

# Antirétroviraux et grossesse

11ème Réunion du COREVIH Bretagne

Vannes, le 29/06/2010  
O Tribut et E Polard, Pharmacologie, Rennes

# Généralités

- Fréquence des malformations dans la population générale : 2 à 4 % des enfants
- Etiologie inconnue : 65 à 70 %
- Causes médicamenteuses ou toxiques : 4 à 5 % des cas
- Tératogènes connus : jamais 100% de malfo (20 – 30 % cas)
- Consommation médicamenteuse non négligeable pendant la grossesse (4 à 11 mdts/grossesse + automédication)
- Toute molécule tératogène chez l'homme a montré un potentiel tératogène chez l'animal

# Données PK de la grossesse (1)

- TROIS entités solidaires
  - Mère
  - Placenta
  - Fœtus
- Pharmacocinétique (PK) : 4 étapes
  - Absorption
  - Distribution
  - Métabolisme
  - Elimination

# Données PK de la grossesse (2)

MERE : PK différente d'un adulte jeune

## ■ Absorption : variable

- $\searrow$  Motilité gastrique et intestinale (50 % près du terme) :  
dégradation ou  $\nearrow$  solubilité

Ex : efficacité  $\searrow$  dose unique analgésique ou antiémétique

## ■ Distribution : $\nearrow$ Vd et $\searrow$ Cmax

- $\nearrow$  volume plasmatique (à partir de 12 SA)
- $\nearrow$  masse grasse
- $\searrow$  protéines plasmatiques (albumine,  $\alpha$ 1-glycoprotéine) donc  
 $\nearrow$  fraction libre avec  $\nearrow$  TOXICITE
- $\nearrow$  précoce et stable du débit cardiaque

# Données PK de la grossesse (3)

MERE : PK différente d'un adulte jeune

## ■ Métabolisme

- Induction enzymatique par la progestérone
- Mais peu d'influence de la grossesse (estrone  $\neq$  DRV )

## ■ Elimination

- Excrétion biliaire  $\searrow$  par effet cholestatique des oestrogènes
- $\nearrow$  élimination rénale par  $\nearrow$  débit de filtration rénale

## ■ Conséquences pratiques

- Peu connues car peu étudiées
- Importance pour molécules à **marge thérapeutique étroite**

# Données PK de la grossesse (4)

PLACENTA : filtre ( $\neq$  barrière absolue)

- Diffusion passive de molécules à faible PM, lipophiles, non ionisés (pas de passage pour grosses molécules comme héparine, insuline, T20)
- Epaisseur  $\searrow$  au cours de la grossesse (de 25 à 2 $\mu$ )
- Surface  $\nearrow$  : 1,5 m<sup>2</sup> à 3 mois – 15 m<sup>2</sup> à terme
- Vascularisation  $\nearrow$
- Métabolisme placentaire limité ( $\neq$  passage des métabolites)

# Données PK de la grossesse (5)

## ■ FOETUS

- Excrétion des produits toxiques dans liquide amniotique
- pH sanguin foetal plus acide (accumulation de molécules basiques)
- Foie et rein maternels = organes épurateurs

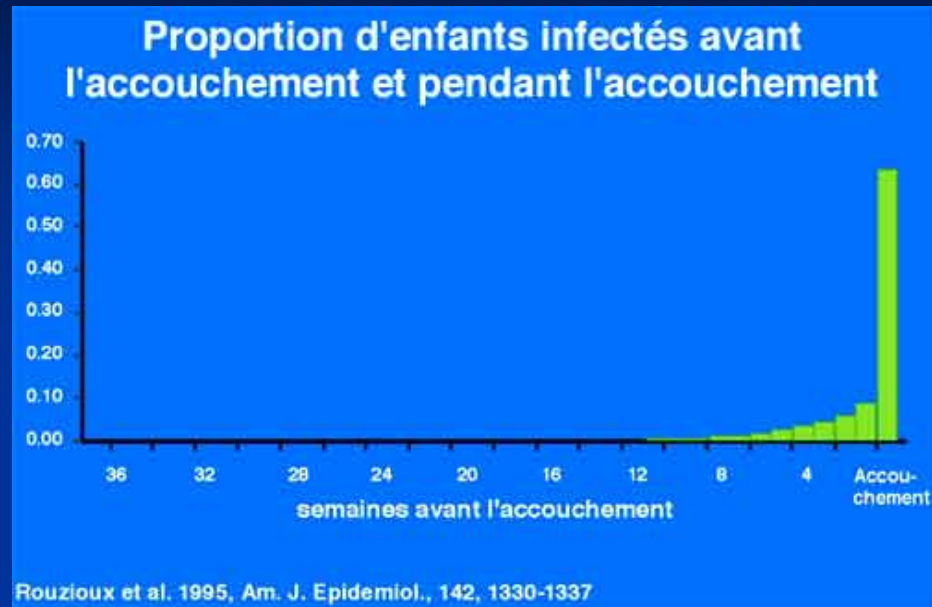
## ■ NOUVEAU-NÉ

- Organes épurateurs immatures
- $\frac{1}{2}$  vie d'élimination longue ++ / enfant ou adulte (2 à 4 fois)

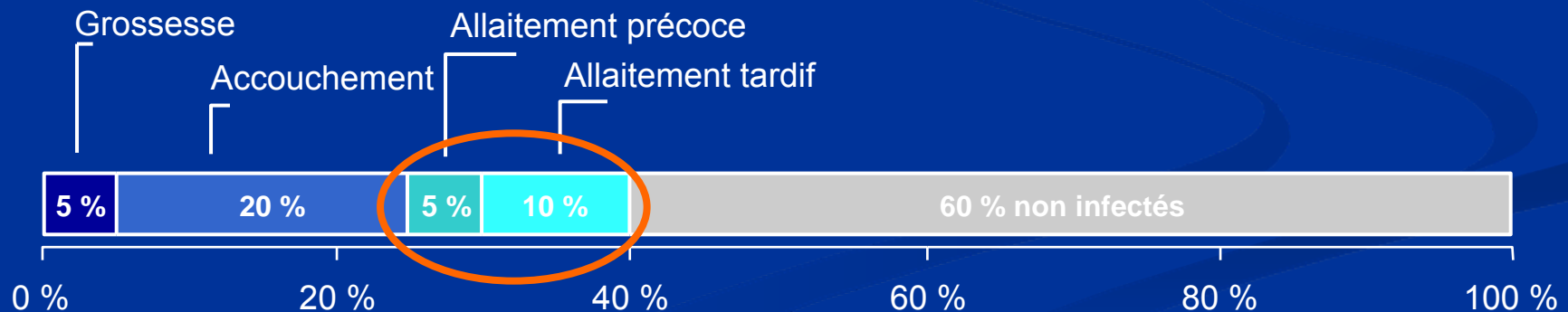
## ■ Accumulation des médicaments chez l'enfant car :

