



Evaluation des propriétés pharmacocinétiques et de la tolérance du Raltégravir chez des femmes enceintes dont l'infection par le VIH-1 est diagnostiquée tardivement

Essai de phase II non randomisé, ANRS 12227

Didier K. Ekouevi, Patrick A. Coffie
Programme PAC-CI, site ANRS Côte d'Ivoire



Contexte

- Afrique sub-saharienne en 2009 :
 - 21% des femmes enceintes dépistées pour le VIH
 - 45% des femmes enceintes VIH+ ont reçu une prophylaxie antirétrovirale
 - Dépistage et prise en charge tardives au cours de la grossesse
- Pour une meilleure couverture de la PTME :
 - Proposer systématiquement un dépistage, y compris en salle d'accouchement (recommandation OMS)
 - Identifier une molécule ou une combinaison antirétrovirale permettant **de réduire rapidement la charge virale en cas de dépistage tardif**

Recommandations : OMS nationale

	Prepartum	Intrapartum	Postpartum/postnatal
> 34 ^{ème} SA	AZT: 1 cp x 2/j	NVP: 1 cp Combivir® : 2cp	Combivir® : 1x2 cp/j (7j)
Salle d'accouchement	Aucun	NVP: 1 cp Combivir® : 2cp	Combivir® : 1x2 cp/j (7j)
Enfant			NVP + AZT pendant 4 sem

Taha Taha, Jama 2004

Naissance : **TME du VIH (8-10%)**

A 6-8 semaines: **TME du VIH (14% et 16%)**

Raltégravir (RAL) : une molécule d'avenir ?

- Premier représentant des **inhibiteurs de l'intégrase**
- Posologie : 1 comprimé de 400 mg x 2 /jour
- Demi-vie plasmatique : 9 heures
- Efficacité démontrée en cas de virus multi-résistants
- Efficacité également en 1^{ère} ligne en association avec le TDF et le FTC chez des patients naïfs
- **Décroissance rapide de la charge virale plasmatique par rapport à l'EFV**
- Bonne tolérance à court et moyen termes
- **Mais peu ou pas de patients Africains actuellement**

ANRS 12227 : Objectifs

- Principal : étudier les propriétés pharmacocinétiques du Raltégravir (RAL) administrée à la femme enceinte dont l'infection à VIH est diagnostiquée tardivement
- Secondaires :
 - Décrire la tolérance du RAL chez les femmes enceintes et les nouveau-nés
 - Estimer la fréquence de la TME dans cette indication,
 - Estimer la proportion de femmes présentant une charge virale plasmatique indétectable à l'accouchement après l'initiation

ANRS 12227 : Méthodes

- Schéma d'étude : essai de phase II, non randomisé
- Critères d'éligibilité :
 - Femme enceinte VIH-1+, âgée de 18 ans et plus
 - Dépistée **à partir de la 34^{ème} SA ou en salle d'accouchement**
 - Ayant donné son consentement éclairé écrit
 - Acceptant d'être hospitalisée au moins 72 heures
 - Naïve d'ARV (y compris pour PTME au cours d'une grossesse antérieure)

ANRS 12227 : Méthodes

- Nombre minimum de sujets : 30 femmes enceintes dépistées infectées par le VIH-1
 - En consultation prénatale : 15 femmes dépistées VIH-1+ après 34^{ème} semaine d'aménorrhée
 - Salle d'accouchement : 15 femmes dépistées VIH-1+
- Sites de l'étude (proposition)
 - Maternité CHU de Yopougon
 - Maternité CHU de Treichville
 - PMI Yopougon Attié

ANRS 12227 : Traitements de l'essai

	Prepartum	Intrapartum	Postpartum/postnatal
> 34 ^{ème} SA	Atripla® : 1 cp/j RAL : 1cpx 2/j	Atripla® : 1 cp/j RAL : 1cpx 2/j	Truvada® : 1 cp/j (14 jrs) ou Atripla® : 1 cp/j
Salle d'accouchement	Aucun	Atripla® : 2 cp RAL : 2 cp	Truvada® : 1 cp/j (14 jrs) ou Atripla® : 1 cp/j
Enfant			NVP ou AZT pendant six semaines

ANRS 1227 - Critères de jugement

- Propriétés pharmacocinétiques du RAL et EFV
 - Chez les mères : C_{max}, T_{max}, demi-vie plasmatique, ASC, C_{min} et concentration dans le lait et le colostrum et corrélation avec les concentrations plasmatiques
 - Chez les nourrissons : demi-vie, rapport entre la concentration maternelle et néonatale
- Tolérance
- Cinétique de la charge virale plasmatique
- Taux de TME
- Résistance virologique

Groupe d'étude

- Investigateurs : Jade Ghosn, Didier K. Ekouévi
- Méthodologie :
 - Abidjan : Patrick A. Coffie
 - Bordeaux François Dabis et Elise Arrivé
- Virologie : Marie-Laure Chaix, Herve Menan
- Pharmacologie : Jean-Marc Tréluyer
- Gynécologie-Obstétrique : Apollinaire Horo
- Pédiatrie : Stéphane Blanche
- Chef de projet : à recruter