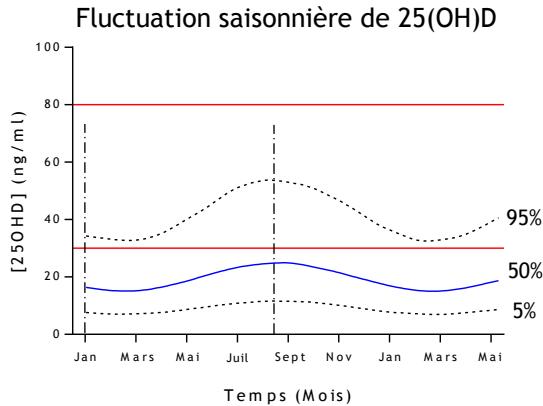
BIAIS: 0% (-6-6)%

Simulation

Question: Quelle posologie de vitamine D administrer chez les patients HIV positifs pour qu’ils ne puissent pas avoir de carence en vitamine D?

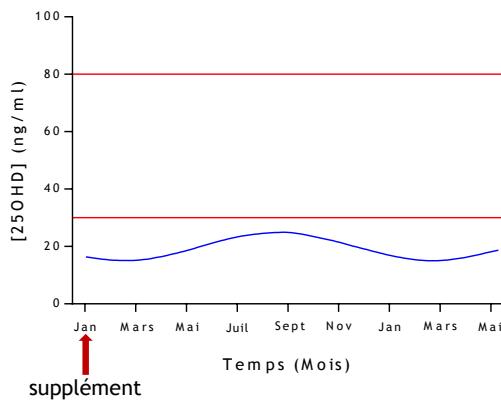
- Modèle final avec variabilité interindividuelle pour simuler 1000 patients
- Différentes posologies testées
 - 300000UI en dose unique
 - 300000UI 2/an
 - 300000UI 3/an
- Calcul des courbes de concentrations de 25(OH)D moyennes et des percentiles 5%-95%
- Prise en compte de la variable Jour

Simulation

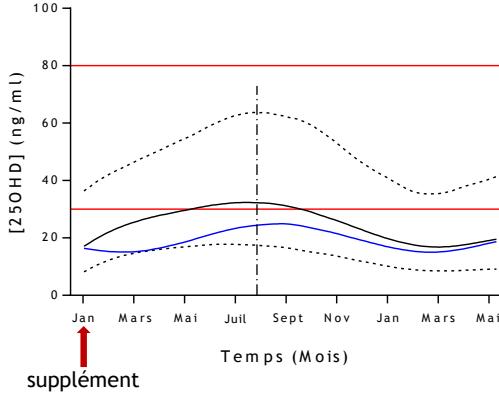


Insuffisance en vitamine D: 94% en janvier et 67% au pic

Simulation: supplément de 300000 UI

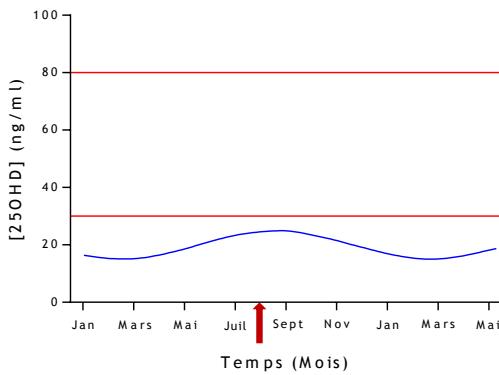


Simulation: supplément de 300000 UI

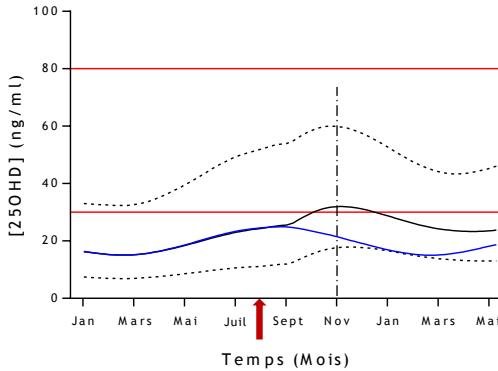


Insuffisance en vitamine D: 44% au pic

Simulation: supplément de 300000 UI

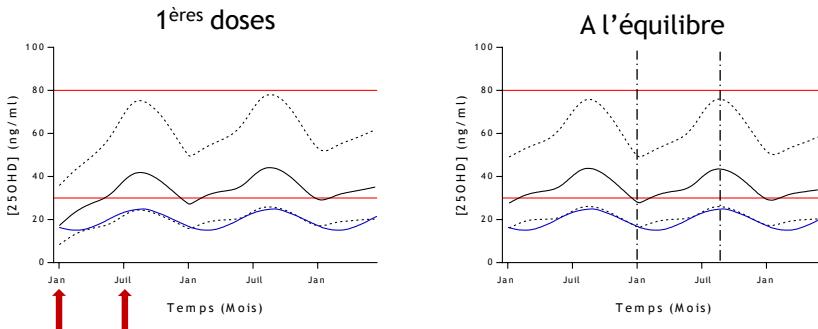


Simulation: supplément de 300000 UI



Insuffisance en vitamine D: 38% en novembre

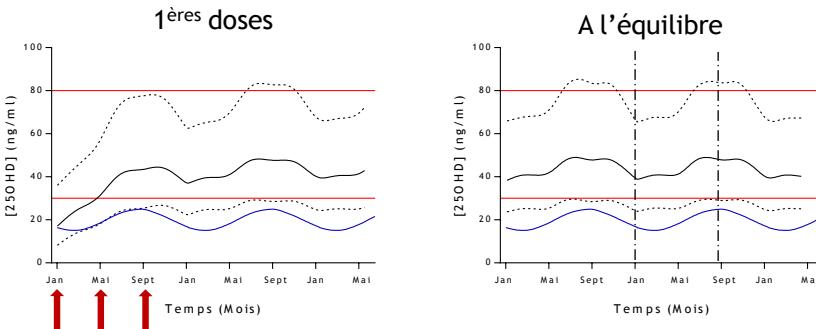
Simulation: supplément de 300000 UI 2/an



Insuffisance en vitamine D: 70% en janvier et 1% au pic

[25(OH)D]>80 ng/ml: 1% au pic

Simulation: supplément de 300000 UI 3/an



Insuffisance en vitamine D: 6% en janvier et 0% au pic

$[25(\text{OH})\text{D}] > 80 \text{ ng/ml}$: 0% en janvier et 2% au pic

Réponse: posologie optimale 300000UI de vitamine D 3/an

Conclusions

- Covariables ayant un impact sur les taux de 25(OH)D:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Saison | <input type="checkbox"/> BMI |
| <input type="checkbox"/> DRV/r | <input type="checkbox"/> Mutation gène DBP |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tabagisme | <input type="checkbox"/> Centre |

- Proposition d'un schéma posologique de vitamine D optimal pour les patients HIV positifs: 300000UI 3/an

Collaborations

**Sciences Pharmaceutiques
et Pharmacologie clinique**

Pr Chantal Csajka

Dr Alice Panchaud

Pr Thierry Buclin

Institute of Microbiology

Dr Margalida Rotger

Giuseppe Foletti

Pr Amalio Telenti

Centres SHCS:

Dr Matthias Cavassini (Lausanne)

Dr Beat Sonderegger (Berne)

Dr Philip Tarr (Bâle)

*Pharmacie hospitalière et clinique*