

Concentration plasmatique résiduelle efficace en ribavirine chez le patient co-infecté VIH/VHC prétraité



D. Breilh^{*1}, S. Djabarouti¹, P. Trimoulet³, C. Duprat²,
J.M. Ragnaud², M. Dupon², M.C. Saux¹, D. Neau²

¹ Laboratoire de pharmacocinétique clinique EA 525 , ²Service de maladies infectieuses, ³Laboratoire de virologie clinique, Université V. Segalen Bordeaux 2 et CHU de Bordeaux.

Introduction ⁽¹⁾

- Le traitement de l'hépatite chronique C des patients co-infectés VIH/VHC repose actuellement sur l'association de l'interféron pégylé et de la ribavirine.
- Aucune donnée n'est disponible concernant les patients co-infectés VIH/VHC qui ont échappés à une première ligne de traitement à base d'interféron standard associé ou non à la ribavirine.

Torriani et al. 2004

Chung et al. 2004

Laguno et al. 2004

Carrat et al. 2004

Introduction (2)

- L'augmentation des doses de ribavirine pourrait améliorer les taux de guérison virologique.
- Variations inter-individuelles importantes des concentrations de ribavirine pour une dose donnée:
 - Age, Sexe, Poids, Clairance de la créatinine

Sulkowski et al. 2006

Jen et al. 2000

Introduction ⁽³⁾

- La concentration plasmatique de ribavirine pourrait influencer les pourcentages de réponse virologique tant au niveau de la réponse précoce qu'au niveau de la réponse prolongée.
- La concentration plasmatique cible en ribavirine reste à déterminer...

Objectif de l'étude

- Définir l'efficacité de l'association PegIFN α 2a (180 μ g/sem) + ribavirine (800-1200 mg/j bid) selon le poids pendant 48 semaines chez les patients co-infectés VIH/VHC prétraités par IFN standard en association ou non avec la ribavirine (ROCO2).
- Définir la concentration plasmatique cible en ribavirine associée avec:
 - une réponse virologique précoce,
 - une réponse virologique prolongée.

Patients

- 17 patients co-infectés VIH/VHC, pré-traités par IFN standard \pm ribavirine et en échec thérapeutique de cette 1ère ligne de traitement.
- Age compris entre 18-95 ans.
- Traitement ARV efficaces depuis au moins 6 mois.

Critères de réponse

- Réponse virologique précoce
 - **Diminution de la charge virale $> 2 \log$ / J0 ou ARN VHC indétectable à S12.**
- Réponse virologique prolongée
 - **ARN VHC indétectable 24 semaines suivi**
- Réponse virologique fin de traitement
 - **ARN VHC indétectable à S48.**

Dosage de la ribavirine

- Prélèvements plasmatiques effectués à S2, S12 et S24 (Cmin).
- Méthode chromatographique (HPLC), détection UV et présence d'un EI (5 méthylcytidine).
- Extraction « SPE » des plasmas sur cartouches PBA.
- Méthode validée et reproductible :
 - linéarité entre 0.1 -10 mg/l (calibrants)
 - précision : 101.2% et 101.7% en intra et inter-journalier (QC),
 - erreur relative < 5% en intra et inter-journalier (QC).

