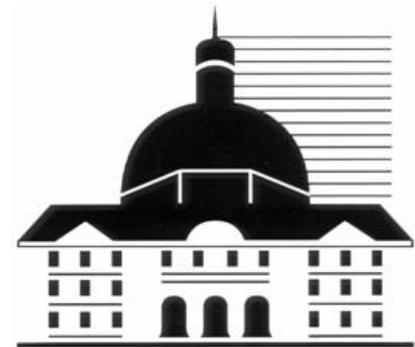

Diffusion des antirétroviraux dans le Liquide Céphalorachidien et corrélation avec la présence d'une méningite ou d'une charge virale détectable dans le LCR

Ana Canestri

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales de la Pitié-Salpêtrière



Introduction

- Le VIH est un virus neurotrope pouvant conduire à des encéphalites aiguës ou chroniques (1-3)
- Malgré l'efficacité des antirétroviraux, la prévalence des troubles neurologiques reste stable au cours du temps (4-5)
- Le contrôle de la réplication virale au niveau du SNC est le plus souvent obtenu par le contrôle de la virémie plasmatique
- Des études récentes (6) ont montré la persistance d'une réplication virale dans le LCR malgré une CVpl <40 cp/ml
- L'efficacité d'un traitement antirétroviral dépend de la concentration des ARV dans un compartiment de l'organisme
- Certains antirétroviraux pénètrent peu la barrière hématoencéphalique (7)

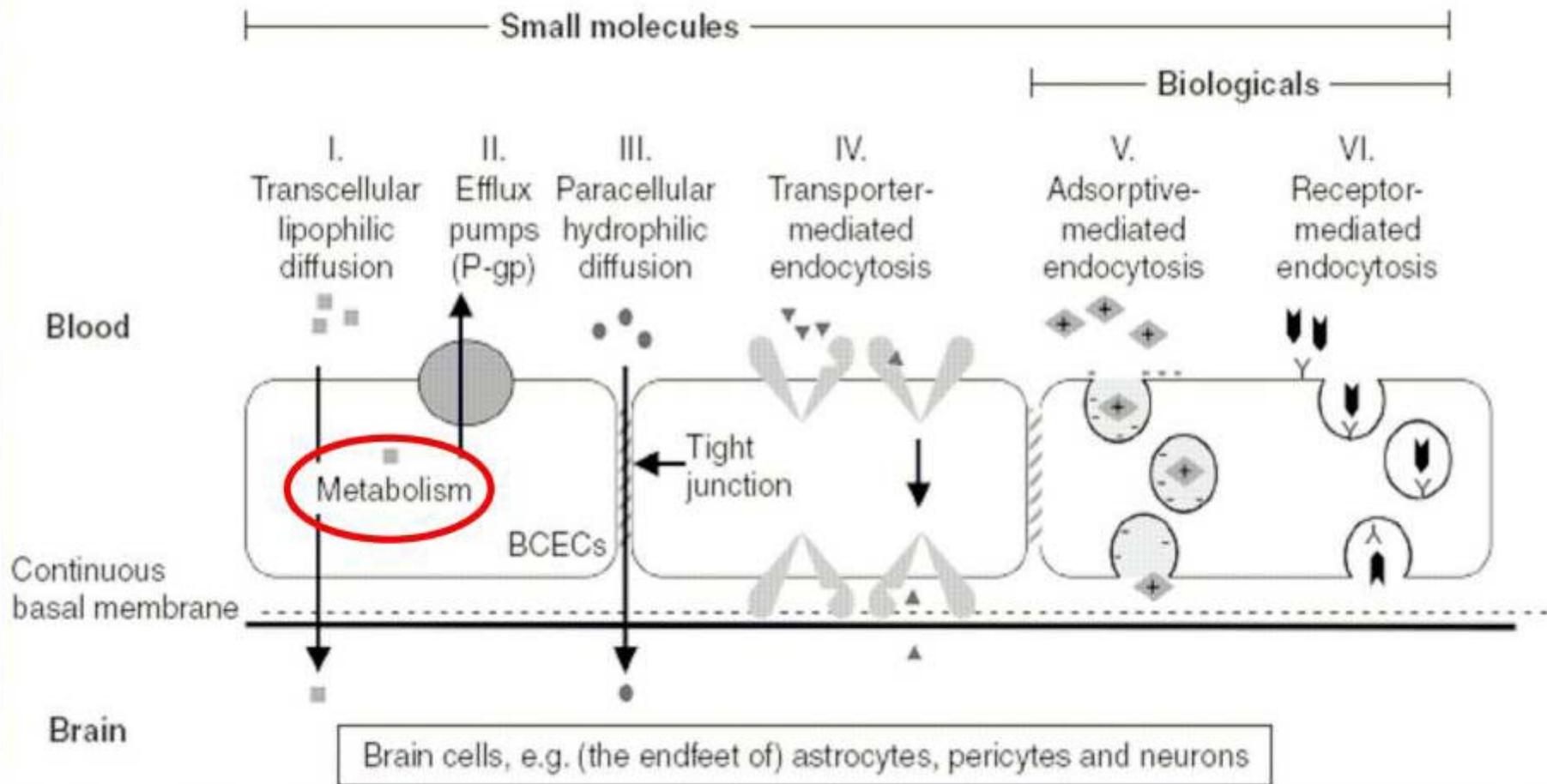
1- Brew BJ, Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. J Infect Dis 1997 2- Cinque P Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels: correlation with HIV encephalitis. Aids 3-McArthur JC, Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. Ann Neurol 1997

