

**Prévention de la transmission du VIH-1
dans les pays à ressources limitées :
le Tenofovir-Emtricitabine comme
alternative ou complément à la monodose
de Névirapine**

Essai ANRS 12109 «TEmAA»

Investigateurs

Pr François DABIS (France)

Dr Didier Koumavi EKOUEVI (Côte d'Ivoire)

Dr Divine AVIT

Moniteur d'Etude Clinique à Abidjan

Contexte

- Trois antirétroviraux utilisés chez la femme enceinte infectée par le VIH (zidovudine, lamivudine et névirapine)
- Névirapine monodose
 - Mutations de résistance virale (30-50%)
 - Compromettre la réponse au traitement antirétroviral si la trithérapie contenant la névirapine est initiée avant les 6 mois suivant l'exposition
- Lamivudine
 - Mutations de résistance virale (8%) et mauvaise réponse immunologique et virologique
- Existe-t-il d'autres molécules pouvant être utilisées chez la femme enceinte VIH+

Truvada®

- Truvada® est la combinaison
 - Tenofovir disporoxyl fumarate [TDF, 300 mg] , inhibiteur de la transcriptase inverse, analogue **nucléotidique**
 - Emtricitabine [FTC 200 mg], inhibiteur de la transcriptase inverse (FTC, très proche de la 3TC), analogue **nucléosidique**
- Truvada® est utilisé dans le traitement de première ligne de l'adulte depuis juillet 2005
 - AZT + FTC + NVP
 - [TDF + FTC] + NVP ou EFV

Objectifs

- Etudier la tolérance clinique et biologique et le profil de résistance virale de l'association Tenofovir Disporoxyl Fumarate {TDF, 300 mg} + emtricitabine {FTC, 200 mg} chez la femme enceinte infectée par le VIH-1 et son nouveau-né pour la PTME
- Déterminer les propriétés pharmacocinétiques du TDF, FTC chez la femme enceinte VIH+
- Déterminer les doses optimales à administrer au nouveau-né

Méthodes (1)

- Essai de phase II multicentrique en ouvert non randomisé conçu en 2 étapes : Côte d'Ivoire, Cambodge, Afrique du Sud
 - Etape 1 : administration du TDF/FTC à la mère seulement
 - Etape 2 consiste :
 - Administration du TDF/TFC à la mère
 - Administration du TDF/FTC au nouveau-né
- Tolérance clinique, taux de transmission et résistance
- Pharmacocinétique
 - Prélèvements chez la mère :
 - 11 prélèvements en une semaine
 - H0, H1, H2, H3, H5, H8, H12, H24, H48, H72, H168
 - Prélèvements chez le nouveau-né : 3 (sang du cordon, H24, H48)

Méthodes (2)

- Critères d'inclusion
 - Femme enceinte infectée par le VIH
 - Naïve au traitement antirétroviral
 - Non éligible au traitement ARV (Stade 1 et 2 et CD4>350/mm³)
- Traitement administré

<u>Etape 1</u>	Prepartum	Intrapartum	Postpartum
Femmes N=30	ZDV 1 comprimé X 2 par jour	Truvada® NVP	Truvada® 1 comp/jour (7 jours)
Enfants N=30			NVP (J1) ZDV sirop (7 jours)*

Résultats : Tolérance et résistance

- 39 femmes incluses dont (19 à Abidjan)
- Tolérance
 - Mères : 9 EIG biologiques, tous résolutifs
 - Nouveau-nés : 9 EIG cliniques dont 4 décès (aucun imputable aux ARV) et 2 anémies de grade 3
- Transmission mère-enfant du VIH
 - 2 cas de transmission in utero
 - Pas de transmission intrapartum
- Résistance : aucune émergence de mutation de résistance à la NVP, FTC, TDF, AZT sur 37 femmes testées

