

CROI 2019 : quatrième jour

Le deuxième aspect abordé par notre orateur est de savoir évaluer les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux. Dans la phase de développement des médicaments, on étudie le pouvoir perpétreur ou victime d'interactions médicamenteuses de la substance étudiée puis on essaie de comprendre les mécanismes possibles. On construit ainsi une modélisation physiologique de pharmacocinétique (PBPK), en référence et en conformité avec les recommandations des agences médicales (FDA ou EMA). Pour prendre l'exemple d'un comprimé pris par voie orale, il est éventuellement sensible à l'acidité gastrique, le pH, ou peut la changer, comme c'est le cas de l'atazanavir ou de la rilpivirine. Il peut aussi interagir avec les cations comme c'est le cas des inhibiteurs d'intégrase. Puis un certain nombre de transporteurs vont prendre en charge les molécules pour les conduire dans le sang. Les médicaments peuvent favoriser ou réduire leur activité mais surtout, certains médicaments peuvent agir ainsi en perpétreur et d'autres en être les victimes. On peut citer ici le cas de la rifampicine (antibiotique antituberculeux) antagoniste de l'absorption du TAF (Tenofovir alafenamide) ou encore les boosters d'antiprotéases (ritonavir, cobicistat) qui augmentent le dosage d'anticoagulants comme le Dabigatran. On passe ensuite à la phase d'élimination où, au niveau du foie, de très nombreuses interactions entre les transporteurs hépatiques, aussi bien induction qu'inhibition, peuvent avoir lieu, un médicament perpétreur agissant sur la concentration d'un autre, victime. Les antirétroviraux perpétreurs sont ici les boosters d'antiprotéases et d'anti-intégrases, ritonavir et cobicistat, mais aussi l'efavirenz, l'etravirine et la nevirapine. Les victimes sont la doravirine, la rilpivirine, le bictégravir, le raltégravir, le dolutégravir, l'elvitegravir. L'autre centre d'élimination étant le rein, les médicaments qui sont éliminés par des processus actifs dans le rein vont agir sur l'élimination des autres. Il en est ainsi de la metformine dont le processus d'élimination rénal peut être bloqué par le dolutégravir ou le bictégravir, augmentant la concentration dans le plasma par défaut d'élimination.

Toutes ces interactions sont normalement référencées par un certain nombre d'agences qui publient des recommandations d'usage précisant les contre-indications ou les modifications d'emploi des médicaments en cas d'association. Ce sont l'USPI aux Etats Unis, le SmPC en Europe. Mais il existe aussi une telle base au Japon, le Japan PI. Le principal souci est que lorsqu'on compare ces bases, non seulement les recommandations ne sont pas toujours les mêmes mais il existe même des contre-indications dans une base qui n'existe pas dans l'autre.