4- Nath A, HIV Dementia. Curr Treat Options Neurol 2004 5- Robertson. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. Aids 2007

6- Spudich S, Treatment benefit on cerebrospinal fluid HIV-1 levels in the setting of systemic virological suppression and failure. J Infect Dis 2006

7- Stingle K. Independent HIV replication in paired CSF and blood viral isolates during antiretroviral therapy. Neurology 2001

Principaux mécanismes de transfert des médicaments à travers la BHE



Facteurs influençant le passage à travers la barrière hématoencéphalique

- Liés aux molécules:
 - physicochimiques (masse moléculaire, ionisation, liposolubilité)
 - Pharmacocinétiques (gradient de concentration, liaison protéique, demi-vie)
 - Liés à l'état de la barrière hématoencéphalique:
 - intégrité de la BHE: effractions, inflammation, vascularisation
-

Caractéristiques physicochimiques par ARV

	% fraction protéique plasma libre	Masse Moléculaire (Da)
ZDV	65%	267
ABC	51%	404
3TC	64%	229
d4T	98%	224
ddI	95%	236
TDF	93%	635
NVP	40%	266
EFV	0,5%	316
ETR	0.1%	435
IDV	40%	712
APV	10%	506
NFV	<1%	568
SQV	2%	767
RTV	1-2%	721
LPV	1-2%	629
DRV	5%	548
T20	8%	4492

Evaluation de la pénétration des ARV dans le LCR

- Données pharmacocinétiques non disponibles pour tous les ARV
- Score de pénétration de Letendre (1):
 - ❑ données cliniques: capacité d'un antirétroviral à diminuer la CV dans le LCR ou améliorer les symptômes neurologiques
 - ❑ Etudes pharmacologiques
 - ❑ Propriétés physicochimiques de la molécule

Score de Pénétration des antirétroviraux de Scott Letendre

	Elevé 1	Intermédiaire 0,5	Faible ou Nul 0
INTI	Abacavir Zidovudine	Emtricitabine Lamivudine Stavudine	Didanosine Tenofovir Zalcitabine
INNTI	Névirapine	Efavirenz	
IP	Amprenavir/r Indinavir/r Lopinavir/r	Amprenavir Atazanavir Atazanavir/r Indinavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
IF			Enfuvirtide

Objectifs

- Objectif principal: évaluer la pénétration (C_{min}) des ARV dans le LCR chez des patients sous traitement antirétroviral efficace ($CV < 40$ cp/ml)
 - Objectifs secondaires:
 - Evaluer la variation de pénétration des ARV en fonction:
 - de la présence ou pas de méningite
 - de la présence ou pas d'une réplication du VIH
 - Evaluer la réplication virale dans le LCR en fonction:
 - des molécules présentes dans le régime ARV
 - du score de Letendre
-

Méthode

- Etude prospective de 01/2007 à 12/2007
 - Incluant les patients VIH avec CV plasmatique <40 cp/ml sous traitement antirétroviral stable, *qui ont bénéficié d'une PL pour symptomatologie neurologique*
 - La C_{\min} a été dosée dans le sang et le LCR
 - La présence d'une méningite:
 - protéinorachie > 0.4 g/dl
 - cellularité >5 /mm³
-

Résultats

- n= 45 patients
 - 35 (78%) ont une méningite:
 - protéinorachie: 0.66 [0.2-2.4]
 - cellularité:7 [0-360]
 - Etiologie: LEMP (6), encéphalite VIH (9), cryptococcose (2), Toxoplasmose (1), Neurosyphilis (9), Tuberculose (2), Sarcoïdose (1), Epilepsie (2), AVC (1), inconnus (2)
 - 16 (36%) ont une CV >200 cp/ml dans le LCR
 - médiane [min-max]: 780 [230-38 200]
-

Dosages des ARV dans le sang et le LCR

(n=128)