- Capacité métabolique faible
- Excrétion rénale faible

# Moments de la transmission mère-enfant



## Transmission mère-enfant du VIH en l'absence d'intervention





# BENEFICE / RISQUE

- ↘ charge virale plasma
- ↘ exposition à l'accouchement

antirétroviraux pendant la grossesse

*ACTG076 / ANRS 024*

*prophylaxie de la transmission mère-enfant du VIH par l'AZT*

chez la mère (500 mg /j) : débuté entre 14 et 34 SA, jusqu'à l'accouchement

pendant le travail : perfusion IV dose de charge 2 mg/kg en 1 heure et dose d'entretien de 1 mg/kg/H (soit une dose totale de 5 mg/kg avant une césarienne programmée)

chez l'enfant (sirop pédiatrique, 8 mg/kg/jour) pendant 6 semaines. Prématurés < 34 semaines : 3 mg/kg en 2 prises

-> TME 7% vs 24% (Connor, NEJM 1994)

# Choix des ART chez la femme enceinte

| ARV                         | Risques pendant la grossesse   | Rationnel  | Grade |
|-----------------------------|--|--|-------|
| <b>Recommandations</b>      |  |  |       |
| <b>INTI</b>                 |  |  |       |
| Zidovudine                  | Toxicité mitochondriale (IIa)<br>Anémie (Ia)   | Fort recul depuis 1994 (IIa)<br>Monothérapie TME 8 p. 100 (Ia)<br>Monothérapie + césarienne TME 1 p. 100 (Ia)<br>Utilisation dans multithérapie  | A     |
| Lamivudine                  | Toxicité mitochondriale (IIa)  | Fort recul depuis 1997 (IIa)<br>Bithérapie TME 1 p. 100 (IIa)<br>Utilisation dans multithérapie  | A     |
| <b>IP/r</b>                 |  |  |       |
| Lopinavir/r                 | Sous-dosage possible (3 <sup>e</sup> trimestre) (IIb)  | Puissance virologique<br>IP le plus utilisé actuellement chez la femme enceinte dans les cohortes (IIb)  | B     |
| Saquinavir/r                |  | Bonne tolérance (IIa)  | B     |
| <b>Alternatives</b>         |  |  |       |
| <b>INTI</b>                 |  |  |       |
| Didanosine                  | Acidose lactique (stavudine-didanosine)  | Phase II et cohortes (IIa)   | B     |
| Abacavir                    | Hypersensibilité de 5 p. 100 à l'initiation<br>Recherche allèle HLA-B57*01   | Peut remplacer la zidovudine si contre-indication  | B     |
| Stavudine                   | Acidose lactique (stavudine + didanosine ou + lamivudine)  | Recul dans les cohortes pour l'association stavudine + lamivudine (IIb)  | B     |
| <b>IP/r</b>                 |  |  |       |
| Indinavir/r                 | Sous-dosages possibles (3 <sup>e</sup> trimestre) (IIb)  | Molécule relativement ancienne<br>Quelques données de cohortes (IIb)   | B     |
| Fosamprenavir/r             | Expérience avec amprenavir   |  | C     |
| <b>INNTI</b>                |  |  |       |
| Névirapine                  | Toxémie/cytolyse hépatique à l'initiation (IIa)<br>Pas de bénéfice surajouté à une multithérapie (Ia)<br>Risque de résistance (Ia) | Utilisation large au plan mondial<br>Efficacité monothérapie monodose (Ia)<br>Zidovudine + névirapine monodose : TME 2 p. 100 (Ia)<br>Prophylaxie TME de « rattrapage »<br>Poursuite d'un traitement antérieur à la grossesse OK | A     |
| <b>Inhibiteur de fusion</b> |  |  |       |
| Enfuvirtide                 | Peu de données<br>Voie injectable<br>Contexte de virus multirésistant  | Traitement de virus multirésistant<br>Peu de toxicité<br>Pas de passage placentaire  | C     |

|                                    |   |   |   |
|------------------------------------|---|---|---|
| <b>Données insuffisantes (III)</b> |   |   |   |
| <b>INTI</b>                        |   |   |   |
| Ténofovir                          | Tubulopathie<br>Démérialisation osseuse chez l'enfant et dans modèle animal   | Bonne tolérance à court terme chez l'adulte   | C |
| Trizivir                           | Toxicité mitochondriale<br>possiblement > mono- ou bi-INTI  | Observance  | C |
| Emtricitabine                      | Peu de données  | Proche de la lamivudine   | C |
| <b>IP/r</b>                        |   |   |   |
| Atazanavir/r                       | Hyperbilirubinémie chez le fœtus et le nouveau-né   |   | C |
| Darunavir/r                        | Pas de données  |   | C |
| Tipranavir/r                       | Pas de données  |   | C |
| <b>Anti-CCR-5</b>                  |   |   |   |
| Maraviroc                          | Pas de données  |   | C |
| <b>Anti-intégrase</b>              |   |   |   |
| Raltégravir                        | Pas de données  |   |   |
| <b>Toxicité</b>                    |   |   |   |
| <b>INTI</b>                        |   |   |   |
| Association didanosine + stavudine | Acidose lactique pendant grossesse (IIb)<br>Il existe d'autres options moins risquées   | Quelques études de phases I/II suggèrent une efficacité comparable à zidovudine + lamivudine (Ib)             | A |
| <b>INNTI</b>                       |   |   |   |
| Efavirenz                          | Tératogénéicité animale<br>Anomalies du tube neural humain (IIb)<br>(Seul antirétroviral contre-indiqué au 1 <sup>er</sup> trimestre) | Possible utilisation après le 2 <sup>e</sup> trimestre (après l'organogenèse, 12 SA), mais pas de recul (III) | A |