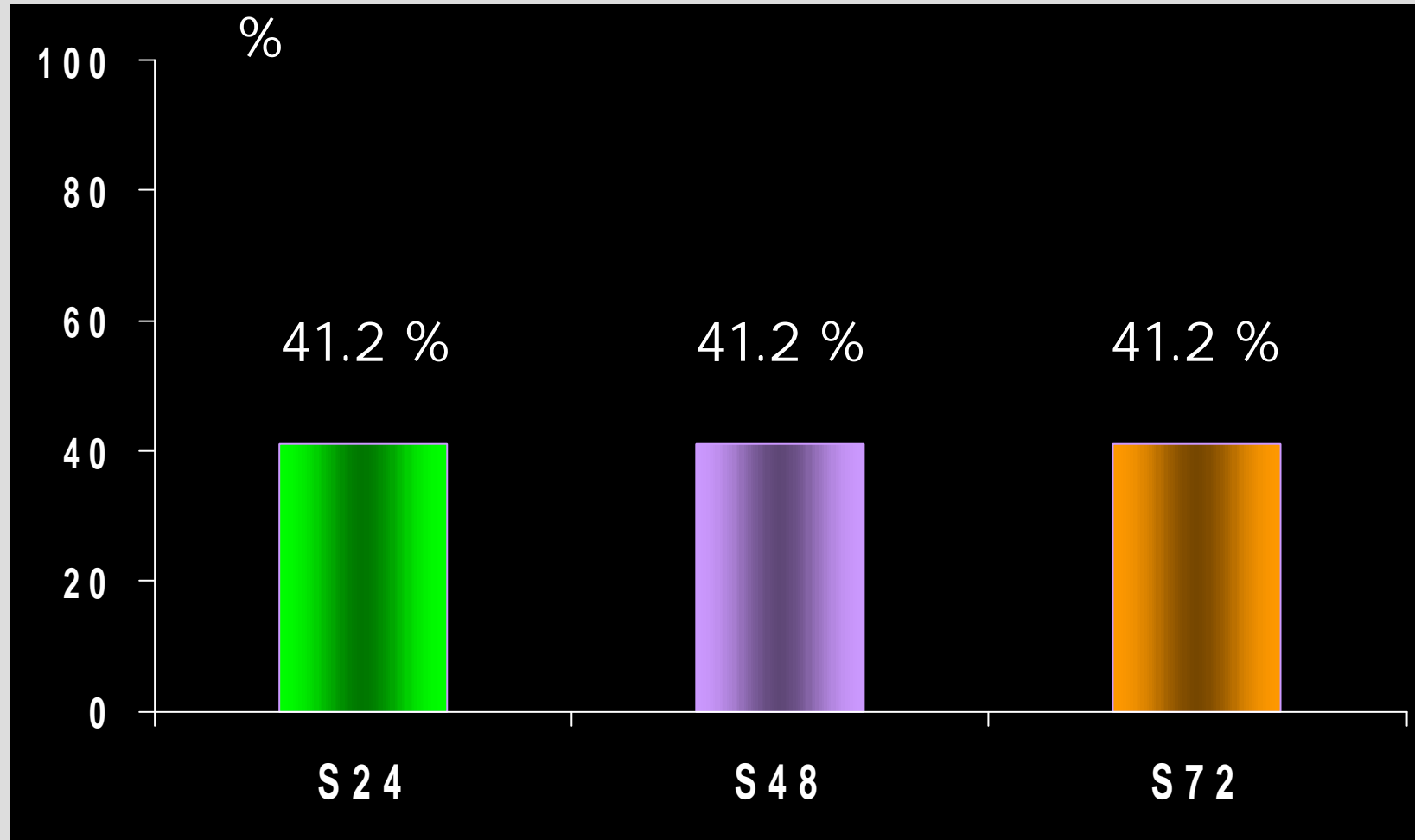
Définition des concentrations plasmatiques cibles en ribavirine

- Comparaison entre les concentrations plasmatiques en ribavirine et la réponse virologique à S2, S12 et S24 et RVP : test non paramétrique de Mann et Whitney (groupes indépendants).
- Définition du seuil plasmatique en ribavirine et ajustement de ce seuil à l'aide d'un test exact de Fisher.

Caractéristiques des patients

Sexe (H / F)	14 / 3
Age (ans)	39 (28-44)
Génotype VHC	
1	11
non 1	6
ARN VHC qualitatif	100% positifs
1ère ligne IFN seul	11
1ère ligne IFN + ribavirine	6
Charge virale VIH (log₁₀ copies/mL)	
Indétectable	12
Médiane	1.3 (1.3-4)

