

Relation entre concentrations plasmatiques d'éfavirenz (EFZ) et troubles neurosensoriels. Suivi prolongé à 4 ans Etude Montana ANRS 091

F. Collin¹, A. Rachline², H. Sauvageon², F. Raffi³, T. May⁴, P. Morlat⁵, C.
Rancinan¹, G. Chêne¹, J.M. Molina²
et le groupe d'étude Montana (ANRS 091)

¹Inserm Unité 593, ²Hôpital Saint Louis, Paris, ³Hôtel Dieu, Nantes, ⁴Hôpital de Brabois
Nancy, ⁵Hôpital Saint André, Bordeaux



Agence nationale
de recherches sur le sida

Contexte

- Utilisation croissante de l'EFZ (Sustiva[®]) (15 à 20% des patients sous HAART)
 - Efficacité incontestable
 - Tolérance plutôt bonne mais troubles neuro-sensoriels fréquents (20 à 40%) (Gazzard, IJCP 1999; Hasse, CID 2005)
- Relation concentration/efficacité ou toxicité
 - Peu d'études (Marzolini, AIDS 2001; Stahle, Ther Drug Monit, 2004)
 - Zone thérapeutique décrite : [1-4] mg/l
- Données disponibles chez des patients naïfs de ttt ARV (essai Montana ANRS 091)