# Quels antirétroviraux utiliser ?

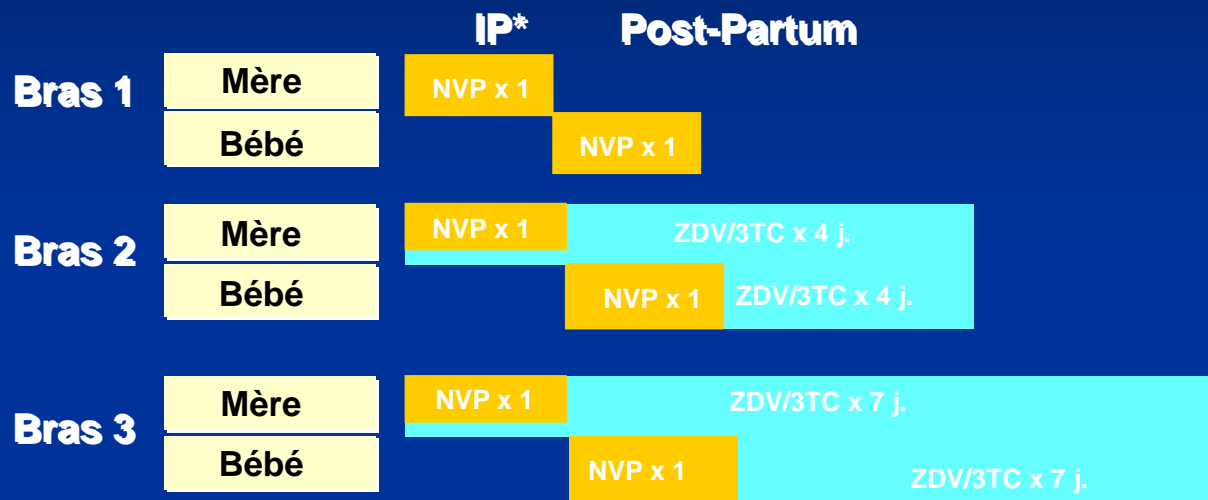
## Questions

- ✓ Efficacité virologique
  - ✓ Tolérance
- ✓ Pharmacologie
  - ✓ Résistance
- ✓ Observance

## ■ 2 objectifs du traitement :

- Obtenir une CV indétectable dans le 3<sup>ème</sup> trimestre
- Limiter les toxicités chez la mère et l'enfant

# Etude TOPS – rappel des résultats préliminaires présentés à Bangkok en 2004



|                   | N  | Résistance | %    |
|-------------------|----|------------|------|
| Bras 1<br>(duNVP) | 18 | 9          | 50 % |
| Bras 2<br>CBV 4 j | 20 | 1          | 5 %  |
| Bras 3<br>CBV 7 j | 23 | 3          | 13 % |

} 4/43 10 %  
(p < 0,001)

# Risques connus des antirétroviraux

## Pour le fœtus

- malformations (**efavirenz**)
- toxicité hémato (anémie ++) (**AZT**) ; cytopathies mitochondriales (**AZT-3TC**)
- ostéogénèse (**TDF**) ; bilirubine (**IDV, ATV**)

## Pour la grossesse

- accouchement prématuré (**HAART**)
- diabète (**IP**)

## Pour la mère : toutes les toxicités / adulte

- acidose lactique : INTI (**ddI+d4T**)
- accidents immuno-allergiques (**NVP**)

Effets secondaires chez la femme enceinte NVP et NFV (*Timmermans S et al. AIDS 2005;19:795-9*)

|            | <u>Femme enceinte</u> |                              |
|------------|-----------------------|------------------------------|
| Nevirapine | >                     | Hépatite, Glycémie           |
| Nelfinavir | >                     | Troubles digestifs, Glycémie |

# Antirétroviraux disponibles en 2010

## Nucléosidiques

**zidovudine** (AZT)  
**lamivudine** (3TC)  
    **Combivir**°(AZT+3TC)  
didanosine (ddI, Videx°)  
stavudine (d4T, Zérit°)  
abacavir (Ziagen  
  
(Viread°, Truvada°)

## INNRTI

**nevirapine**  
efavirenz

## Antiprotéases

**lopinavir** (Kaletra°)  
**saquinavir** (Invirase°)  
**ritonavir** (Norvir°)  
**indinavir** (Crixivan  
  
osamprénavir (Telzir°)  
atazanavir (Reyataz°)  
Prezista°)

## molécules récentes

T20  
raltégravir  
maraviroc

-> trithérapie avec **médicaments connus**

20% changent de traitement pendant la grossesse (5% ≥ deux fois)