Pourcentages de réponse virologique

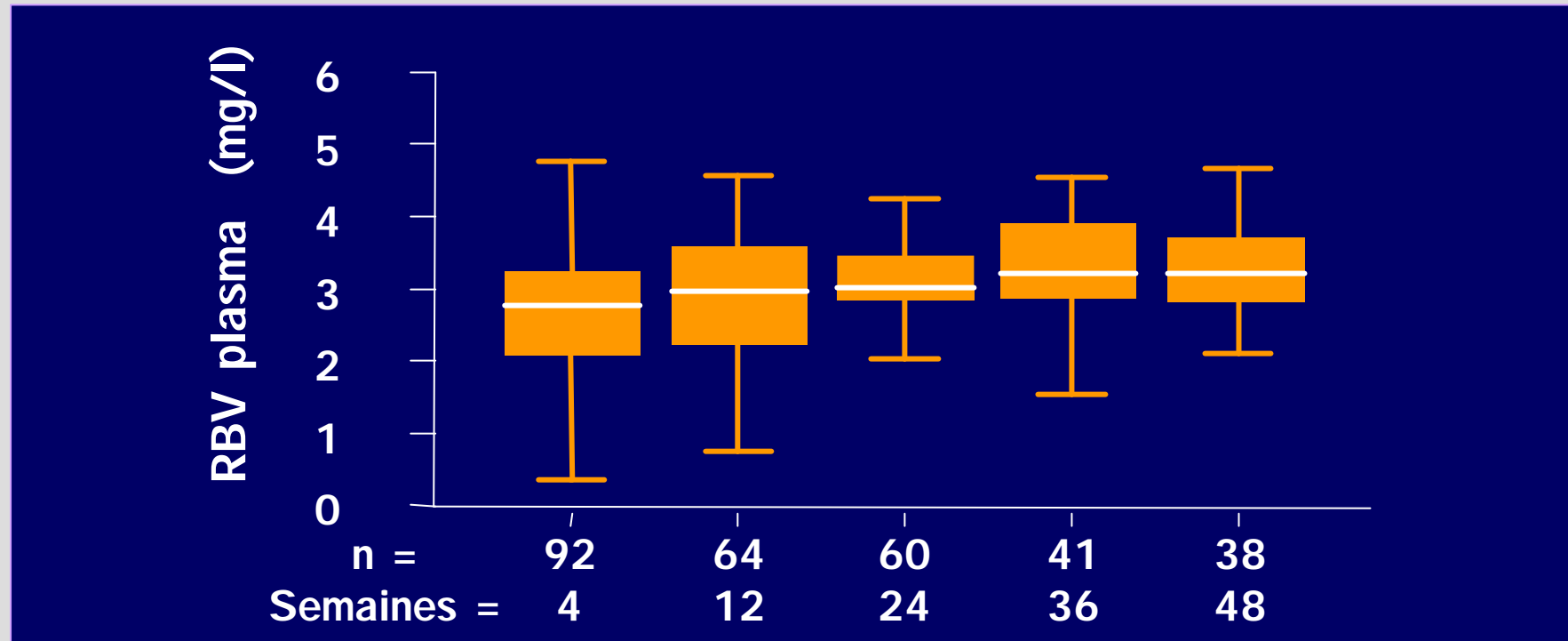


Détermination des concentrations plasmatiques cibles en ribavirine

	S2		S12		S24	
	Seuil	<i>P</i>	Seuil	<i>P</i>	Seuil	<i>P</i>
Q1	0.6	0.25	0.5	0.0044	0.3	0.17
Q2 médiane	0.9	0.11	1.4	0.0023	1.5	0.058
Q3	1.8	0.015	1.9	< 0.001	2	0.53

Les concentrations plasmatiques cibles en ribavirine à S2 et S12 associées à une RVP sont respectivement de 1800 et 1900 ng/ml.

Variations des concentrations plasmatiques



Conclusion :

Importante variabilité inter-individuelle des C_{\min} de RBV

Parmi les facteurs sélectionnés dans l'analyse univariée (C_{\min} de RBV, CV VHC à J0, dose/j de RBV, dose/j de RBV rapportée au poids), seule les C_{\min} de RBV sont prédictives de la réponse virologique prolongée (S72) pour les génotypes 1-4 dans l'analyse multivariée

En revanche, aucun facteur n'est prédictif de la réponse virologique prolongée pour les génotypes 2-3

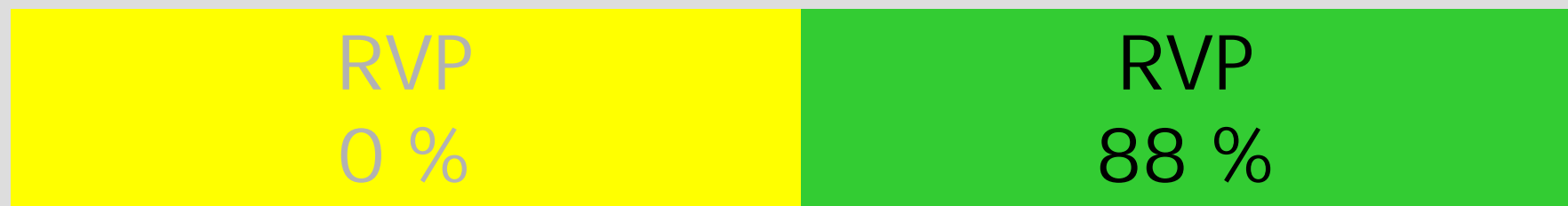
Valeur prédictive pour la réponse de la concentration de ribavirine à S2

