

PHARMACOLOGIE DES ARV ET SNC

Professeur B. DIQUET
Pharmacologie Clinique CHU ANGERS
Bediquet@chu-angers.fr

PHARMACOLOGIE DES ARV et SNC

- Une multithérapie ARV peut faire baisser la pression virale dans le compartiment cérébral et la réponse inflammatoire délétère sur les troubles cognitifs
- Des cas de discordance entre la réponse virale dans le sang et dans le LCR existent, incluant des profils de résistance différents entre les souches virales « sanguines » et « cérébrales »

ARV et SNC

- La pénétration des molécules dans le SNC est difficile à étudier: Nombreuses barrières BHE, BHM ...

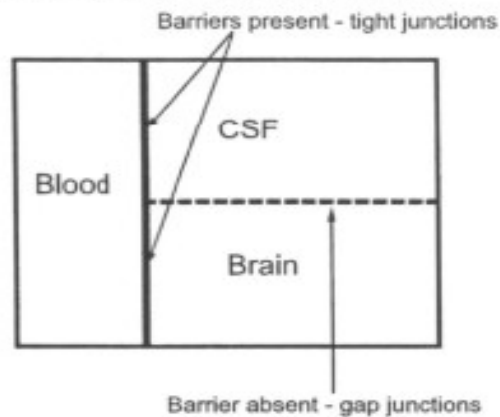


- La seule « fenêtre » accessible pour refléter l'exposition du cerveau aux molécules est le LCR :est-ce la bonne ouverture ?

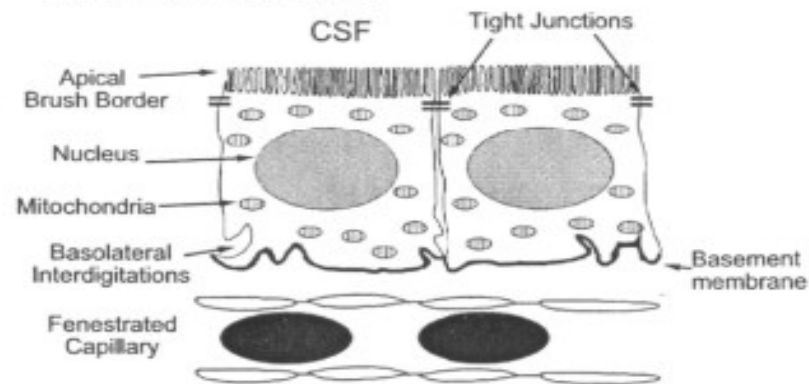
Morphology of blood-brain-CSF interfaces

(Johanson CE, *Cerebrospinal Fluid Research* 2008)