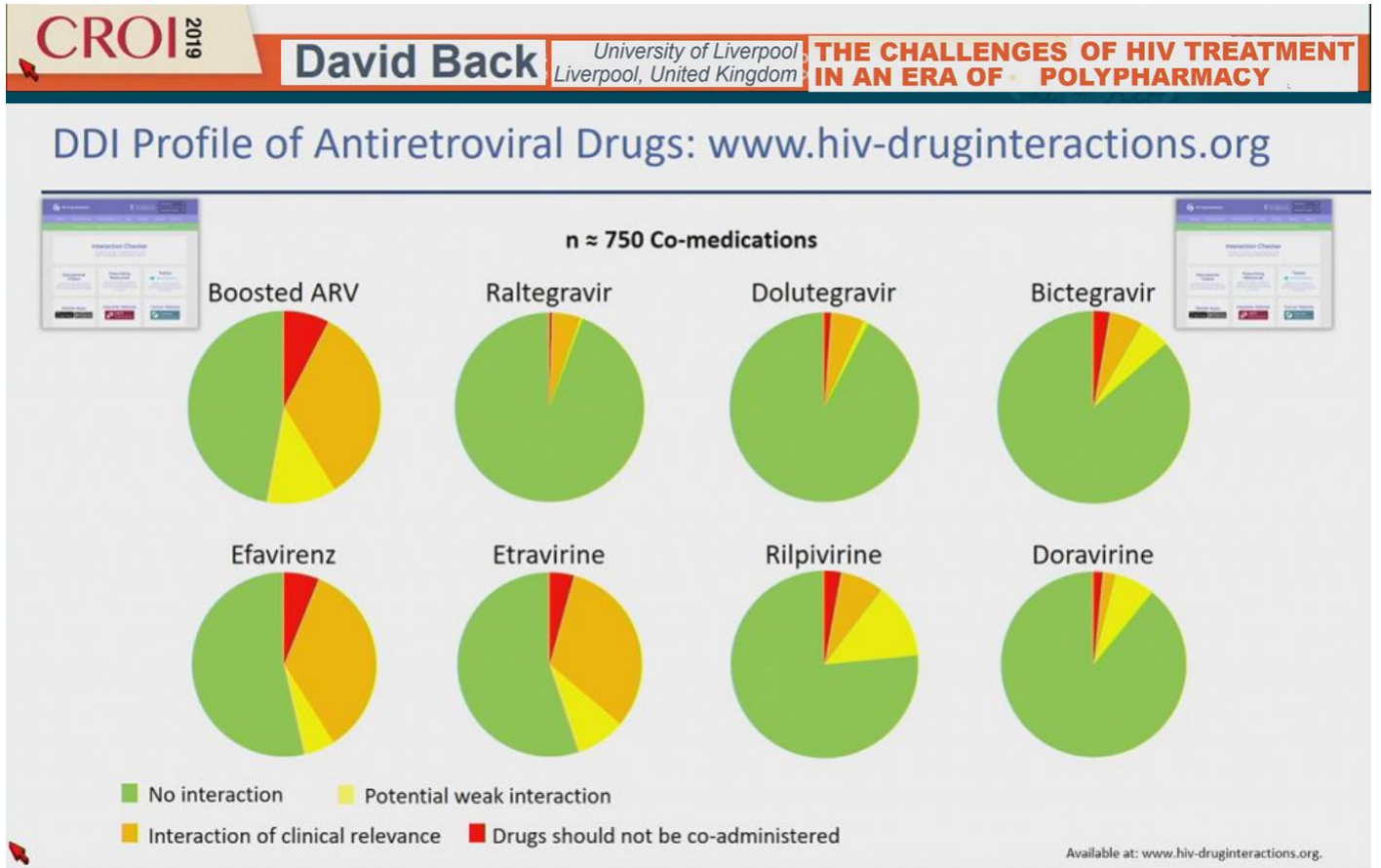
L'exemple donné ici est celui des interactions avec le dolutégravir qui est un médicament victime.

Agent	USPI	SmPC	Japan PI
Dofetilide	Contraindicated	Contraindicated	Pilsicainide – Caution**
Carbamazepine	50 mg twice daily in INSTI naïve	50 mg twice daily in INSTI naïve	50 mg twice daily in INSTI naïve
Oxcarbazepine	Should be avoided	50 mg twice daily in INSTI naïve	– **
Phenobarbital	Should be avoided	50 mg twice daily in INSTI naïve	Caution**
Phenytoin	Should be avoided	50 mg twice daily in INSTI naïve	Caution**
SJW	Should be avoided	50 mg twice daily in INSTI naïve	Caution**
Rifampicin	50 mg twice daily in INSTI naïve	50 mg twice daily in INSTI naïve	50 mg twice daily in INSTI naïve
Efavirenz	50 mg twice daily in INSTI naïve	50 mg twice daily in INSTI naïve	50 mg twice daily in INSTI naïve
Fosamprenavir/r	50 mg twice daily in INSTI naïve	No dose adjustment in INSTI naïve*	Do not use in InH-resistant pts
Cation containing antacids	DTG 2 h before or 6 h after	Antacid 2 h after or 6 h before	DTG 2 h before or 6 h after
Oral iron/calcium supplements	DTG 2 h before or 6 h after	Antacid 2 h after or 6 h before	DTG 2 h before or 6 h after; BUT with food at same time**
Etravirine	Should not be used without ATV/r, DRV/r, or LPV/r	Use 50 mg twice daily without a bPI. Should not be used without bPI in INSTI resistant.	Use 50 mg twice daily without a bPI. Do not use without either ATV/r, DRV/r, or LPV/r in INSTI resistant.
Metformin	Close monitoring; limit total daily dose	Dose adjustment should be considered	Administer with care; reduce dose as necessary**