< 1 800 ng/ml >

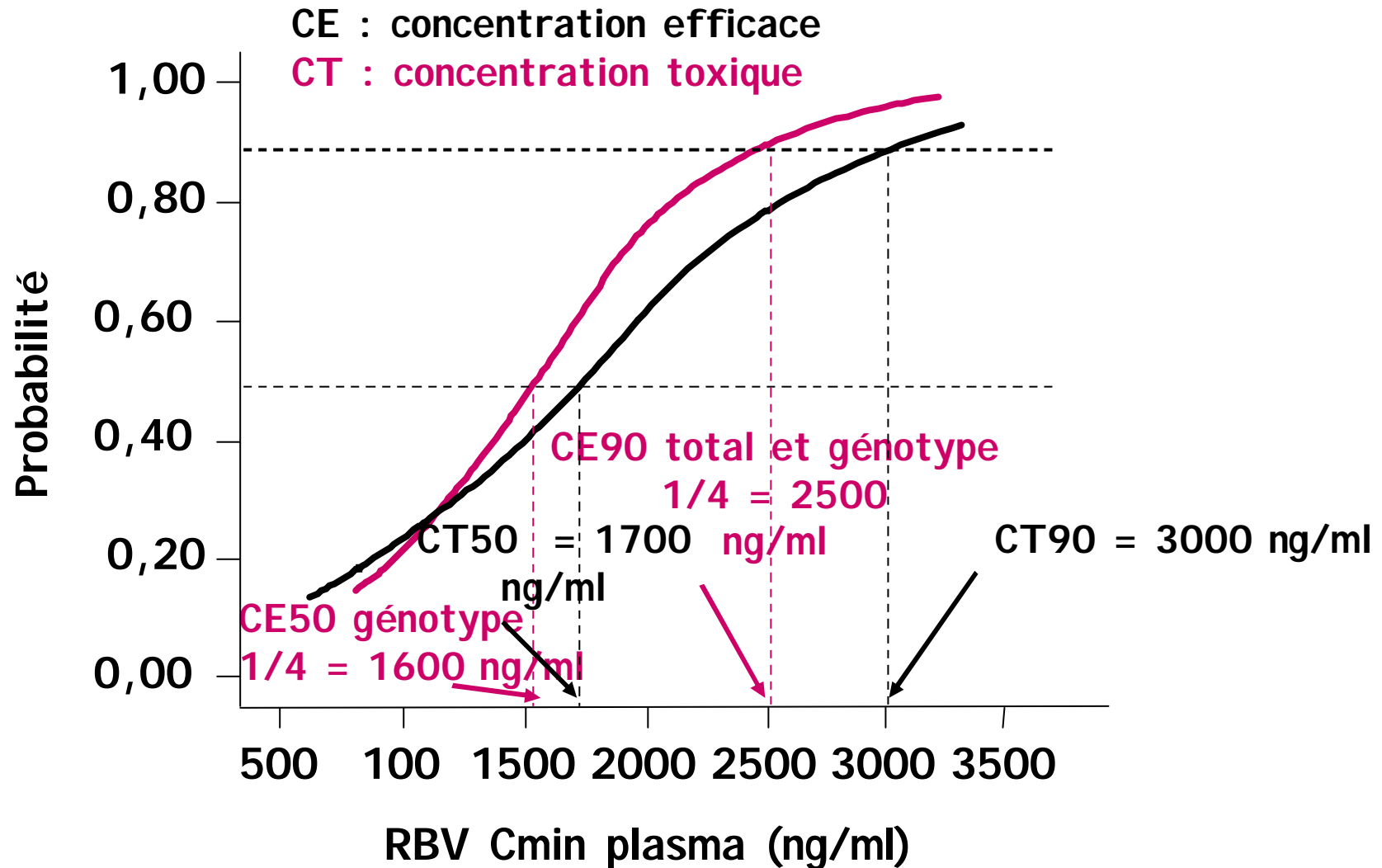
RVP
23 %

RVP
100 %

Valeur prédictive pour la réponse de la concentration de ribavirine à S12



Relations entre efficacité et toxicité



Résumé

- La concentration plasmatique en ribavirine à S2 et S12 est significativement plus élevée chez les patients ayant une réponse virologique prolongée que chez les non-répondeurs.
- 88% des patients de ROCO2 qui ont une concentration plasmatique de ribavirine à S12 > 1900 ng/ml ont une réponse virologique prolongée à S72.

Conclusions et perspective

- La détermination précoce de la concentration plasmatique de ribavirine (avec un objectif de > 1900 ng/ml à S12 voire à S2) pourrait être utile pour le suivi du traitement de l'hépatite C des patients co-infectés VIH/VHC ayant échappés à une première ligne de traitement.
- L'effet sur les taux de guérison virologique de l'adaptation de la dose de ribavirine en fonction de sa concentration plasmatique mériterait d'être évalué.