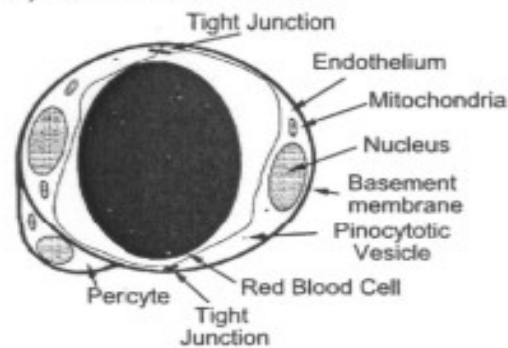
A) Blood-CSF-Brain Interfaces



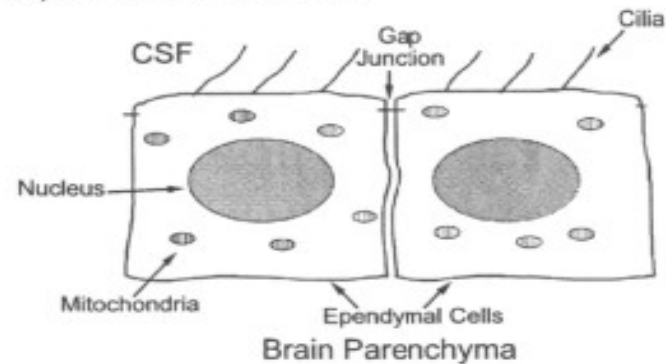
B) Blood-CSF Barrier



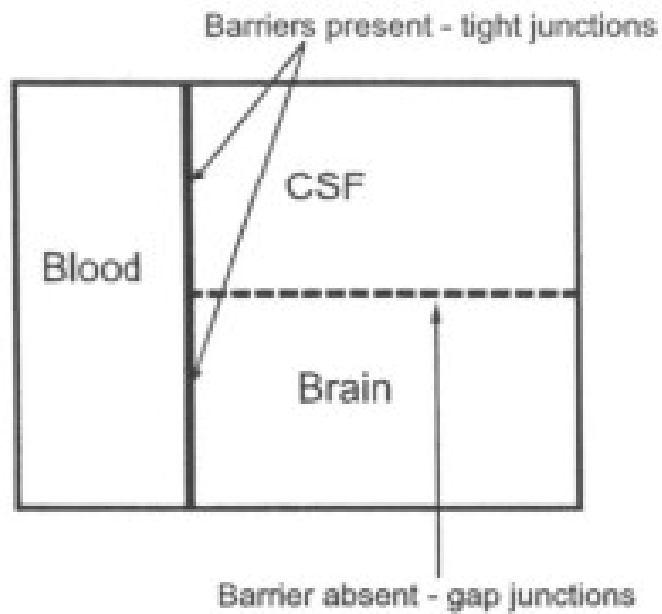
C) Blood-Brain Barrier



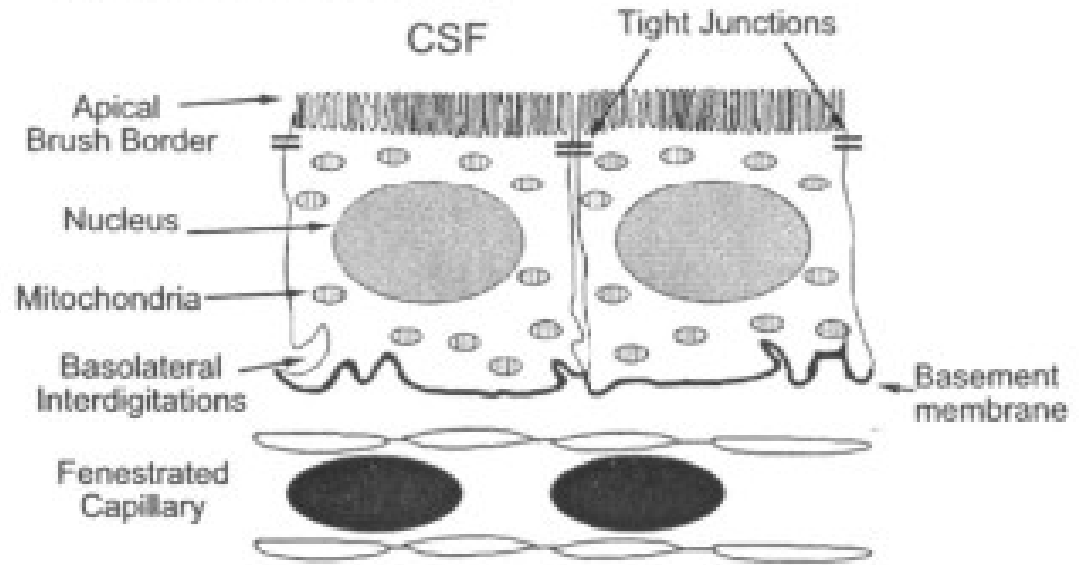
D) Brain-CSF Interface



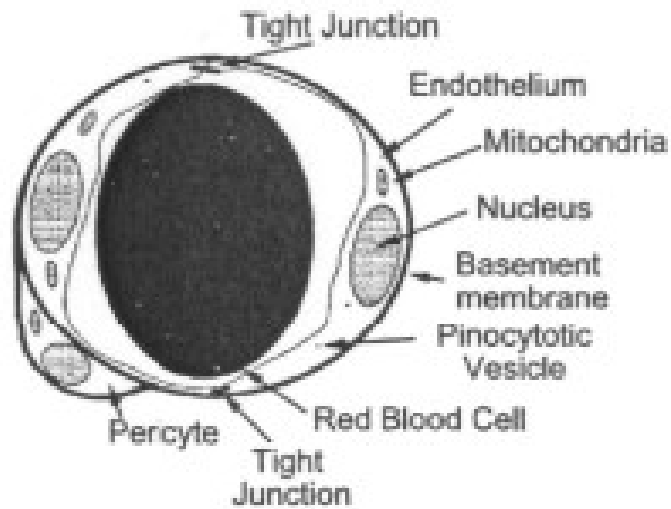
A) Blood-CSF-Brain Interfaces



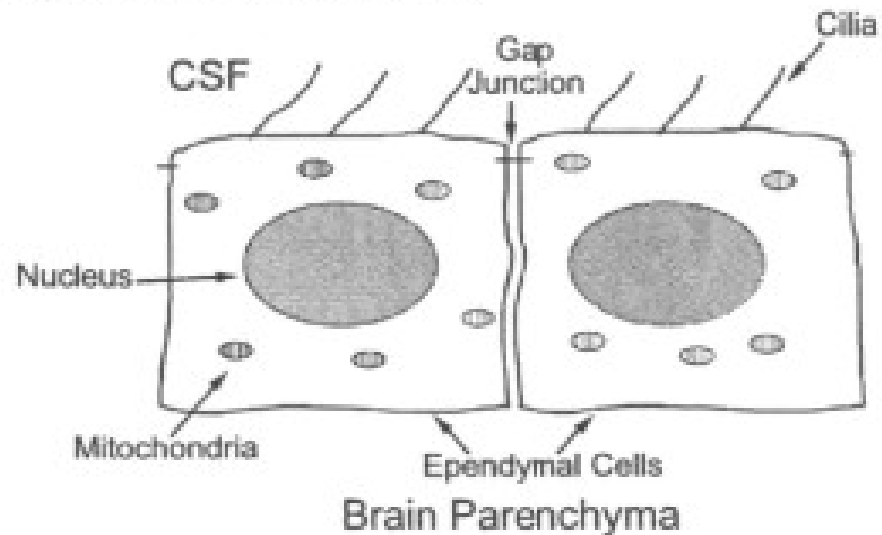
B) Blood-CSF Barrier



C) Blood-Brain Barrier

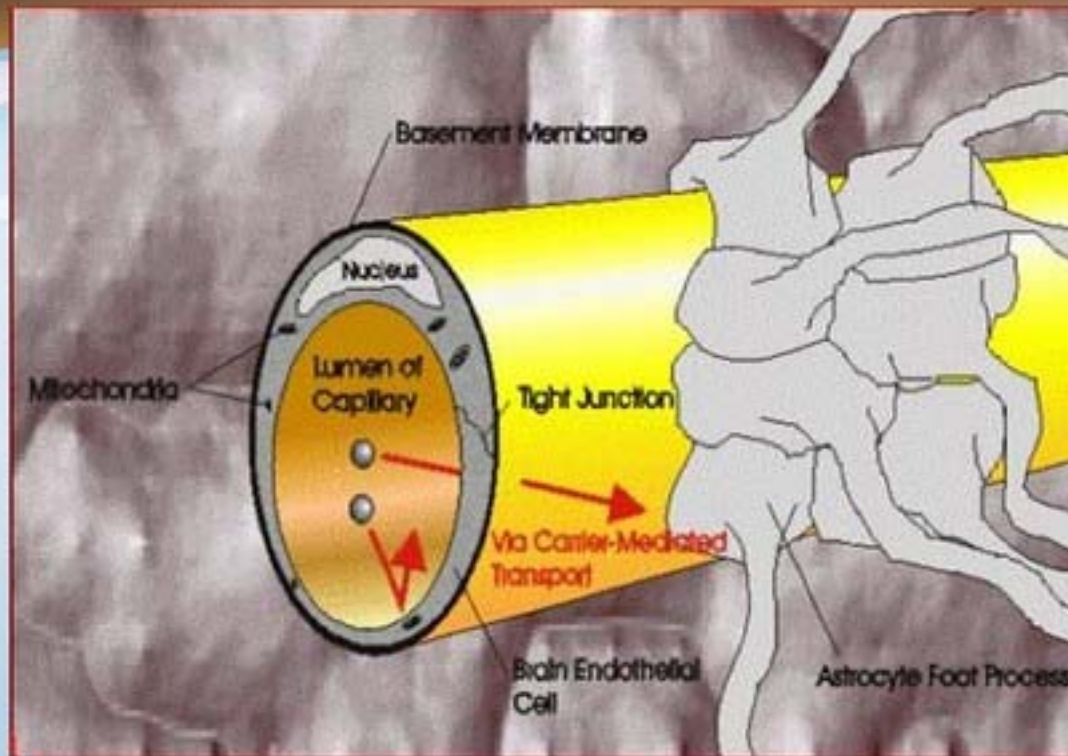


D) Brain-CSF Interface



Antiretroviral Distribution

Structure of the Blood-Brain Barrier



ARV et SNC

- L'étude CHARTER :
 - Estimation d'un score de pénétration dans le SNC à partir de :
 - pharmacocinétique des ARV
 - pharmacodynamie des ARV
 - caractéristiques chimiques des ARV

Classe	1 (elevée)	0,5 (intermédiaire)	0 (bas)
INTI	ZDV ABC	LAM FTC d4T	ddl TDF ddC
INNTI	NVP DLV	EFV	
IP	IDV/r LVP/r (fos) APV/r	IDV (fos) APV ATV, ATV/r	NFV RTV SQV, SQV/r TVP/r
IF			T20

