

Titre : L'apport de l'évaluation pharmacocinétique dans le choix des antirétroviraux (nature et dose) chez la personne vivant avec le VIH

Résumé: En dépit des récentes avancées thérapeutiques, l'infection par le VIH pour être contrôlée nécessite le maintien à vie d'un traitement antirétroviral (ARV). De ce fait, des stratégies d'allègements destinées à réduire la « charge chimique » sont proposées afin de maintenir l'efficacité antivirale tout en améliorant le profil de tolérance. Les compartiments profonds tels que le compartiment central ou le tractus génital se révèlent des sanctuaires de réplication virale et nécessitent pour son contrôle, une pénétration optimisée des ARV depuis la circulation générale. Nous avons d'abord évalué la pénétration de maraviroc, raltégravir et rilpivirine dans les sécrétions génitales (liquide séminal et fluide cervico-vaginal) dans le cadre de stratégies antirétrovirales conventionnelles. Nous avons montré une bonne pénétration séminale de maraviroc et raltégravir et plus faible de rilpivirine. Ensuite, nous avons évalué, d'une part, l'exposition plasmatique de darunavir/ritonavir lors de l'allègement de dose quotidienne administrée de darunavir (essai ANRS-165 DARULIGHT), puis d'autre part, la pénétration séminale de darunavir avant et après allègement. Nous avons également pu caractériser une interaction réciproque complexe d'ordre pharmacocinétique entre darunavir et ritonavir. En effet, aucune différence significative d'exposition plasmatique et séminale n'a pu être démontrée malgré la réduction de moitié de la dose de darunavir. Ces résultats mettent en avant l'absence de linéarité des expositions plasmatiques respectives de darunavir et ritonavir dans l'explication de l'interaction. Enfin, nous avons évalué la pénétration séminale d'étravirine, raltégravir et son métabolite inactif glucuroconjugué, à partir d'une stratégie de maintenance en termes d'allègement du nombre d'ARV (essai ANRS-163 ETRAL). Si aucune interaction médicamenteuse métabolique n'était à redouter entre étravirine et raltégravir, nous avons montré qu'une interaction via les transporteurs d'efflux pouvait modifier la pénétration séminale de raltégravir et de son métabolite glucuroconjugué. Au final, les résultats de l'ensemble de ces travaux ont permis de préciser l'influence de la liaison aux protéines plasmatiques et aux protéines séminales (moindre) dans la pénétration et l'accumulation des ARV dans le tractus génital mâle et l'implication potentielle des transporteurs d'efflux.

Mots clefs : Infection VIH, antirétroviraux, pharmacocinétique, compartiment profond, pénétration séminale, interaction médicamenteuse, transporteurs d'efflux

Title: Contribution of pharmacokinetic assessment in the selection of antiretroviral therapy (type and dose) in HIV-infected patients

Abstract: Despite the recent advances in HIV therapy, antiretroviral (ARV) treatment remains for life in order to control the HIV infection. Thus, maintenance strategies, developed to decrease the chemical burden of ARV, are evaluated to enhance the long-term tolerance with a similar efficacy to standard triple therapy. Anatomical sanctuaries such as central nervous system or genital compartment are sites of HIV replication. The penetration of ARV, from the systemic compartment to the deep compartments, is essential to control the HIV infection in these sanctuaries. First, we assessed the penetration of maraviroc, raltegravir and rilpivirine in genital fluids (seminal and cervico-vaginal fluids) in standard triple therapy. We reported a good penetration of maraviroc and raltegravir and mild penetration of rilpivirine in both genital fluids. Then, in a second project, we evaluated the plasma exposure of darunavir/ritonavir in a reduced daily-dose of darunavir in the ANRS-165 DARULIGHT study and the seminal penetration at both dosing regimen. We reported a complex pharmacokinetic interaction between darunavir and ritonavir: no significant difference was observed in both plasma and seminal exposure of darunavir, despite the 50% decrease of darunavir daily-dose. These results highlight the absence of linearity of both darunavir and ritonavir plasma exposures in the explanation of the interaction mechanism. Finally, we assessed the plasma exposure and the seminal penetration of etravirine, raltegravir and its inactive glucuronide metabolite in the ANRS-163 ETRAL study. No metabolic interaction was expected between etravirine and raltegravir. Nevertheless, we reported a probable interaction through the efflux transporters which might impact the seminal penetration of raltegravir and its metabolite. To summarize, our results from the different projects allowed to precise the influence of blood and seminal (in a lesser extent) plasma proteins in the penetration or accumulation of ARV in the male genital tract and the probable role of efflux transporters. Our results from the different projects contribute to assess the seminal penetration of ARV in relation with the respective plasma protein binding but also the elimination half-life and the probable role of efflux transporters.

Key words: HIV infection, antiretroviral, pharmacokinetic, deep compartment, seminal penetration, drug-drug interaction, efflux transporters