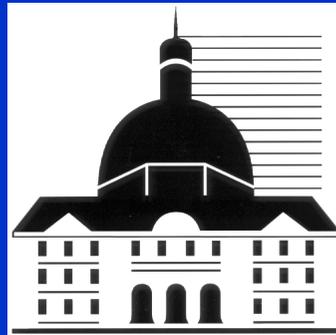


**Concentrations plasmatiques  
de nevirapine chez patients  
HIV/HCV et HIV,  
Etude cas contrôlé:  
NEVADOSE**



**Dr Stephanie Dominguez  
Hôpital Pitié Salpêtrière  
Paris - France**

# Rationnel (1)

- La NVP est associée à une élévation des ALT <sup>1</sup>,
- Prévalence de l'élévation des ALT plus forte chez pts HIV/HCV co-infectés vs HIV mono-infectés <sup>2,3</sup>
- Incidence plus importante de cytololyse sévère chez pts avec F3 ou F4 traités par NNRTIs comparés à pts traités par association d'Analogues<sup>o</sup> Nucleosidiques
- Il existe peu de datas sur l'impact des lésions d'hépatite chronique sur la pharmacocinétique des NNRTIs,

1) Martinez E, AIDS 2001  
2) Havlir D, J Infect Dis 1995  
3) Sulkowski MS, Hepatology 2002

4) Nunez M. AIDS Res Hum Retroviruses 2003  
5) Smith PF, Clin Pharmacokinet 2001  
6) Von Moltke LL, J Clin Pharmacol 2001

# Rationnel (2)

- L'élimination de la NVP peut être modifiée en présence d'anomalies des fonctions hépatiques<sup>4</sup> (du fait de son métabolisme via CYP450 3A4, 3A5, 2B6, 2C9, 2D6<sup>5,6</sup>).
- Des interactions entre les lésions hépatiques dues au HCV et les concentrations plasmatiques de NVP pourraient expliquer la sévérité des lésions hépatiques sous jacentes
- La fibrose hépatique pourrait évoluer plus vite chez des patients coinfecteds HIV/HCV traités par NVP<sup>7,8</sup>.

7) Martin-Carbonero J Infect Dis 2004

8) Aranzabal L, CID 2005

# Objectif de l'étude

- Analyser la relation entre concentrations plasmatiques de NVP et sévérité des lésions hépatiques due à l'hépatite C chronique chez des patients HIV/HCV .

# Méthode (1)

- Etude transversale et prospective menée en 2004-2005,
- Patients sous NVP (200 mg bid) depuis au moins 3 mois,
- Patients HIV/HCV co-infectés avec PBH récente ,disponible et interprétable (<2 ans),
- Etude cas contrôle, HIV mono-infectés (Groupe Contrôle) et HIV/HCV co-infectés patients ( Groupe cas) appariés sur sexe et traitement antirétroviral.

## Méthode (2)

- Concentrations résiduelles de NVP (Cmin, 12 heures après la dernière prise) étaient mesurées à l'état d'équilibre par méthode HPLC (LOQ = 50ng/mL),
- Thérapeutique NVP Cmin: 3,400-6,000<sup>9</sup> ng/mL
- Fibrose gradée en 5 stades, de F0 (pas de fibrose) à F4 (cirrhose) (Metavir system) sur la PBH,
- Fibrose mesurée également par Fibrotest<sup>®10</sup> score (*a<sub>2</sub> macroglobulin, haptoglobin, gGT, g globulin, total bilirubin and apolipoprotein A*) le jour de la mesure de NVP Cmin