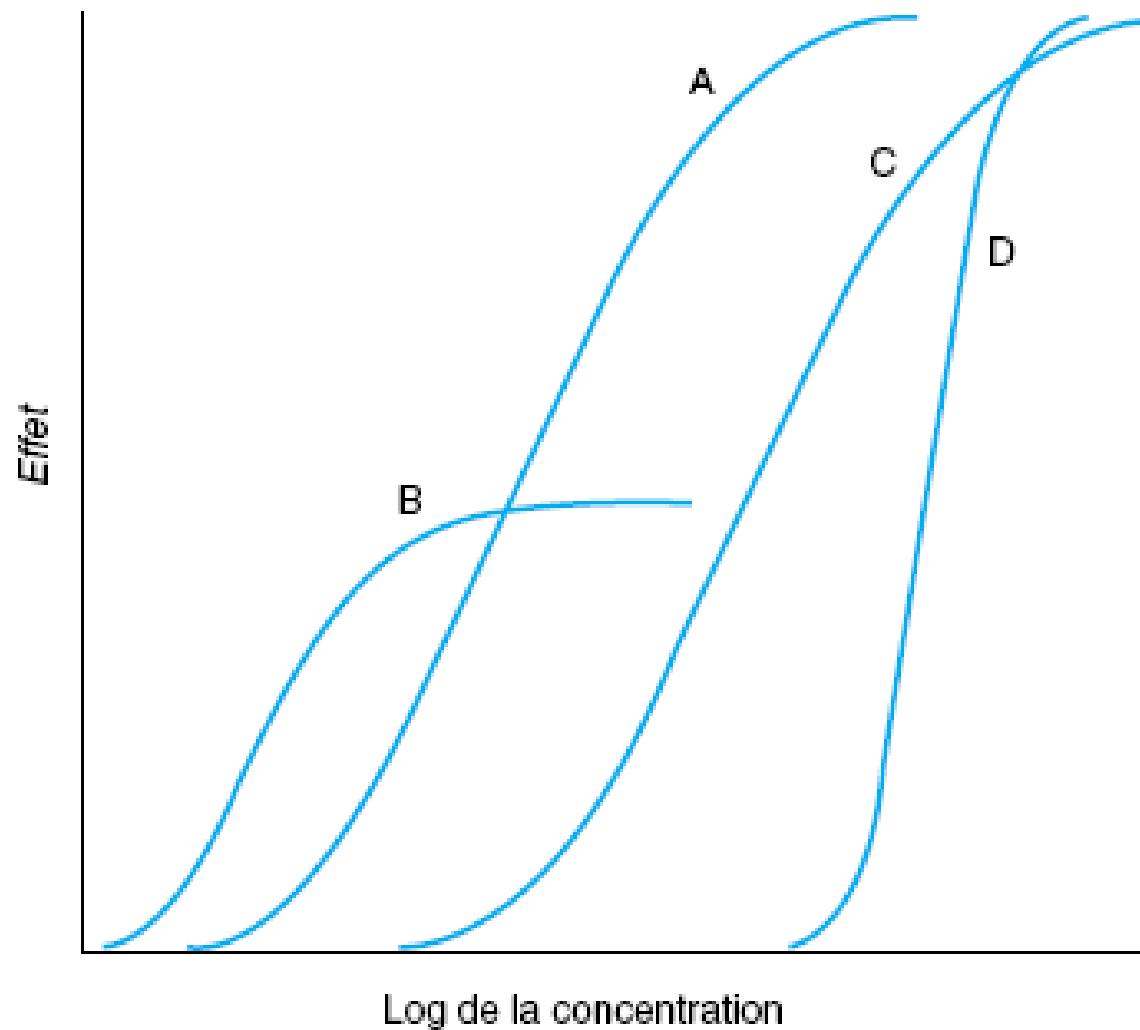


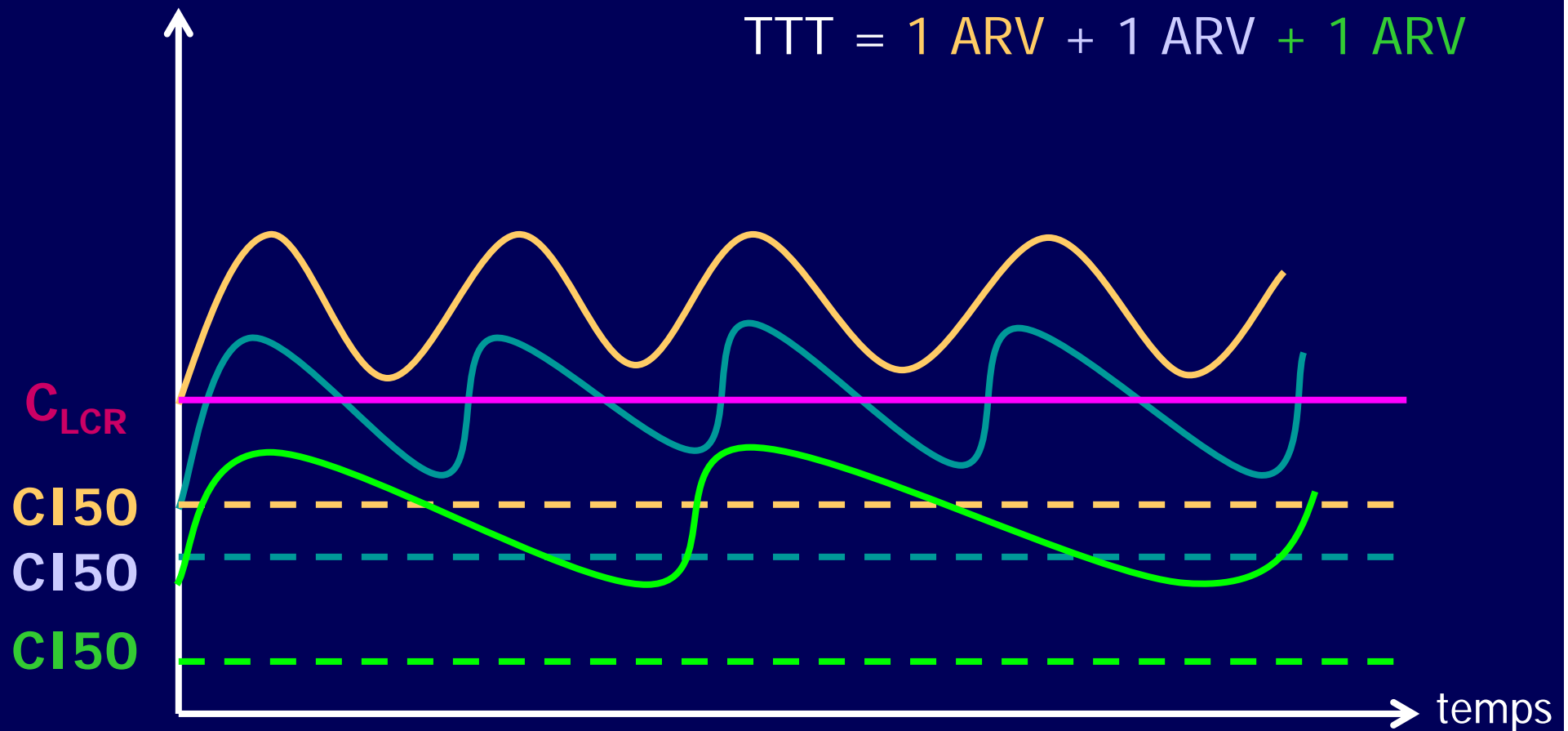
Figure 2-15. Courbes dose-effet quantitatif pour quatre médicaments, illustrant des puissances pharmacologiques différentes et des activités maximales différentes. (Voir le texte).