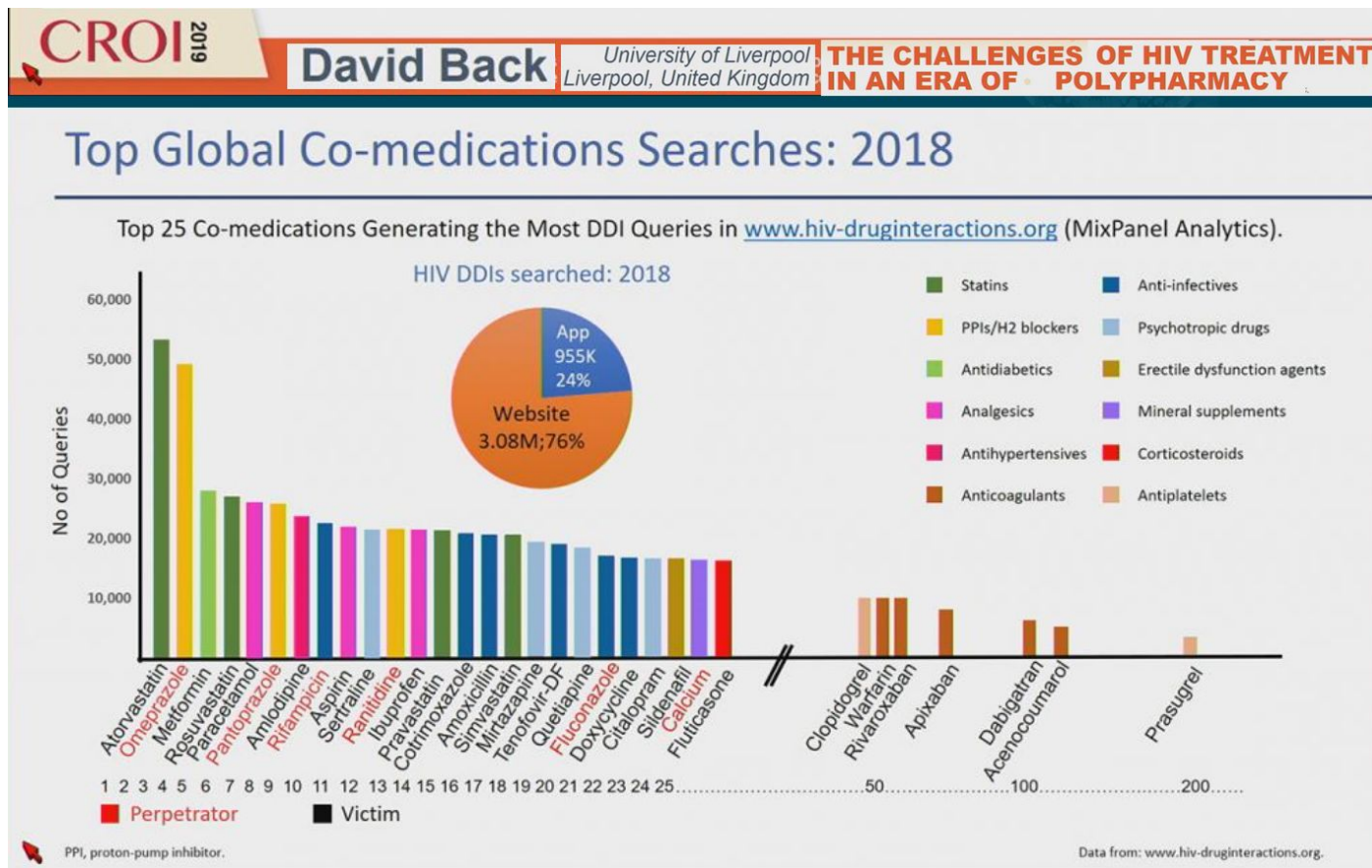
Il serait donc d'un grand intérêt de confronter les différentes expériences pour en tirer une base consensuelle.

Mais quelles sont les interactions médicamenteuses les plus importantes ? Ou plus exactement, quand est-ce que les interactions sont à prendre en compte ? C'est, bien entendu, lorsqu'elles mettent en cause la sécurité d'emploi, l'efficacité ou la tolérance d'un produit. C'est pour cela que nous avons construit à Liverpool une base de données d'interactions médicamenteuses qui existe maintenant depuis vingt ans et qui recense à ce jour 750 Co médicaments avec des antirétroviraux.