9) Gonzalez de Requena et al. AIDS 2002

10) Poynard T, Lancet, 2001

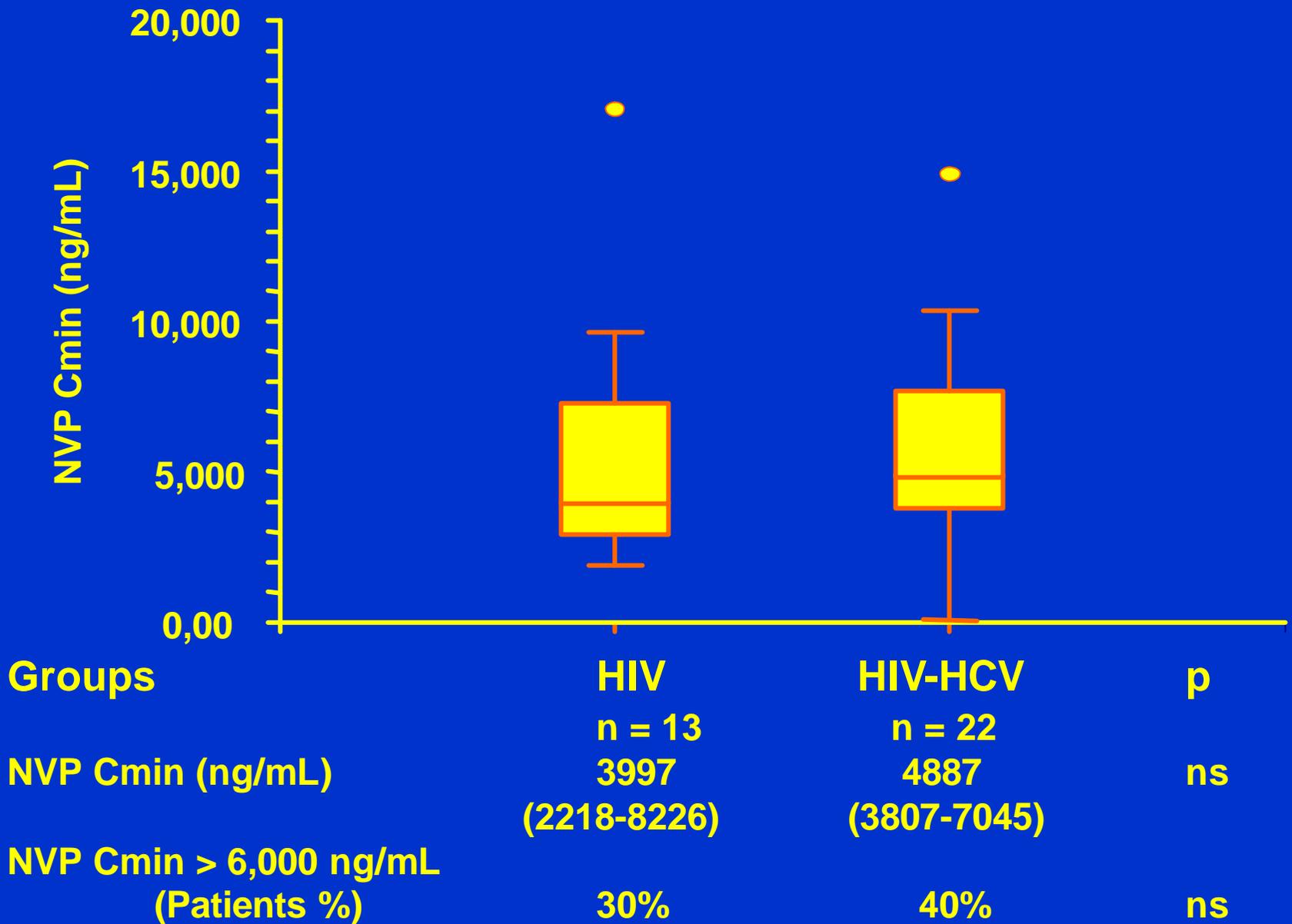
# Méthode (3)

- Numération CD4 déterminée par cytométrie
- HIV RNA plasmatique quantifié par Amplicor Roche.
- Comparaison statistique des NVP Cmin
  - entre HIV (Groupe contrôle) and HIV/HCV (Groupe cas)
  - entre patients avec ou sans cirrhose utilise un Wilcoxon Rank Test,
- Variables exprimées en médianes et 95%CI,
- Pas d'ajustement des doses de NVP dans cette étude.