ARV et SNC

- Etude observationnelle, cohorte de 833 volontaires, 1130 dosages couplés sg + LCR
 - Sur 125 patients avec une CV détectable dans le LCR, 12 % seulement avaient un score $\geq 1,5$
 - Parmi les patients dont la CV dans le LCR était indétectable, 21 % avaient un score $\geq 1,5$ ($p = 0,01$ OR = 1,97)

**un score de pénétration $< 1,5$
multiplie le risque de CV détectable dans le LCR par 2**

ARV et SNC : la question des associations



SCORE DE PASSAGE

- Analyse sur 1 130 paires LCR-plasma
 - Si score total pénétration ARV:
 - - $\geq 1,5$: CV LCR détectable = 12 %
 - - $< 1,5$: CV LCR détectable dans 21%
- $p < 0,001$ (RR = 1,97)

ARV et SNC: modèle d'analyse

- Etude de Ellis (La Jolla, USA) : relie concentration dans le LCR et IC50 de l'ARV (*phenosense*).
- Fait ensuite le rapport : LCR / IC50
- Prb : fixation protéique ?

INTI	ZDV ABC ... ddC	de 0.08 à 22	
INNTI	NVP DLV	241 5.7	
IP	IDV APV SQV	108 39 4	

LA LIAISON AUX PROTÉINES PLASMATIQUES : EST-CE IMPORTANT ?

La liaison aux protéines plasmatiques est souvent citée comme facteur jouant un rôle en pharmacocinétique, en pharmacodynamie et dans les interactions médicamenteuses. Cependant, il n'y a pas d'exemples cliniquement importants de modifications de la disposition ou des effets d'un médicament qui puissent être clairement imputés à des modifications des liaisons aux protéines plasmatiques (Benet et Holner, 2002). L'idée que si un médicament est déplacé de ses liaisons protéiques, sa concentration en forme libre augmentera ainsi que l'effet du médicament et peut-être, induira un effet toxique, semble simple et évidente. Malheureusement, cette théorie simple, compatible avec des résultats *in vitro*, ne se vérifie pas sur l'organisme, qui est un système ouvert capable d'éliminer le médicament non lié.

Premièrement, une modification très importante de la fraction libre, passant de 1 % à 10 %, transfère moins de 5 % du médicament total de l'organisme dans le pool de médicament libre, car moins d'un tiers du médicament total de l'organisme est lié aux protéines plasmatiques, même dans les cas les plus extrêmes, tel celui de la warfarine. Le médicament déplacé de ses liaisons protéiques se distribuera bien sûr dans le volume de distribution, de telle sorte qu'une augmentation de 5 % de la quantité de médica-

ment non lié produira, au plus, une augmentation de 5 % du médicament non lié, et donc pharmacologiquement actif, au niveau du site d'action.

Deuxièmement, quand la quantité du médicament non lié augmente dans le plasma, le débit d'élimination augmente (si la clairance de la fraction libre ne change pas) et après quatre demi-vies plasmatiques, la concentration du médicament non lié retournera à son niveau d'équilibre antérieur. Lorsque les interactions s'accompagnant de déplacements des liaisons protéiques et d'effets cliniques importants, ont été étudiées, il a été mis en évidence que le médicament responsable du déplacement était aussi un inhibiteur de la clairance et que le mécanisme expliquant l'interaction était en fait une modification de la *clairance de la fraction non liée (ou libre)*.

L'importance clinique de la liaison aux protéines plasmatiques constitue seulement une aide pour l'interprétation des concentrations du médicament ou du produit que l'on mesure. Ainsi, quand les concentrations de protéines plasmatiques sont inférieures à la normale, les concentrations totales du médicament ou du produit seront également plus basses, mais les concentrations de la fraction non liée ne seront pas modifiées.

Fixation protéique : les points utiles

(Benet et Hoher, 2002)

- Moins d'un tiers du médicament total est lié au protéines plasmatiques
- Fraction libre passant de 1% à 10% transfert moins de 5% de la dose totale vers le pool plasmatique libre
- Quand le médicament libre augmente il est éliminé plus facilement (rein...)
- L'importance clinique de la fixation protéique est modeste mais aide à réfléchir

Antiretroviral Distribution

Factors Influencing Distribution into CNS

- ✦ Protein Binding
 - ✦ Molecular Weight
 - ✦ Lipophilicity
 - ✦ Ionization
 - ✦ Molecular pumps
- ✦ NRTIs > PIs ~ NNRTIs
 - ✦ NRTIs > NNRTIs > PIs
 - ✦ PIs ~ NNRTIs > NRTIs
 - ✦ Tenofovir
 - ✦ P-glycoprotein (P-gp)
Multiresistance
Proteins (MRPs)
Organic anion
transporters (OATs)