Résultats : Pharmacocinétiques

- Concentration plasmatique de TDF (600 mg) administrée au moment du travail chez la femme enceinte équivalente à celle obtenue chez l'adulte recevant 300 mg de TDF
- Bon passage placentaire du TDF (60%) et FTC (80%)
- Estimation de la dose à donner à l'enfant
 - Sirop de TDF : 11 mg/kg en monodose
 - Sirop de FTC : 1 mg/kg en monodose

Essai Phase II/ ANRS 12109

Etape 2

Prepartum

Intrapartum

Postpartum

Femmes N=30	ZDV 1 comprimé X 2 par jour	Truvada® NVP	Truvada® 1 comp/jour (7 jours)	
Enfants N=30			NVP+ FTC+TDF (J1)	ZDV sirop (7 jours)*

Etat d'avancement (Etape 2)

- Accord du comité d'éthique : 11 septembre 2008
- Début des inclusions : 15 septembre 2008
- Nombre d'inclusion à faire : 14 femmes

	Effectif	Date de fin
Pré-inclusion	5	15 octobre 2008
Inclusion	5	30 octobre 2008
Accouchement	0	31 décembre 2008

Conclusion

- Truvada® (TDF+FTC) chez la femme enceinte
 - Bien toléré chez la mère et l'enfant
 - Réduit les résistances de mutations virales induites par la névirapine (Essai TEmAA, et Chi en Zambie)
 - Pourrait être une option pour remplacer la queue de Combivir® en postpartum (1 comprimé) au lieu de 2 comprimés de Combivir®)
- Association TDF/FTC/EFV pourra être une option envisageable chez les femmes enceintes

Publications

- D Hirt, S Urien, DK Ekouévi, E Rey, E Arrivé, S Blanche, C Amani-Bosse, E Nerrienet, G Gray, M Kone, SK Leang, J McIntyre, F Dabis, J-M Tréluyer. **Population Pharmacokinetics of Tenofovir in HIV-1 infected Pregnant Women and their neonates (ANRS 12109)**. Clinical Pharmacology and Therapeutics in Press
- Deborah Hirt, S Urien, E Rey, E Arrive, D Avit, G Gray, E Nerrienet, D Ekouevi, F Dabis, and J M Treluyer. **Population Pharmacokinetics of Emtricitabine in HIV-infected Pregnant Women and Their Neonates: Temaa ANRS 12109** (soumis Antimicrobial Agents and Chemotherapy)
- Elise Arrive, M L Chaix, E Nerrienet, S Blanche, C Rouzioux, J McIntyre, P Coffie, K Sim, D Ekouevi, and F Dabis. The TEmAA ANRS 12109 Phase II Trial, Step 1: **Tolerance and Viral Resistance after Single-dose Nevirapine and Short-course of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV-1** (Soumis AIDS)

Remerciements

- *Les femmes-enfants qui ont participé à ces études*
- *Equipe du programme MTCT-Plus*
- *Maternité du CHU de Yopougon*
- *European & Developing Clinical Partnership (EDCTP),*
- *Gilead Sciences,*
- *Service de Gynécologie –obstétrique du CHU de Yopougon*
- *CeDReS,*
- *INSERM U 897,*
- *Laboratoire de virologie du CHU de Necker,*
- *MTCT-Plus/ACONDA,*
- *EA3620, Université Paris - Descartes, France,*
- *Unité de Recherche clinique, AP-HP, Hôpital Tarnier, Paris, France,*
- *Service de Pharmacologie Clinique, AP-HP, Hôpital Cochin-Saint-Vincent-de-Paul*
- *Université Paris – Descartes, France,*
- *Service d'Immunologie et Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades*
- *Université Paris-Descartes, Paris, France,*
- *Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodia,*
- *Perinatal HIV Research Unit (PHRU), University of the Witwatersrand, Chris Hani Baragwanath Hospital, Johannesburg, South Africa,*
- *Service Gynécologie-obstétrique de l'Hôpital Calmette, Phnom Penh, Cambodia*