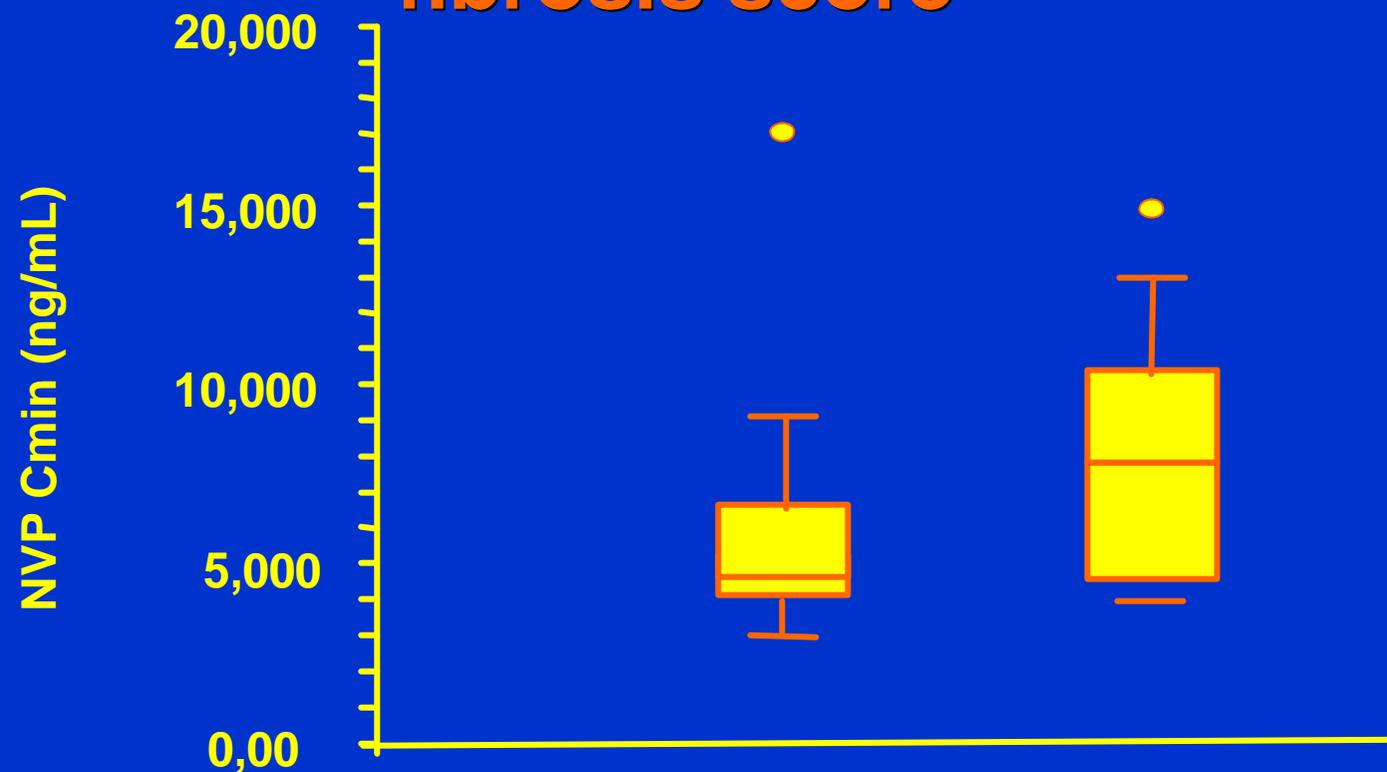
## Caracteristiques des 35 patients à baseline

Patients Group	HIV-HCV <i>n</i> = 22	HIV <i>n</i> = 13	p
Sex M	100%	100%	ns
Age	40	42	ns
NRTI	100%	100%	ns
Duration of NVP Treatment (yrs)	3 (2- 4.5)	4 ( 2.5- 5)	ns
Plasma HIV RNA < 200cp/ml	100%	100%	ns
CD4 cells count/mm <sup>3</sup>	340	350	ns
Alcohol Consumption (>40g/d)	12%	19 %	ns
Fibrosis stage (PBH)			
- 0	3		
- 1	5		
- 2	8		
- 3	2		
- 4	4	1	
ALT (UI/mL)	60	40	0.04
Fibrotest <sup>®</sup> Score	0.75 (0.10-0.96)	0.02 (0.012-0.040)	<0.001