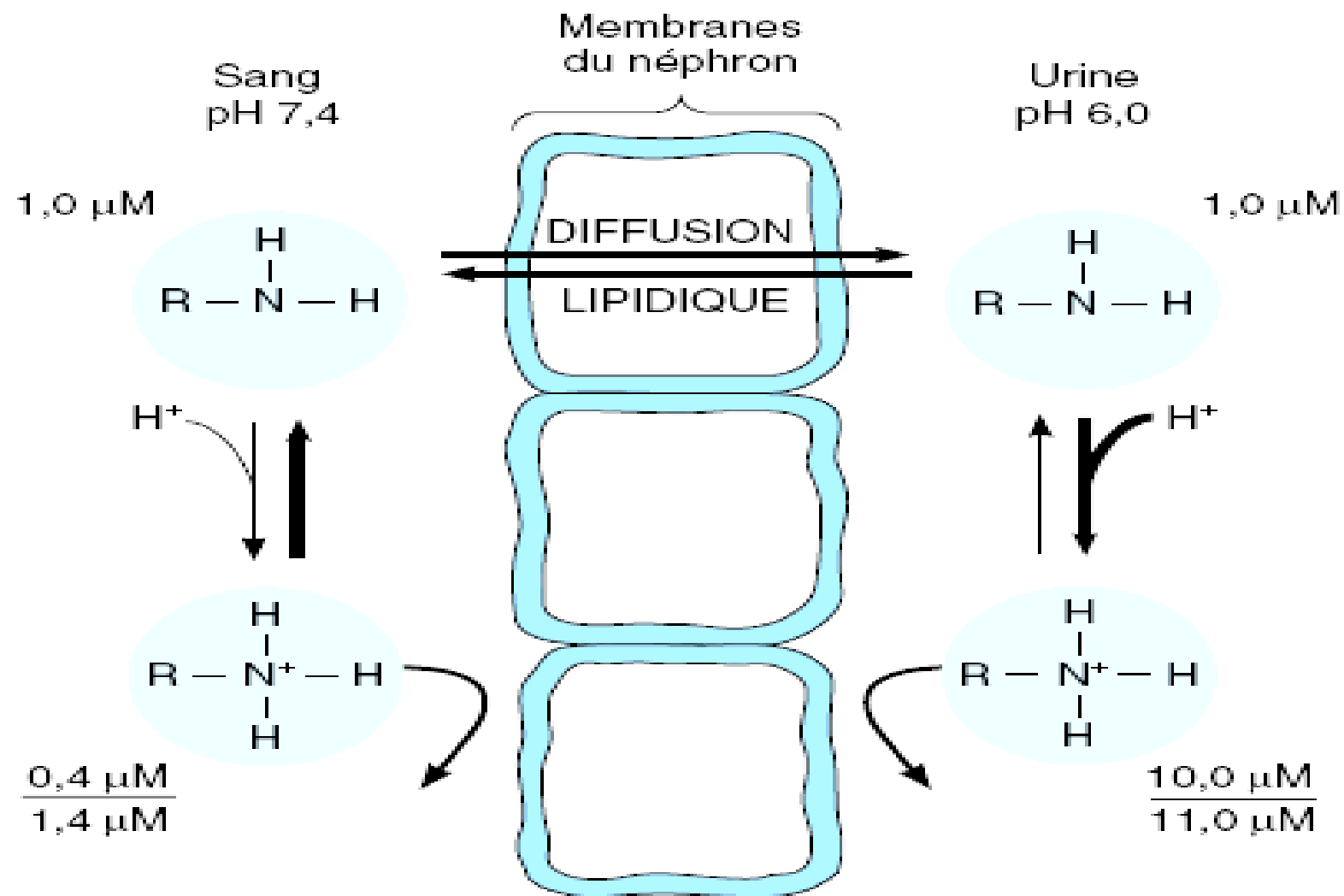
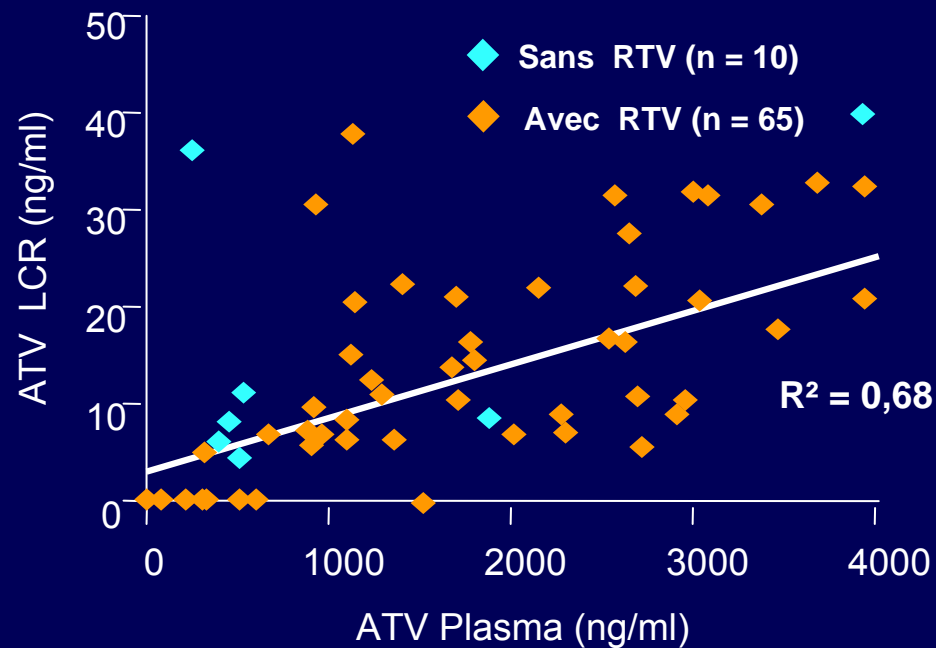