Voici, à titre d'exemple, une présentation de différents antirétroviraux et de leur potentielle interaction avec d'autres médicaments.



Mais qu'est ce qui intéresse le plus les médecins et les patients en matière d'interactions ? Sur les 3,8 millions d'interrogations de la plate-forme, on note que le premier sujet est l'interaction des antirétroviraux avec les statines. Le sujet suivant, ce sont les inhibiteurs de pompes à proton, puis les antidiabétiques, les analgésiques, les anti-hypertenseurs, les anti-infectieux, les psychotropes, les correcteurs de fonction érectile, les suppléments minéraux et les corticostéroïdes, le tout représentant en gros le top 20 des requêtes. Ce à quoi il faut rajouter les nouveaux anticoagulants ou anti-plaquettes qui sont en progression.



Sans entrer dans le détail de toutes les interactions, il est utile de s'arrêter sur quelques exemples. Le premier ce sont les statines. Ces médicaments sont à classer parmi les victimes. Les possibles interactions vont jusqu'à leur faire perdre toute efficacité. Ces interactions qui sont essentiellement le fait des inhibiteurs de protéase boostés, sont à considérer au cas par cas parce que chaque association donne un résultat particulier. Mais il est aussi bon de savoir qu'il existe bon nombre d'antirétroviraux qui n'interagissent pas avec les statines et qu'une adaptation du traitement antirétroviral aux autres médicaments peut aussi résoudre des problèmes. Une étude récente sur les séropositifs utilisateurs de statines a montré que la moitié d'entre eux n'atteignait pas l'objectif de contrôle métabolique attendu avec ces médicaments.

Dans le même ordre d'idées, un autre étude en cours de publication sur les utilisateurs séropositifs de médicaments psychotropes a montré que 55% d'entre eux n'avaient pas les concentrations sanguines attendues de ces psychotropes. Mais comme la plupart d'entre eux étaient sous raltegravir ou dolutegravir, anti-intégrases qui n'ont pas d'interaction avec les psychotropes, on s'est aperçu qu'il y avait une crainte d'interaction médicamenteuses qui pouvait conduire à une prudence de dosage par crainte amenant une inefficacité du traitement.

Un autre exemple est celui du Dabigatran, un nouvel anticoagulant oral. Sa concentration est fortement renforcée par les booster d'antiprotéases (ritonavir et cobisistat). Mais, si les directives américaines (USPI) recommandent un emploi avec précaution, celles de l'Europe (SmPC) recommandent clairement de ne pas coadministrer ces substances.

Enfin, concernant les anti-tuberculeux, de très nombreuses interactions existent entre les médicaments les plus anciens et les antirétroviraux tandis que la nouvelle génération est plus facile à utiliser. Plusieurs publications lors de cette conférence font état des récents travaux sur ces interactions et des meilleurs stratégies les surmonter.

Enfin, il reste un domaine peu exploré malgré l'importance des usages des patients séropositifs, **ce sont les interactions avec les drogues récréatives. Il y a trop peu de choses connues, étudiées et publiées mais encore moins de savoir faire de la part des médecins qui souvent ne savent pas ce que leur patient consomme.**

Enfin, dernière interrogation, celle concernant les antirétroviraux à longue action. Dans ce domaine, il y a beaucoup à apprendre d'autres domaines qui utilisent de tels produits comme les contraceptifs. Dans ce domaine, on a observé des interactions entre implants à longue action et efavirenz par exemple allant jusqu'à la survenue de grossesses non désirées. Plusieurs abstracts de cette conférence donnent des résultats à ce sujet (O51, O52, O78). Les premières études sur l'association cabotegravir/rilpivirine à longue action montrent des potentielles interactions avec les anti-tuberculeux. D'autres études sont encore attendues sur ces produits qui sont pour l'instant fort peu nombreux.

En résumé, les interactions médicamenteuses dans le domaine du VIH sont pratiquement inévitables mais heureusement le plus souvent gérables. Les guides d'interaction sont d'une aide vitale pour résoudre les innombrables problèmes de co-médications. Ce qu'il faut retenir, c'est l'intérêt d'évaluer le bénéfice de chaque médicament et la suppression de ceux qui sont moins utiles pour assurer la qualité de vie des PVVIH, l'importance d'utiliser les sources d'information qui accompagnent l'usage des médicaments, le besoin de confiance dans les modèles pharmacocinétiques élaborés avec les nouveaux médicaments.