Mol.	n	C _{min} sang	C _{min} LCR	Rapport LCR/sang en %	IC50 (ng/ml)	QI (fu) min-max
AZT	11	153 [<10-560]	6 [<10-178]	3 [<10-34]	120-410	0.03-0.15
3TC	19	191 [23-804]	96 [<10-340]	30 [<10-817]	780-4900	0.02-96.76
ABC	12	50 [25-664]	104 [<10-286]	120 [<10-1059]	240-1490	0.02-0.03
TDF	4	230 [60-471]	17 [<5-26]	4 [<5-61]	12.2-2594.2	0.01-1.54
NVP	3	6820 [2964-7810]	3374 [1358-5240]	57 [46-67]	23-142	16.41-353.95
ATV	8	2830 [151-7898]	<30 / 15	- / 0.53	1.41-3.52	0.60-1.49
fAPV	6	1321 [673-3340]	44 [17-80]	3 [1-12]	4.6-28.9	0.30-1.89
IDV	19	588 [48-4388]	82 [28-224]	12 [3-356]	3.1-19.5	2.25-14.14
LPV	12	8058 [<300-11792]	<30 / 15	- / 0.2	1.9-47.5	0.01-0.13
DRV	2	7735 [6788-8683]	103 [68-138]	1.3 [1-2]	5	1.11-7.83
RTV	28	471 [<30-5450]	<30 / 15	- / 3.2	4.9-30.8	0.00-0.05
T20	3	3126 [888-4079]	<50/25	- / 0.8		

Variation des concentration des ARV en fonction de la présence d'une méningite ou d'une réplication virale dans le LCR

	Méningite	Pas de méningite		CV LCR<200	CV LCR>200	
AZT	<10 [<10-178]	57 [<10-124]	ns	<10 [<10-178]	6 [<10-120]	ns
3TC	89 [<50-340]	70 [44-851]	ns	<50 [<50-851]	11 [0-217]	ns
ABC	127 [<10-742]		ns	120 [13-176]	246 [<10-742]	ns
TDF	19 [<10-525]	17 [<5-26]	ns	15 [<10-19]	26 [<5-525]	ns
NVP	4453 [3666-5240]	2336 [1358-3374]	ns	3374 [1358-5240]		ns
fAPV	47 [17-214]		ns	22 [17-41]	78 [47-214]	ns
IDV	74 [28-175]	171 [82-224]	ns	100 [28-224]	71 [37-175]	ns

Présence d'une répllication virale dans le LCR en fonction du régime ARV

- Réplication virale en fonction des molécules présentées dans le régime

		CV<200	CV>200	p
NRTI	TDF	2/4 (50%)	2/4 (50%)	ns
	AZT	4/7 (57%)	3/7 (43%)	
	ABC	6/9 (67%)	3/9 (33%)	
IP	LPV	4/7 (57%)	3/7 (43%)	ns
	IDV	10/15 (67%)	5/15 (33%)	
	ATV/r	6/7 (86%)	1/7 (14%)	
	fAPV	1/4 (25%)	3/4 (75%)	

- Réplication virale en fonction du score de Letendre

	CV<200	CV>200	p
CPE ≤ 1.5	6/11 (55%)	5/11 (45%)	ns
CPE > 1.5	23/34 (67%)	11/34 (32%)	

Discussion

- Ces résultats:
 - ❑ confirment la bonne diffusion de la NVP et l'IDV dans le LCR (7-8)
 - ❑ ne retrouvent pas une bonne diffusion du LPV dans le LCR mais seuil de détection trop élevé (9-10)
 - ❑ retrouvent pour le 3TC, la NVP et IDV un bon QI
- Nous ne retrouvons pas d'influence de la présence de méningite sur les concentrations d'ARV dans le LCR

7- Zhou X-J, *Plasma population pharmacokinetics and penetration into cerebrospinal fluid of indinavir in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-1-infected patients.* AIDS. 2000 8- Antinori, *Efficacy of cerebrospinal fluid (CSF)-penetrating antiretroviral drugs against HIV in the neurological compartment: different patterns of phenotypic resistance in CSF and plasma.* Clin Infect Dis. 2005.

9- Capparelli EV, *Lopinavir concentrations in cerebrospinal fluid exceed the 50% inhibitory concentration for HIV.* AIDS. 2005

10- RF Yeh, *Therapy with Lopinavir/ritonavir Controls HIV-1 Replication in the Central Nervous System.* CROI 2007, Abs 381

Discussion

- Pas de différence de % de contrôle de la virémie dans le LCR chez des patients traités ou non par des ARV « dits à bonne diffusion » dans le LCR mais:
 - effectifs trop petits
 - biais de sélection: patients symptomatiques
 - effets des combinaisons thérapeutiques / mono
 - génotypes du virus dans le LCR
 - autres facteurs influençant la présence d'une réplication virale dans le LCR (sous-type viral, inflammation chronique, production locale)
-

Conclusion

- Peu d'arguments en faveur du choix initial d'un traitement en fonction de la pénétration des ARV dans le LCR
 - Cependant les dosages des molécules associés à une quantification virale dans le LCR et à des tests génotypiques peuvent aider à expliquer certaines situations cliniques
 - Et à adapter le traitement ARV en fonction des paramètres pharmacocinétiques des molécules
-

Remerciements

Gilles Peytavin

Roland Tubiana

Fabienne Caby

Françoise Marguet

Marc-Antoine Valantin

Stéphane Jareguiberry

Amélie Guyot

Christine Katlama

Et tous le patients