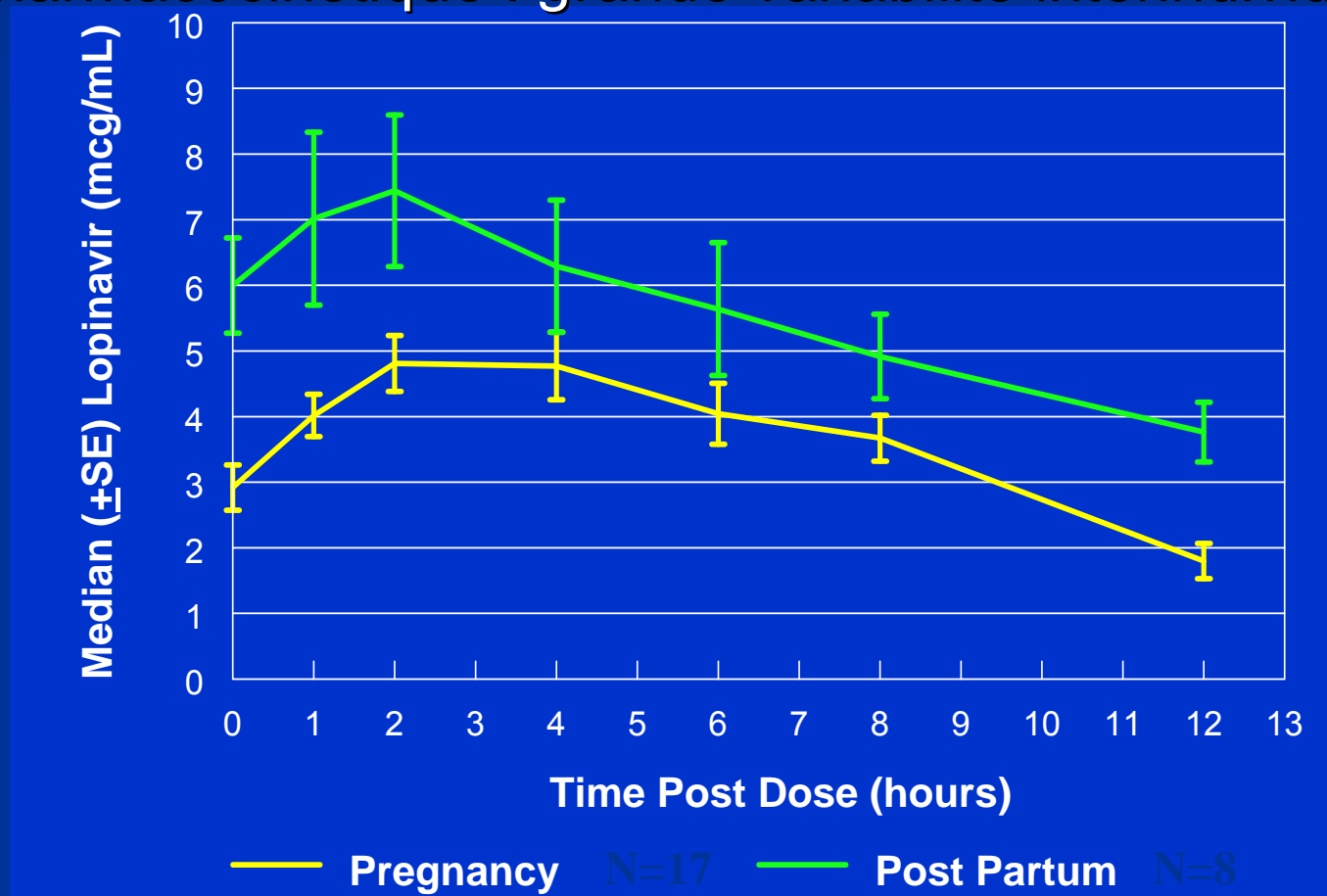
# Choix des ARV : questions pharmacologiques

- Modifications de PK/PD pendant la grossesse : diminution de l'efficacité ?
- ARV dans les voies génitales : rôle dans la prévention ?
- Passage transplacentaire : bénéfices et risques de l'exposition du fœtus ?

# Concentrations plasmatiques de lopinavir chez la mère

PACTG 1026, Steck et al Bangkok 2004

Pharmacocinétique : grande variabilité interindividuelle





# Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of Darunavir in Treatment-experienced Women and Men in GRACE (Gender, Race And Clinical Experience)

Vanitha Sekar<sup>1</sup>, Peter Vis<sup>2</sup>, Bruce Coate<sup>1</sup>, Robert Ryan<sup>1</sup>, Guy De La Rosa<sup>3</sup>, Joseph Mrus<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tibotec Inc., Yardley, United States; <sup>2</sup>Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium; <sup>3</sup>Tibotec Therapeutics, Bridgewater, United States

Figure 5. Darunavir AUC<sub>12h</sub> and C<sub>0h</sub> by (A) sex and (B) race (sparse pharmacokinetic sampling; n=376)

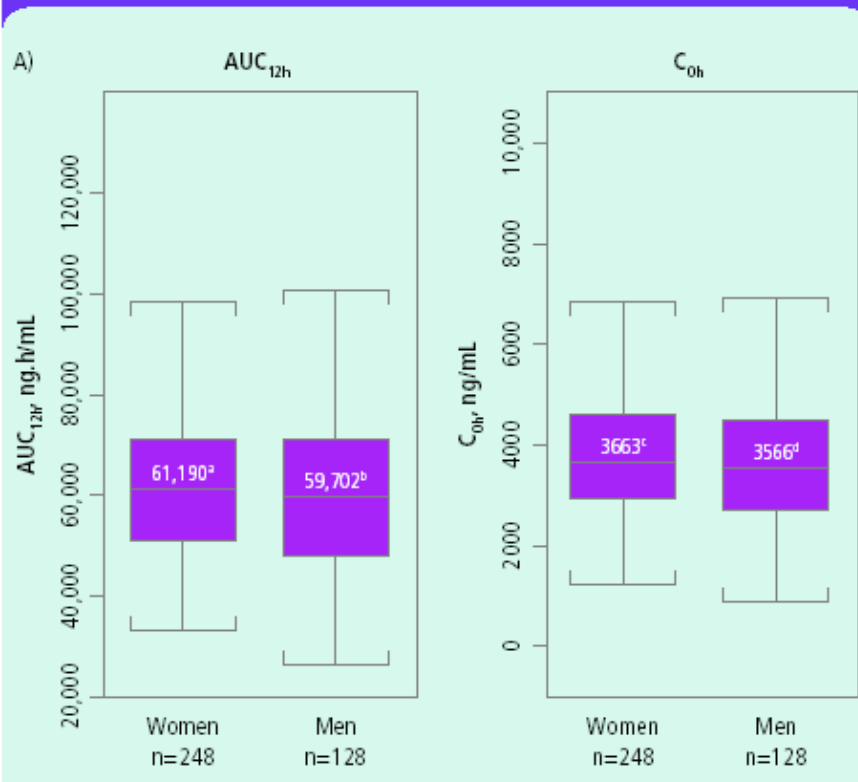


Table 1. Baseline demographics and disease characteristics

| Parameter                        | Sex-based comparisons   |                       | Race-based comparisons <sup>a</sup> |                           |                            |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
|                                  | Women<br>n=287<br>(67%) | Men<br>n=142<br>(33%) | Black<br>n=264<br>(62%)             | Hispanic<br>n=96<br>(22%) | Caucasian<br>n=65<br>(15%) |
| Mean (SE) age, years             | 41.7 (0.63)             | 45.2 (0.75)           | 43.0 (0.62)                         | 40.3 (1.05)               | 45.5 (1.13)                |
| Mean (SE) weight, kg             | 75.5 (1.27)             | 77.6 (1.32)           | 77.4 (1.31)                         | 72.8 (1.56)               | 77.4 (2.32)                |
| Mean (SE) BMI, kg/m <sup>2</sup> | 28.2 (0.44)             | 25.4 (0.42)           | 27.6 (0.44)                         | 26.8 (0.58)               | 26.7 (0.88)                |

## Conclusions

- Pharmacokinetic results from GRACE demonstrated that sex and race did not appear to substantially affect DRV exposure