Figure 1-1. Rétention d'une base faible (pyriméthamine) dans l'urine lorsque celle-ci est plus acide que le sang. Dans le cas théorique illustré ici, la forme diffusible, non ionique, du médicament s'équilibre de part et d'autre de la membrane, mais la concentration totale (ionique et non ionique) dans l'urine est presque huit fois plus élevée que dans le sang.

Diffusion d'atazanavir dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)



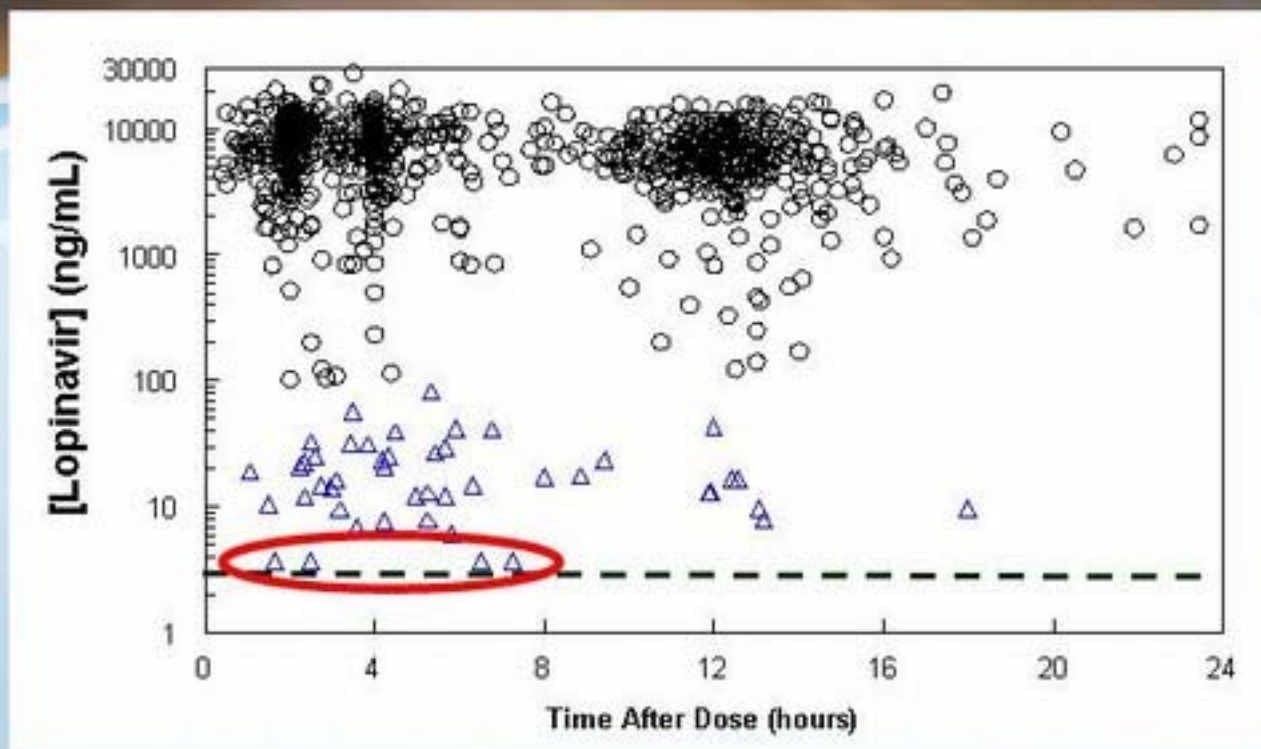
*médiane (extrêmes) ; ** moyenne \pm SD

Diffusion d'atazanavir dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)

ATV	Sans RTV	Avec RTV
Plasma	n = 11	n = 69
C _{min} (ng/ml)*	460 ($< 45 - 3871$)	1 510 ($< 45 - 5295$)
Délais (h)**	10,2 ± 7,2	10,7 ± 7,2
LCR	n = 10	n = 11
C _{min} (ng/ml)*	6,9 ($< 5 - 40$)	10,3 ($< 5 - 38,4$)
Délais (h)**	9,5 ± 7,0	10,6 ± 7,1
Rapport LCR/plasma*	n = 7 0,015 (0,005 – 0,139)	n = 59 0,007 (0,00 – 0,034)