# Resultats: NVP Cmin relatives au statut HCV

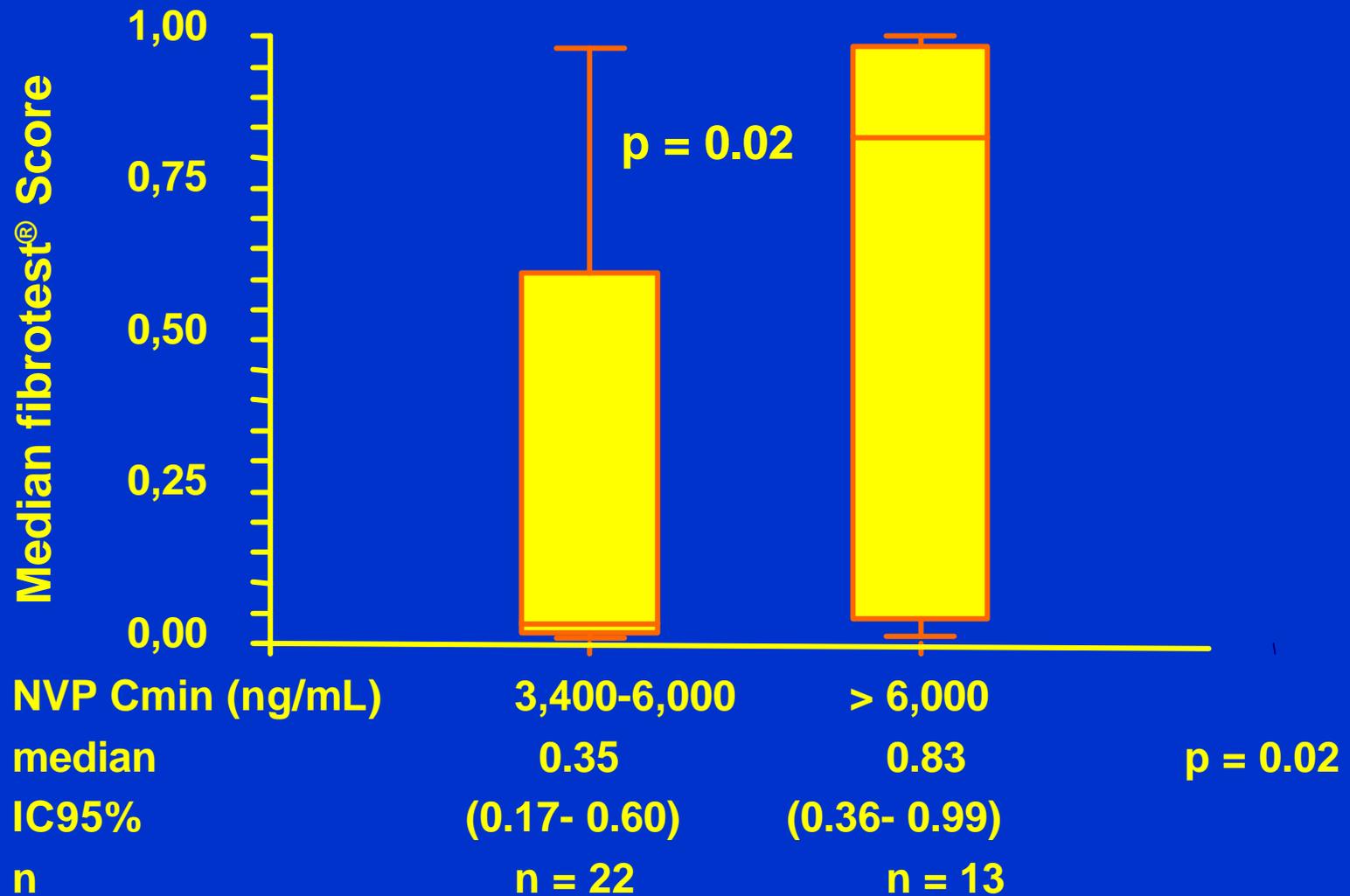


## Resultats (2): NVP Cmin relatives au Metavir fibrosis score



Fibrosis Score	F0-F3	F4	p
NVP Cmin (ng/mL)	n = 27 4033 (3598-5331)	n = 8 7045 (4269-9860)	0.04
NVP Cmin > 6000 ng/mL (Patients %)	27%	66%	0.03
HIV	n = 12	n = 1	
HIV-HCV	n = 15	n = 7	

## Resultats (3): NVP Cmin relatives au Fibrotest<sup>®</sup> score



# Conclusion

- NVP Cmin similaires chez HIV-HCV et HIV patients
- NVP Cmin significativement plus élevée en présence de fibrose sévère F3-F4
- Surdosages NVP significativement plus fréquents chez patients porteurs porteurs de cirrhose (F4)
- Fibrotest<sup>®</sup> significativement plus élevé chez patients avec NVP Cmin > 6,000 ng/mL, vs patients avec NVP Cmin au seuil thérapeutique
-

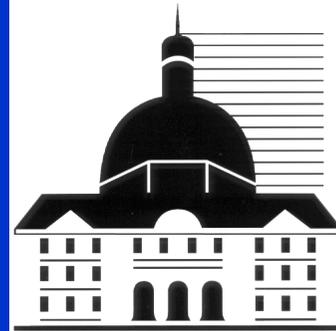
# Conclusion

- NVP peut être utilisée chez les patients HIV et HIV-HCV coinfectés porteurs de lésions de fibrose hépatique modérées à moyennes (F0-F3)
- Cependant le TDM de NVP est utile et recommandé chez les patients HIV et HIV-HCV

# Remerciements

## Cliniciens

Stéphanie DOMINGUEZ  
Karolin FALCONER  
Marc-Antoine VALANTIN  
Jade GHOSN  
Imane BOUBEZARI  
Roland TUBIANA  
Yves BENHAMOU  
Christine KATLAMA



*AP-HP Hôpital  
Pitié-Salpêtrière*

## Pharmacologues

Gilles PEYTAVIN  
Bruno CASSARD



*AP-HP Hôpital  
Bichat-CI Bernard*