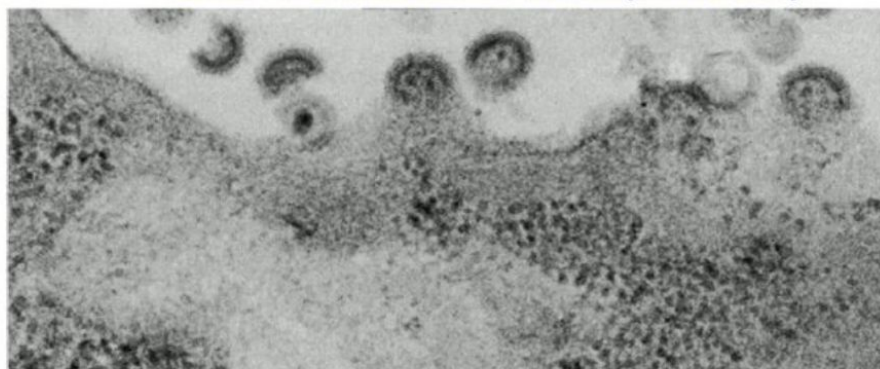
NeuroVIH ou ce qu'une petite révision en virologie permet de mieux comprendre

L'autre plénière du jour nous a offert une petite révision en virologie. C'est à un virologue éminent que nous la devons, Ronald Swanstrom, actuellement en poste à l'Université de Caroline du Nord à Chapel Hill après une longue carrière, ce qui l'autorise à nous rappeler de vieux souvenir encore bien utiles.

Certes, le propos du jour est de parler du VIH et du cerveau. Mais l'orateur, éminent virologue a choisi de faire un retour sur quelques essentiels de virologie du VIH pour éclairer le sujet d'une manière bien utile. Nous avons choisi de vous relater son propos en isolant cette partie étant donné l'intérêt qu'elle présente en soi.

Retour sur la virologie du VIH, tropisme du virus

On peut remonter à l'époque de la découverte du VIH en 1983 à l'Institut Pasteur par Françoise Barré-Sinoussi et ses collègues pour trouver des publications relatant des complications neurologiques attribuées au sida.

1983: CNS Involvement Was Reported Early

Barre-Sinoussi et al. Science, 1983

Neurological Complications of Acquired Immune Deficiency Syndrome: Analysis of 50 Patients
Snider WE et al. Ann. Neurol., 1983

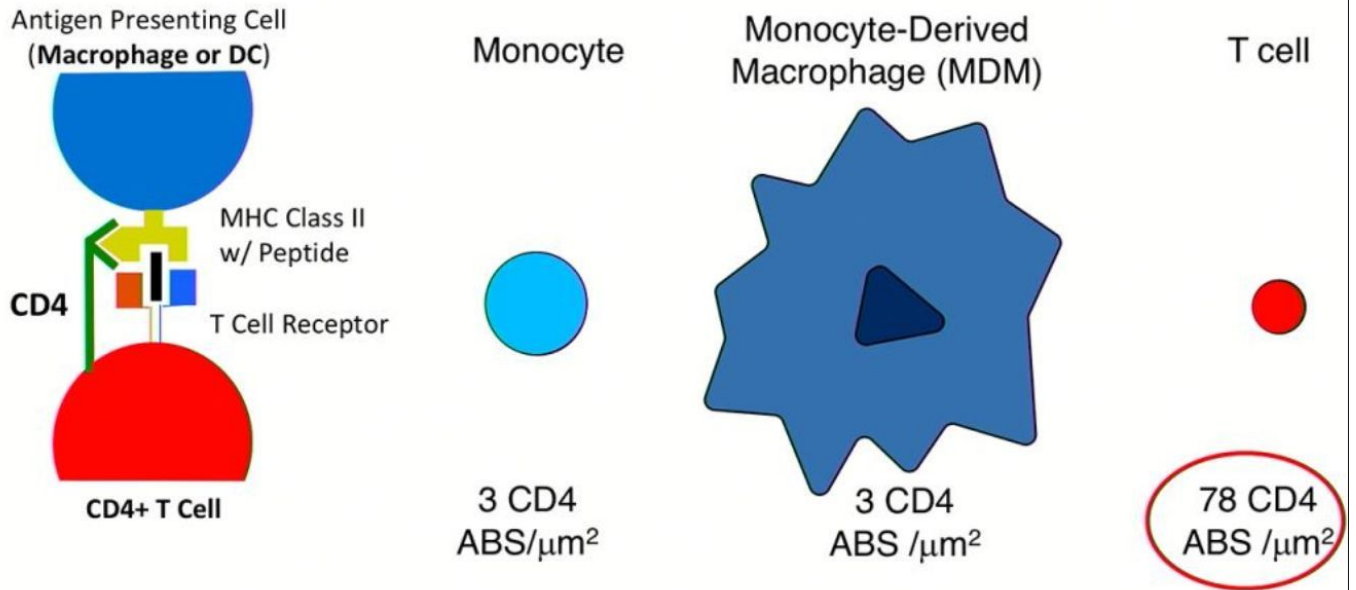
**“Undiagnosed central nervous system problems were evidenced
as focal brain lesions ... and self-limiting aseptic meningitis.”**