*médiane (extrêmes) ; ** moyenne ± SD

Antiretroviral Distribution *Lopinavir Levels in CSF Exceed IC₅₀*



Extent of CSF penetration was 0.27% of blood concentrations

Capparelli et al, AIDS, 2005; Unpublished Data



Diffusion des antirétroviraux dans le LCR

<i>Classe</i>	Elevé	Intermédiaire	Bas
<i>INTI</i>	Abacavir Emtricitabine Zidovudine	Lamivudine Stavudine	Didanosine Tenofovir
<i>INNTI</i>	<i>Delavirdine</i> Nevirapine	Efavirenz	
<i>IP</i>	Indinavir/r Lopinavir/r	Atazanavir(/r) Darunavir/r Fosamprenavir/r	<i>Nelfinavir</i> Saquinavir/r Tipranavir/r
<i>IF</i>			T20

Antiretroviral Distribution

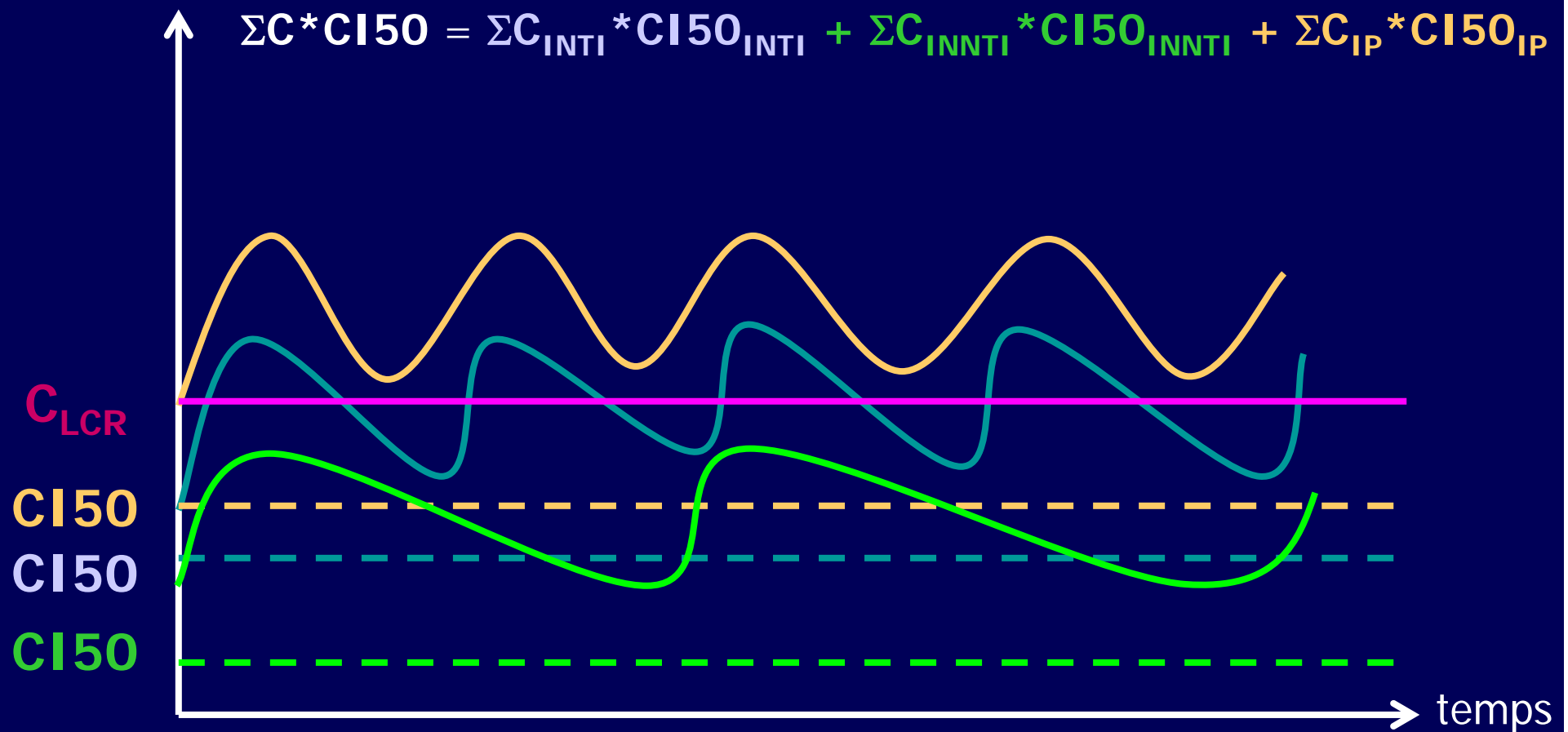
Estimated Distribution of Newer ARVs

	Unbound	MW	C _{min}	IC ₅₀	Est.	LogP	P-gp
NNRTIs							
Etravirine	0.1%	435	393	0.6	0.7	> 5	Yes
Rilpivirine	1%	366	200	0.4	4.9	High	No
Protease Inhibitors							
Darunavir	5%	548	3,539	5.0	35.4	1.62	Yes
Integrase Inhibitors							
Raltegravir	17%	444	107	7.0	2.6	0.49	Yes
Elvitegravir	-	448	-	-	-	-	Yes
CCR5 Antagonists							
Maraviroc	24%	514	117	0.3	100.3	-	Yes
Vicriviroc	16%	650	199	0.3	106.1	0.04	No



CONCLUSION

→ Penser le traitement dans son ensemble, et pas seulement molécule par molécule



CONCLUSION

Place à la clinique.....
.....du rein cérébral au SNC