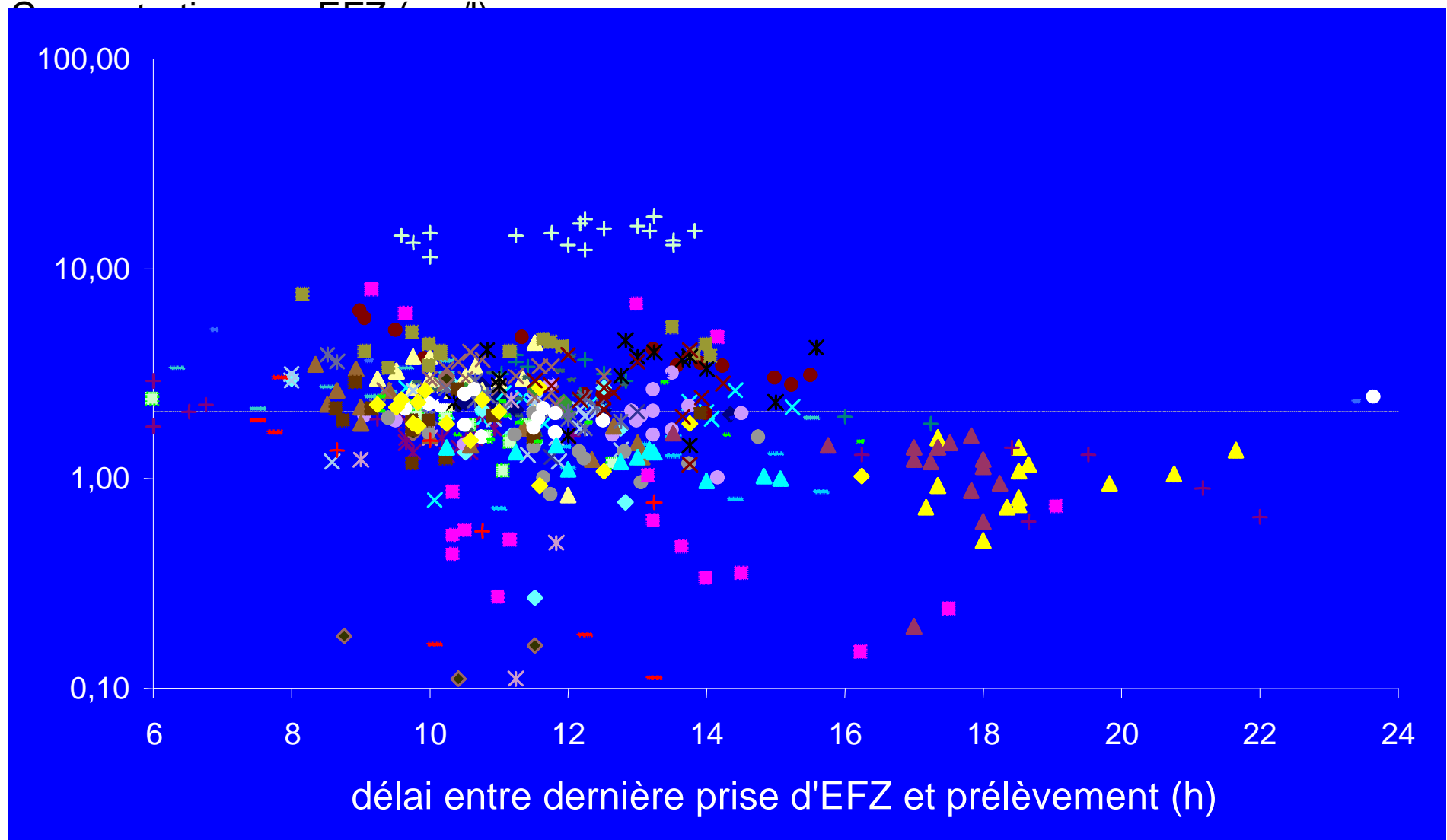
Objectif principal

Etudier l'association entre les concentrations plasmatiques d'EFZ et la survenue d'effets secondaires neurosensoriels chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement (ttt) antirétroviral, au sein de l'étude Montana ANRS 091

Méthode

- Essai Montana ANRS 091 : n=40
 - VIH1+, naïfs de ttt ARV, CD4+ $\geq 100/\text{mm}^3$, charge virale $\geq 5\ 000$ copies/ml
 - Ttt de l'essai : EFZ (600mg), FTC (200mg), ddl (250 ou 400 mg)
- Concentration plasmatique en EFZ
 - Mesures : semaine 2 (S2) à mois 48 (M48)
 - Médiane des concentrations / patient (variabilité intra-patient faible)
- Effets secondaires neurosensoriels imputables à l'EFZ (tout grade)
 - Troubles du sommeil, humeur, concentration, vertiges

Répartition des 480 concentrations plasmatiques en EFZ



Caractéristiques des 40 patients 2 semaines après la mise sous EFZ

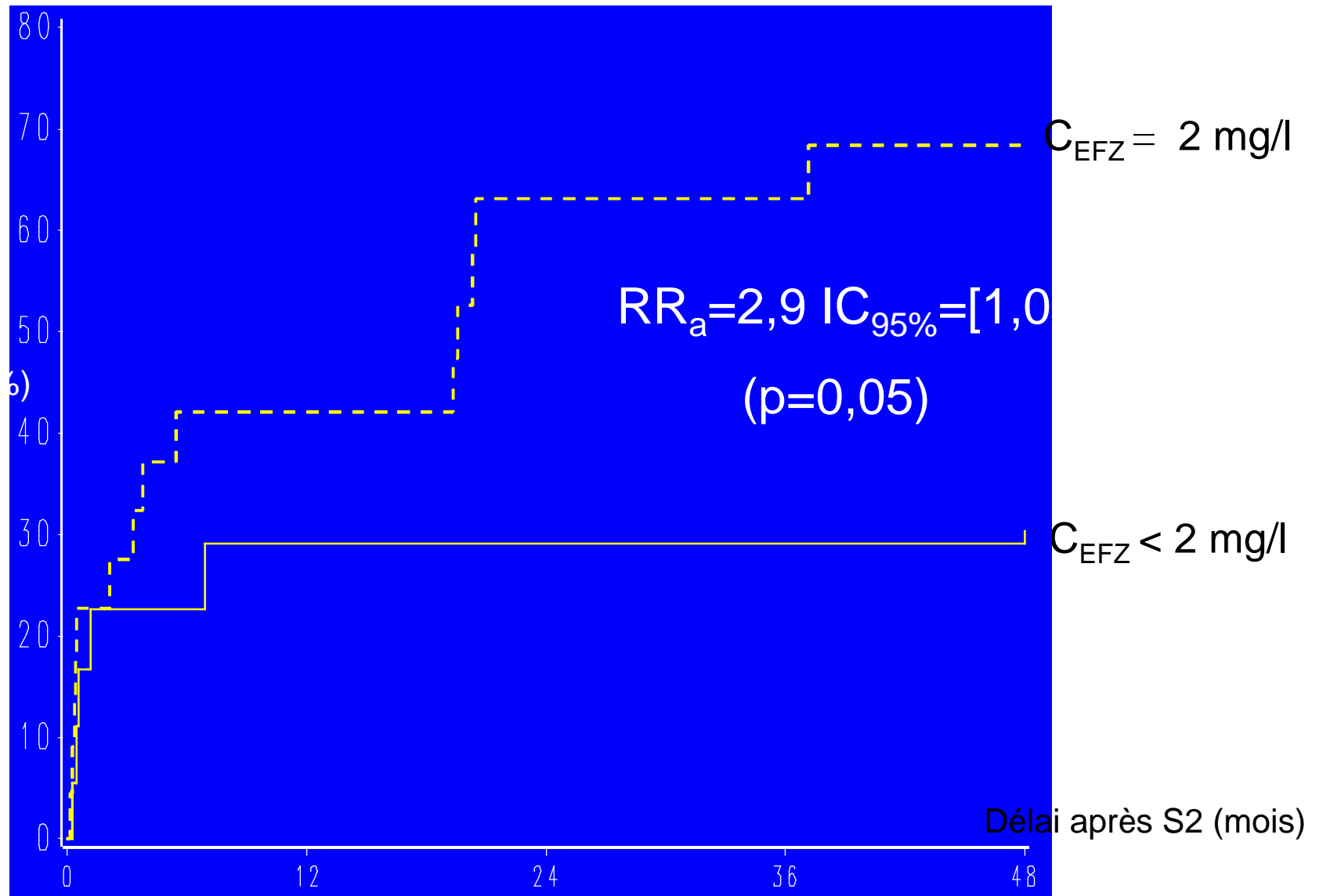
		C _{EFZ} (mg/l)		P
		< 2,0 n = 18	≥ 2,0 n = 22	
Age (année)	Moyenne (ET)	33,4 (4,5)	33,3 (6,3)	0,86
Sexe masculin	n (%)	17 (94,4)	18 (81,8)	0,36
Poids (kg)	Moyenne (ET)	75,2 (12,0)	65,2 (11,2)	0,03
Poids < 60kg	n (%)	0 (0,0)	8 (36,4)	0,005
ARN VIH plasmatique. log ₀ copies/ml	Moyenne (ET)	3,0 (0,6)	2,6 (0,6)	0,14
Taux de cellules CD4 ⁺ /mm ³	Moyenne (ET)	491,4 (209,9)	432,8 (207,6)	0,23