# Safety and pharmacokinetics of etravirine in pregnant HIV-infected women

Patricia Izurieta,<sup>1</sup> Thomas N Kakuda,<sup>2</sup> Andrew Clark,<sup>3</sup> Caroline Feys,<sup>1</sup> James Witek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium; <sup>2</sup>Tibotec Inc., Yardley, PA, USA; <sup>3</sup>Johnson & Johnson, High Wycombe, UK

## PK parameters of ETR in third trimester

| Case number  | t <sub>max</sub> (hours) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>12h</sub> (ng·h/mL) | C <sub>0h</sub> (ng/mL) |
|--|--------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------|
| 1  | 3                        | 896                      | 4,277*                       | 387                     |
| 2  | 6                        | 1,210                    | 6,448*                       | 521                     |
| 3  | 3                        | 474                      | 4,788                        | 149                     |
| 4  | 3                        | 1,150                    | 8,870                        | 898                     |
| 5  | 3                        | 445                      | 3,041                        | 434                     |
| Mean   | –                        | 835                      | 5,485                        | 478                     |
| SD   | –                        | 363                      | 2,253                        | 272                     |
| <b>Historical control (DUET-1 and DUET-2, n=575)<sup>4</sup></b> |                          |                          |                              |                         |
| Mean   | –                        | –                        | 5,506                        | 393                     |
| SD   | –                        | –                        | 4,710                        | 391                     |

\*Values are AUC<sub>0-12h</sub>

## Background

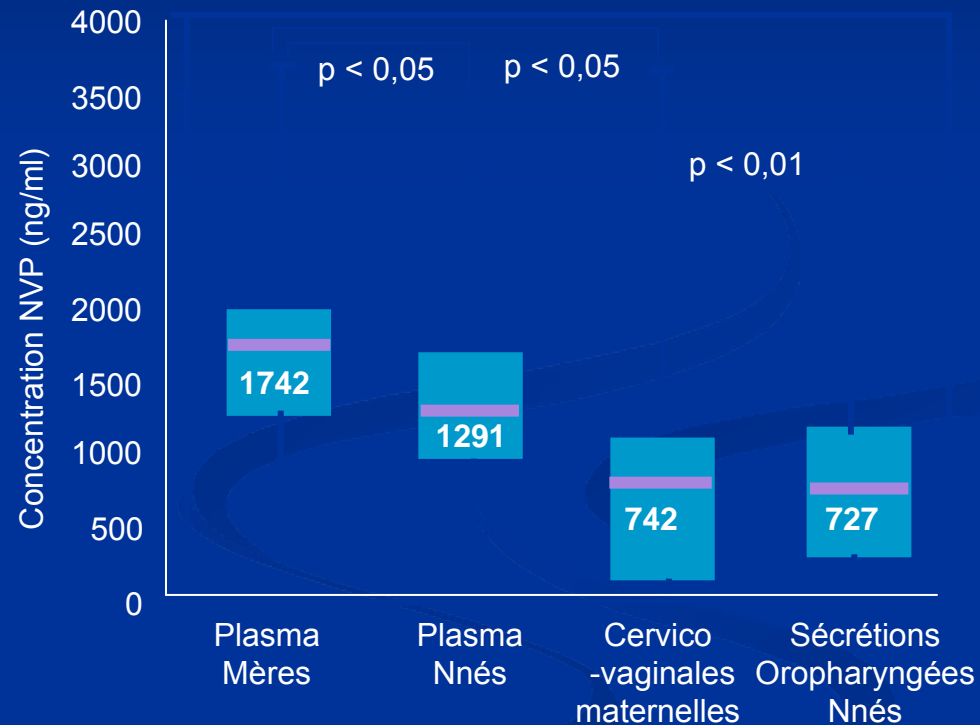
- The potential for ETR to affect the reproductive system was studied in rats and rabbits
  - ETR dosed up to 500mg/kg/day did not affect fertility and early embryonic development in rats
  - no teratogenicity was observed in rats (up to 1,000mg/kg/day) or rabbits (up to 375mg/kg/day)
  - systemic exposures in the reproductive toxicology studies were equivalent to human exposure
- As pregnancy data with ETR are limited, an assessment of ETR pharmacokinetics and outcome data available in pregnant women was undertaken
  - ETR was available via compassionate use to pregnant women in need during the clinical development programme

# Concentrations de NVP dans le plasma et les sécrétions cervico-vaginales et oropharyngées dans la cohorte mère-enfant ougandaise