A partir de là, une question est devenue prééminente, celle de savoir s'il y avait répllication du virus au niveau du cerveau. La démonstration que cela existe repose sur trois aspects clés, le premier, c'est de savoir si on y trouve des cellules infectées, le deuxième ce serait de trouver un nouveau phénotype viral (un type viral aux propriétés nouvelles) qui serait adapté au cerveau, et le troisième, ce serait de trouver un génotype particulier (une lignée virale distincte du point de vue génétique) dans le système nerveux.

En 1986, les premières études ont trouvé dans le cerveau, des macrophages infectés par le VIH, de même qu'il a été montré que le VIH était capable d'infecter les macrophages. Plus tard, en 1991, des analyses phylogénétiques ont montré que des malades pouvaient être porteurs de souches virales distinctes évoluant différemment dans le sang et au niveau du système nerveux. Mais la question qu'il faut se poser, c'est d'où viennent ces virus qui ciblent les macrophages ? Tous les virologistes savent que l'on a très tôt pu distinguer deux familles de virus, le plus grand nombre dits *T-tropic* qui infectent les lymphocytes T CD4+ et plus faiblement ceux dits *M-tropic* capables d'infecter les macrophages. Et puis, en 1996, on a découvert l'existence de co-récepteurs de l'entrée du virus dans les cellules, tout d'abord le CXCR4 et ensuite le CCR5. Cela a permis de faire une distinction qui s'est traduite par un choix de dénomination nouvelle (« A new classification of HIV-1 », Nature 1998), mais c'est là qu'on a fait le mauvais choix. On a considéré que les *M-tropic* étaient en fait des *R5-tropic*, les virus utilisant le co-récepteur CCR5 et les *T-tropic* des *X4-tropic* soit des virus utilisant CXCR4. Mais il a fallu progressivement se rendre à l'évidence que ce n'était pas ça, bien que les dénominations *R5-tropic* et *X4-tropic* aient été conservées. Le principal récepteur utilisé par le virus, le CD4, qui est avant tout un médiateur de la présentation d'antigènes, très présent sur les lymphocytes T, est présent aussi, mais en très faible nombre sur les monocytes et les macrophages, sans que son rôle là ne soit clairement compris.

CD4 Has A Function On T Cells and Is Expressed At A High Level

CD4 Is Expressed At A Low Level On Macrophages With An Uncertain Function – And the Virus Notices



Lee et al. PNAS, 1999, Joseph et al. J. Virol., 2014

Finalement, ce que l'on peut vérifier aujourd'hui, c'est que la vaste majorité des virus infectent les lymphocytes T, les cellules qui portent le plus de CD4 à leur surface. Ce que l'on a découvert récemment c'est que si les virus, qu'ils soient issus de culture de laboratoire ou isolés de personnes infectées, avaient principalement besoin d'un hôte possédant de nombreux CD4, d'autres s'adaptèrent à des cellules faiblement porteuses de CD4 comme les macrophages. Il a ainsi été montré que les virus du sang circulant n'étaient pratiquement pas capables d'infecter les macrophages tandis que des isolats viraux du système nerveux en étaient beaucoup plus capables. On peut donc qualifier ces derniers de *M-tropic*. Mais si l'on prend les virus transmis, ceux isolés immédiatement après l'infection d'une personne, ils sont incapables d'infecter les macrophages.