Troubles neurosensoriels

- Troubles neurosensoriels survenus : grade 1 à 3

	Patients (N)
Au moins 1 événement après S2	19
Troubles du sommeil	9
Troubles de l'humeur	7
Vertiges	3
Au moins 1 événement avant S2	11
Pas d'événement	10
Total	40

Probabilité de survenue d'un 1^{er} trouble neurosensoriel en fonction de la concentration médiane en EFZ



Discussion et conclusion

- Association entre une concentration médiane en EFZ supérieure à 2 mg/l et la survenue d'un 1^{er} effet indésirable neurosensoriel (p=0,05)
- Limites
 - N=40
 - Caractéristiques non mesurées
 - variabilité pharmacogénétique et origine ethnique
 - Événements survenus avant S2
 - Hypothèse forte concernant les concentrations (auto-induction)
 - Association significative entre la concentration médiane en EFZ supérieure à 2 mg/l et la survenue d'un 1^{er} effet indésirable neurosensoriel

Implications et perspectives

- Seuil de concentrations à explorer
- Rôle du poids à approfondir
- Extension de l'analyse à des patients prétraités par ttt ARV (essai ALIZE ANRS 099)

Remerciements

- *Promoteur* : ANRS
- *INSERM U593*
G. Chêne, V. Journot, L. Lallemand, C. Rancinan
- *Conseil Scientifique*
J-M. Molina (investigateur coordonnateur), G. Chêne, T. Debord, J-M. Decazes, V. Journot, T. Huyen N'Guyen, I. Madelaine, A. Metro, P. Morlat, P. N'Govan, G. Palmer, C. Rancinan, F. Rousseau, D. Séréni, M.N. Sombardier
- *Services cliniques*
Pr Beylot, Pr Coulaud, Pr Delfraissy, Pr Estavoyer, Pr Galanaud, Pr May Pr Molina, Pr Raffi, Pr Rozenbaum, Pr Séréni, Pr Trépo, Pr Vinceneux
- *Comité Indépendant de Surveillance*
V. Calvez, D. Costagliola, B. Hoen, C. Michon
- *Laboratoires Pharmaceutiques*
Bristol-Myers-Squibb/Dupont-Pharma, Gilead/Triangle Pharmaceuticals