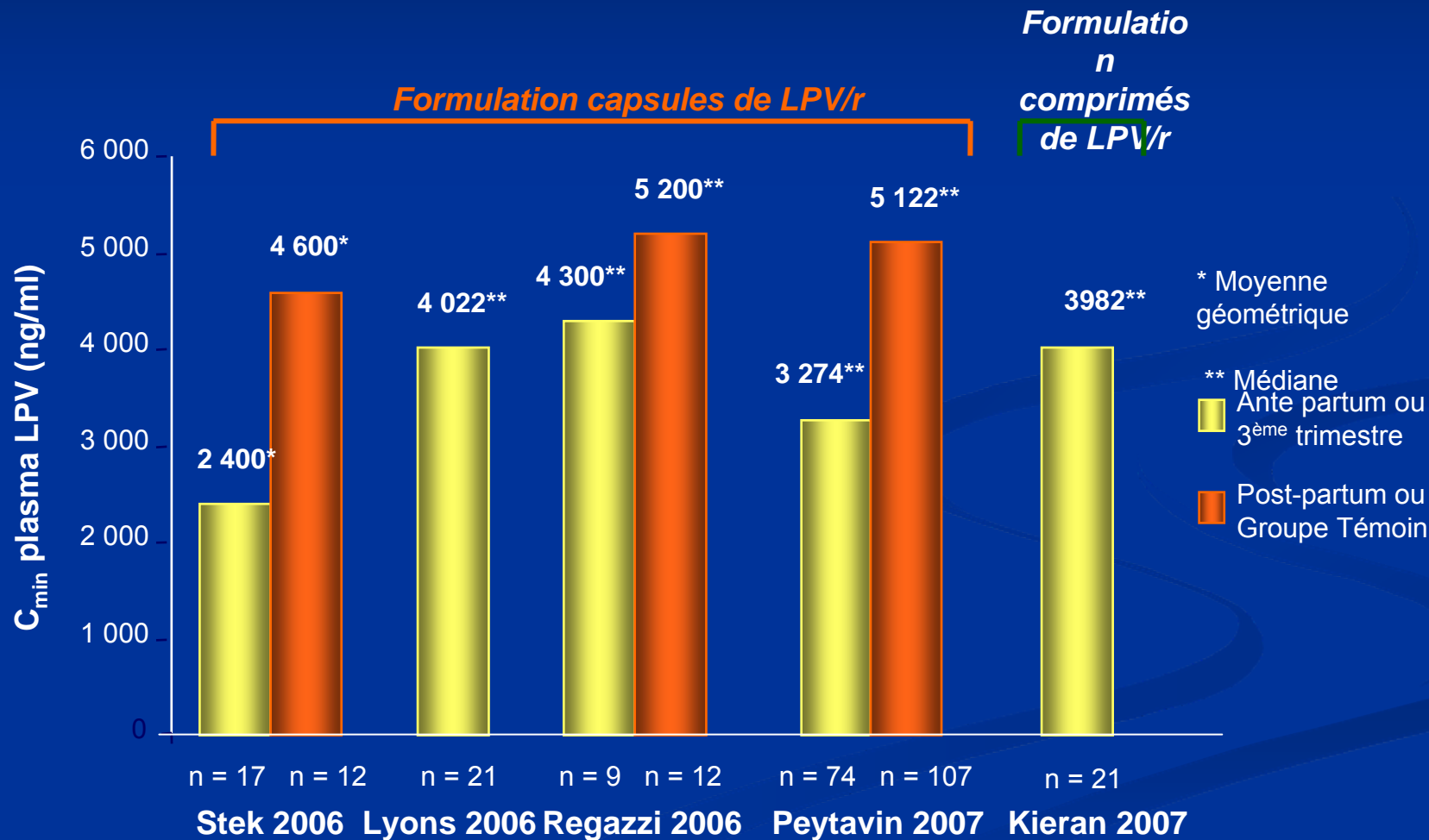
- 63 couples mère-enfant
- Dose unique de 200 mg de NVP à la mère administrée pendant le travail
- Prélèvements (0,17 à 27 heures après administration) :
  - plasma chez mères et sang de cordon
  - cervico-vaginal (buvard) chez mères
  - oropharyngé (aspiration du mucus à la naissance) chez les Nnés
- **Résultats** : relations significatives entre concentrations de NVP :
  - plasma maternel et Nnés ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,28$ )
  - plasma maternel et sécrétions cervico-vaginales ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,29$ )
  - plasma Nnés et mucus oro-pharyngé ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,41$ )

- **Conclusion** : la bonne diffusion de la NVP dans les sécrétions cervico-vaginales et oro-pharyngées permet d'expliquer la diminution de la transmission materno-foetale du VIH par inhalation oro-pharyngée pendant l'accouchement

Concentrations médianes (extrêmes)

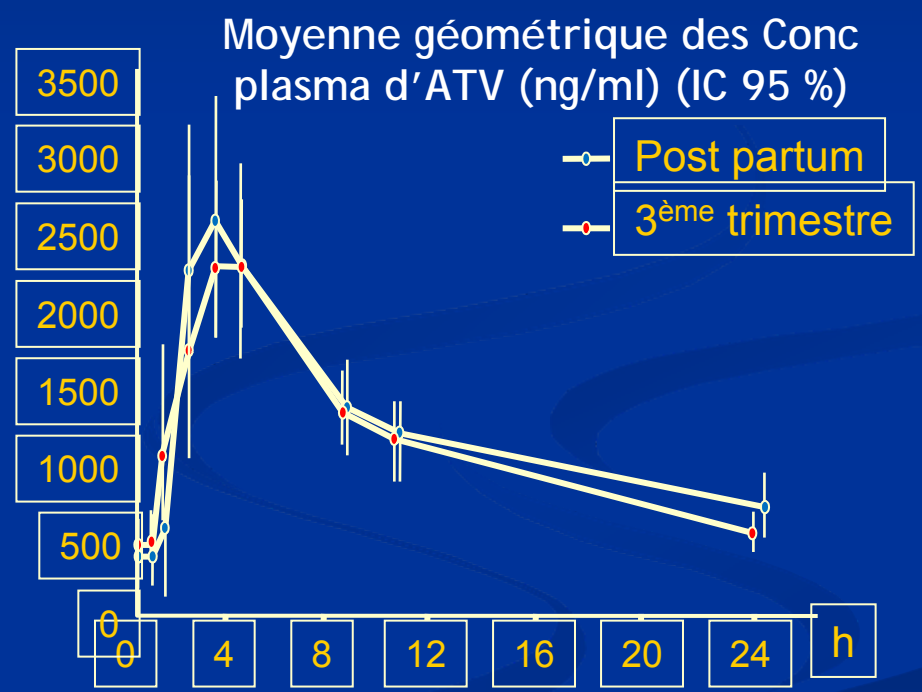
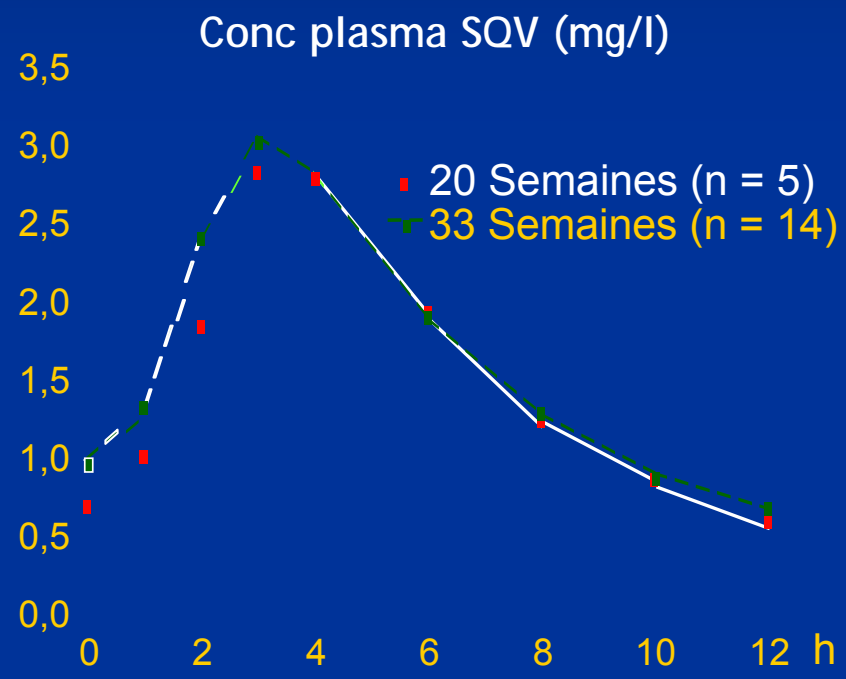