Ce qui nous amène à la proposition suivante : les VIH-1 sont essentiellement des virus infectant les lymphocytes T, qui sont essentiellement *R5-tropic*, et en tous cas ceux sont transmis lors de la contamination, et ils n'évoluent que tardivement, en l'absence de traitement antirétroviral, sous la pression de sélection due à la destruction de la population de lymphocytes T vers le mode *X4-tropic* afin de coloniser de nouvelles populations lymphocytaires. Mais sur le même mode, le virus peut aussi évoluer vers un phénotype différent capable d'infecter plus facilement les cellules pauvres en CD4 comme les macrophages et les cellules microgliales du cerveau tout en restant *R5-tropic*.

Et alors, dans le système nerveux ?

Ce que l'on va trouver la plupart du temps dans le cerveau des patients ce sont ces virus *T-tropic* et *R5*, et on montre aisément qu'avec la prise d'un traitement antirétroviral, la charge virale de ces personnes est contrôlée parallèlement dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. Mais chez certains patients, on va voir une charge virale chuter rapidement dans le sang sous l'effet des antirétroviraux tandis qu'elle baisse lentement dans le système nerveux. C'est le signe de la présence de virus produits dans d'autres cellules que les lymphocytes T, des cellules qui sont

Macrophage-tropic dont la sensibilité aux traitements utilisés peut être différente.

De diverses études réalisées par notre orateur et ses collègues, il ressort que l'évolution des virus chez une personne séropositive sans traitement peut conduire à l'émergence de souches divergentes dans différents compartiments physiologiques, en particulier entre le sang et le système nerveux. Des épisodes inflammatoires pourraient en être le signe. Cela a été trouvé dans 25% des cas d'une cohorte de personnes séropositives sans traitement mais a été aussi mis en évidence dans 80% des cas chez des personnes séropositives présentant une démence considérée comme associée à l'infection par le VIH, chez qui la population de virus *T-tropic* incapable d'infecter les macrophages est réduite à 25% tandis que les virus *M-tropic* sont au moins 58%.

Enfin, lorsqu'on mesure la charge virale dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez des personnes infectées et sous traitement dont la charge virale est contrôlée, on observe parfois des remontées de cette charge virale dans le LCR. Dans certains cas, ces remontées rapides (blip) peuvent être sans conséquence. On l'observe en analysant la phylogénie de la population virale qui est homogène, c'est-à-dire que les virus prélevés dans le sang et le LCR sont proches. Mais dans le cas de remontées virales du LCR plus persistantes de personnes sous traitement, les analyses phylogénétiques peuvent présenter des populations divergentes et isolées, signe d'une évolution compartimentée de virus adaptés à leur milieu et éventuellement résistants aux traitements.

En résumé, on peut dire que :

- Les virus transmis lors d'une infection sont des virus R5 *T-tropic* qui ont besoin de cellules à forte densité de CD4 pour se multiplier et proliférer rapidement ;
- Dans les deux premières années sans traitement, 15% au minimum des personnes voient s'installer un virus compartimentalisé dans le système nerveux capable de se répliquer localement ;
- Dans les infections dépistées tardivement, environ 25% des personnes, voire beaucoup plus chez les personnes qui présentent des symptômes, ont un virus *M-tropic* qui affecte le système nerveux ;
- Un échappement du virus (une résistance au traitement antirétroviral) localisé dans le système nerveux peut se produire chez 5 à 15% des personnes ;
- La question de savoir si le système nerveux peut représenter une part du réservoir viral reste à discuter.



Retrouvez les autres articles sur la CROI 2019 ici :

- [CROI 2019 : Ouverture](#)
- [CROI 2019 : Plan d'éradication du VIH en 2030 aux Etats-Unis : de la théorie à la pratique ?](#)
- [CROI 2019 : deuxième jour](#)

- [CROI 2019 : Drogues et VIH : pas toujours bon ménage](#)
- [CROI 2019 : troisième jour](#)

Source :

Nous vous rendons compte de nos découvertes au fil de la semaine de cette CROI 2019 à Seattle. Mais sachez que de toute manière toutes les sessions de la conférence sont revisitables sur le site internet <http://www.croiconference.org/> en intégralité. C'est juste en anglais et parfois ardu à suivre. Mais nous serons là pour vous proposer les clés de décodage de cette passionnante rencontre scientifique de haut niveau.