# Concentrations plasmatiques de LPV pendant ou hors grossesse après administration de LPV/r à des femmes infectées par le VIH





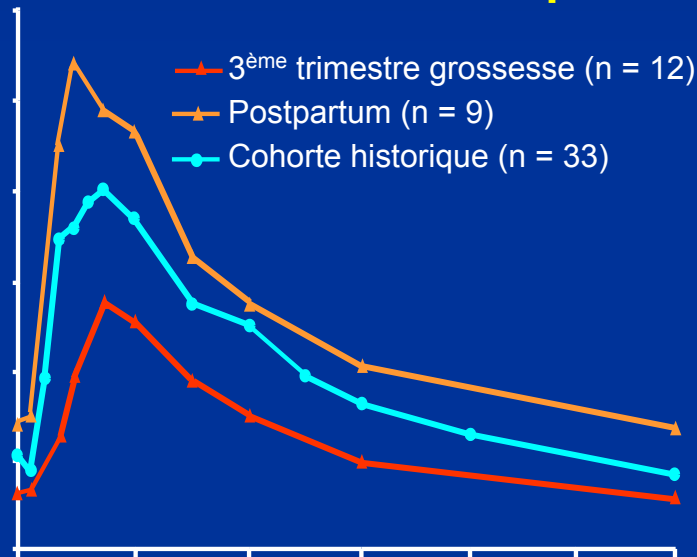
# PK plasma inchangée pour SQV et ATV chez la femme enceinte infectée par le VIH



(1) Burger D, CROI 2007, Abs. 741 ; (2) Ripamonti D, CROI 2007, Abs. 742

# Evaluation clinique, PK et ajustement des doses d'ATV au cours de la grossesse

## Profils et paramètres PK plasmatiques



Conclusion :

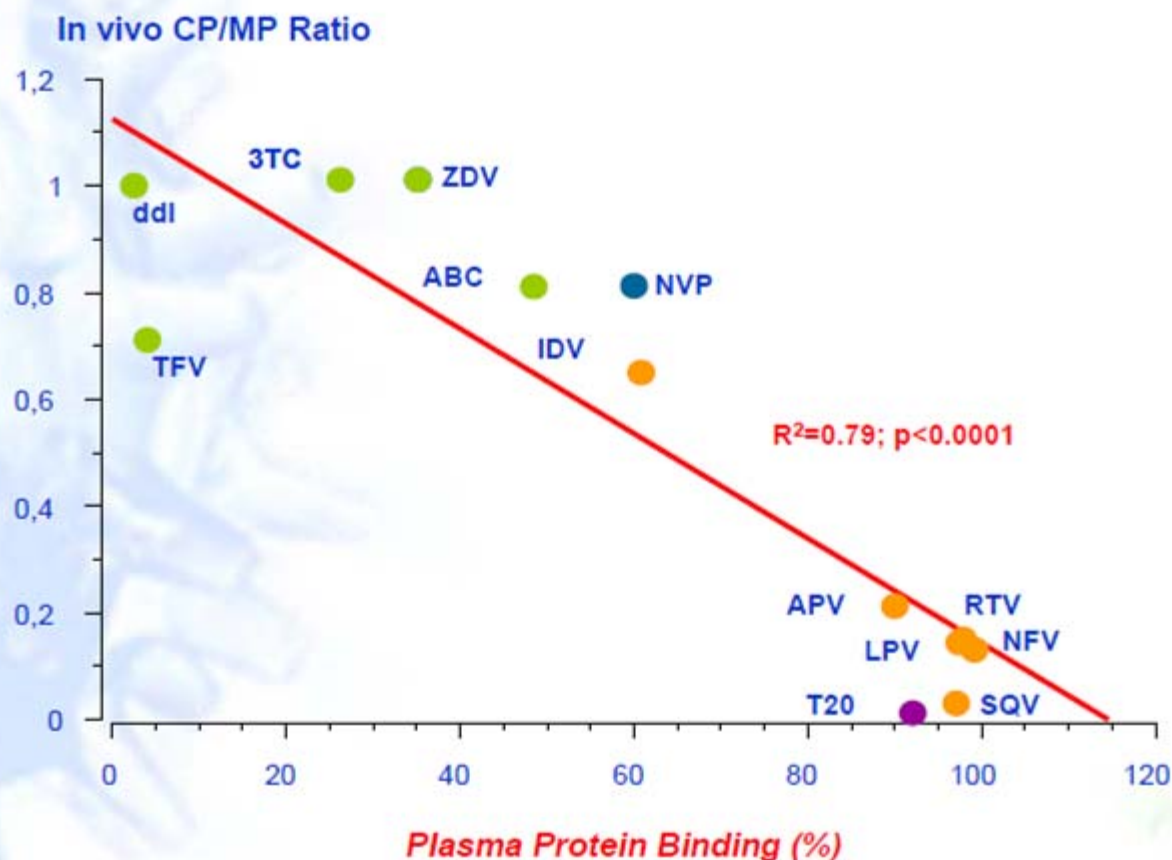
majorer les doses d'ATV/r à 400/100 mg qd au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse

# ARV concentrations in Maternal Plasma (MP) Cord Plasma (CP) and CP/MP Ratio

| ARV Classes      | Drug           | n   | MP (ng/mL) | CP (ng/mL) | CP/MP RATIO |
|------------------|----------------|-----|------------|------------|-------------|
| NRTIs            | ZDV            | 78  | 5          | 841        | 166.90      |
|                  | G-ZDV          | 78  | 5          | 2366       | 159.60      |
|                  | ZDV infusion   | 195 | 472        | 698        | 1.10        |
|                  | G-ZDV infusion | 195 | 1628       | 2634       | 1.70        |
|                  | 3TC            | 267 | 143        | 182        | 1.20        |
|                  | ddl            | 21  | 5          | 5          | 1.00        |
|                  | ABC            | 37  | 69         | 52         | 0.81        |
|                  | TFV            | 20  | 59         | 50         | 0.71        |
| NNRTI            | NVP            | 21  | 3403       | 2885       | 0.81        |
| PIs              | IDV            | 19  | 64         | 20         | 0.65        |
|                  | RTV            | 294 | 128        | 15         | 0.13        |
|                  | LPV            | 204 | 3690       | 376        | 0.13        |
|                  | NFV            | 14  | 1403       | 186        | 0.13        |
|                  | M8             | 14  | 55         | 15         | 0.23        |
|                  | SQV            | 30  | 632        | 10         | 0.03        |
|                  | APV            | 12  | 1389       | 260        | 0.21        |
| Fusion inhibitor | T20            | 5   | 1889       | 30         | 0.01        |



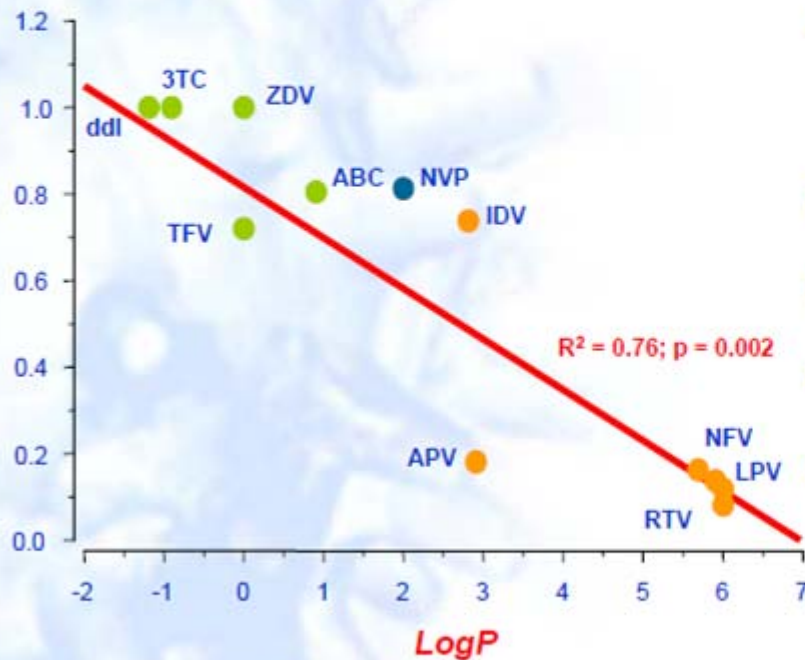
# Relationship between Plasma Protein binding and in vivo placental transfer of ARV



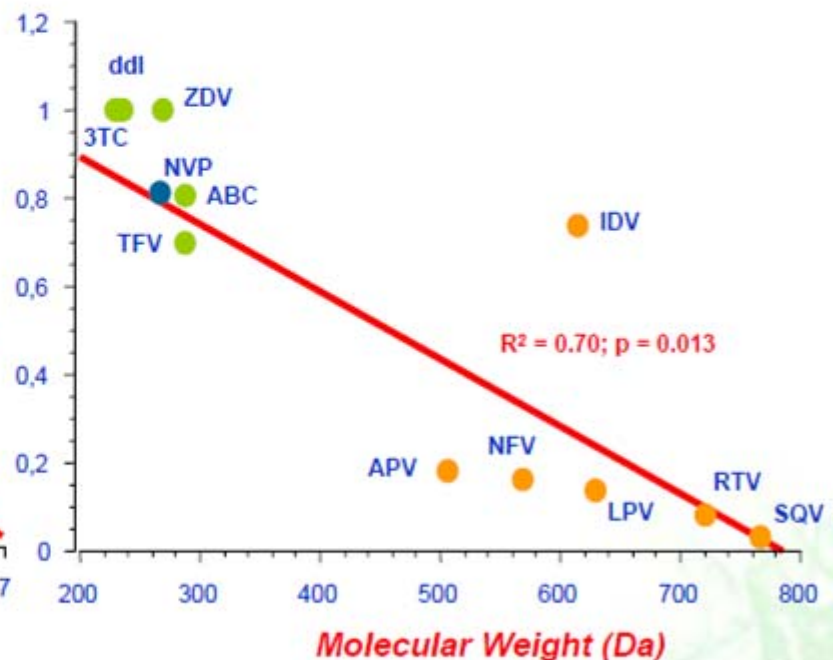


# Relationship between LogP, Molecular Weight and in vivo placental transfer of ARV

In vivo CP/MP Ratio

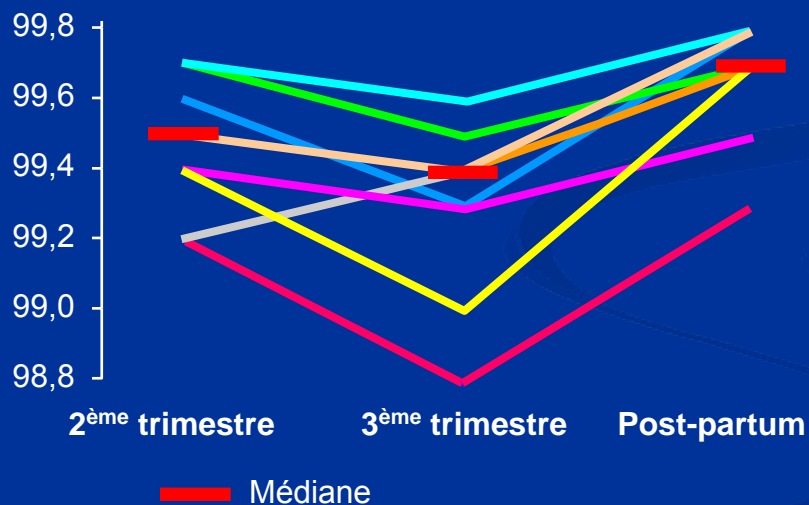


In vivo CP/MP Ratio



# Fixation protéique et TDM du LPV au cours de la grossesse

## Fixation protéique du LPV (%)



# CONCLUSION

- ✓ Tolérance et Résistance
- ✓ Pharmacocinétique et Observance

- Passage transplacentaire :

Etude chez l'animale de la diffusion

Di Mascio, AAC 2009 : Molecule marquée suivi en PET