

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, α 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 μ)
- Surface \nearrow : 1,5 m² à 3 mois – 15 m² 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

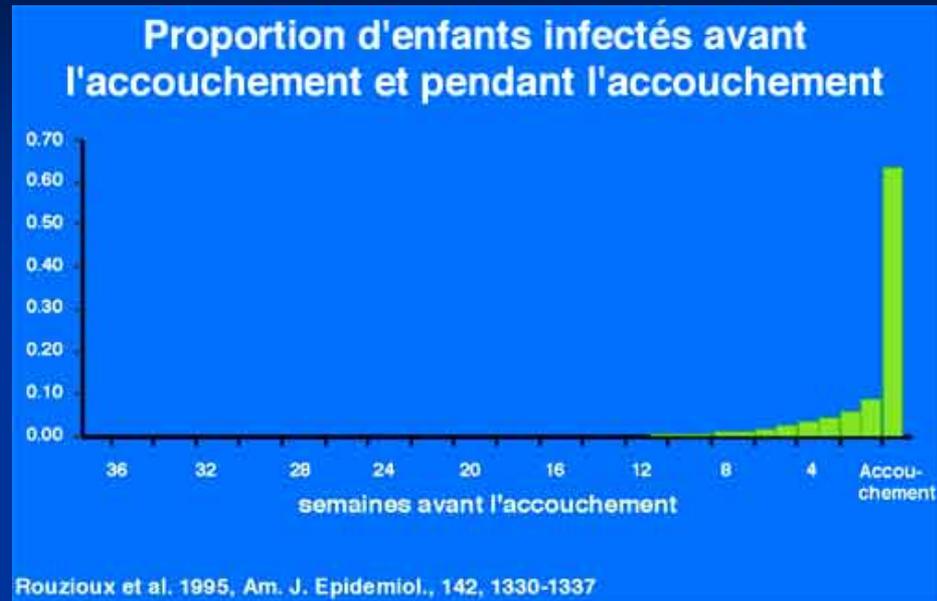
■ NOUVEAU-NÉ

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

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

Quels antirétroviraux utiliser ?

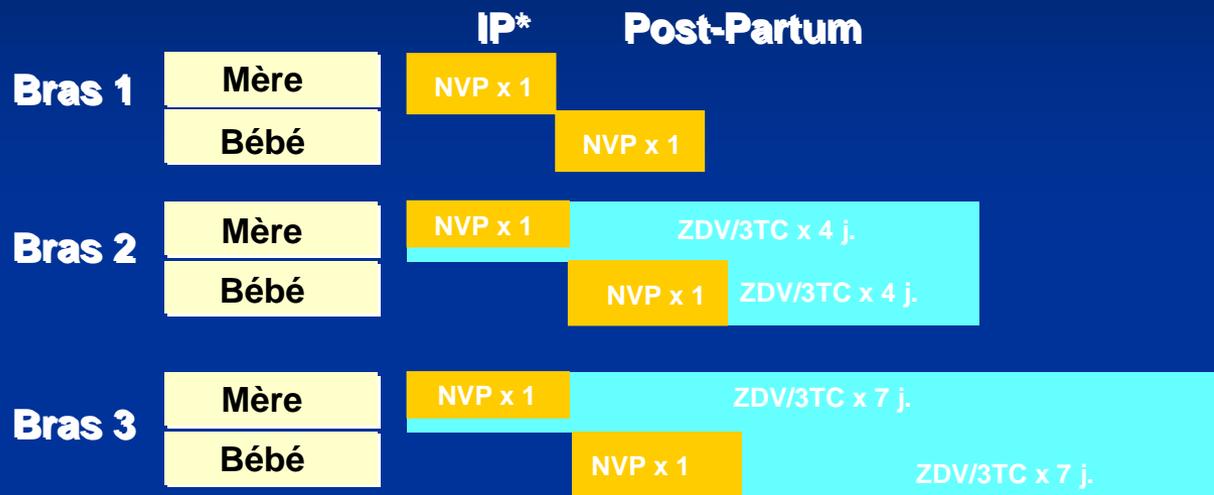
Questions

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

■ 2 objectifs du traitement :

- Obtenir une CV indétectable dans le 3^{ème} 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 (duNVP)	18	9	50 %
Bras 2 CBV 4 j	20	1	5 %
Bras 3 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)

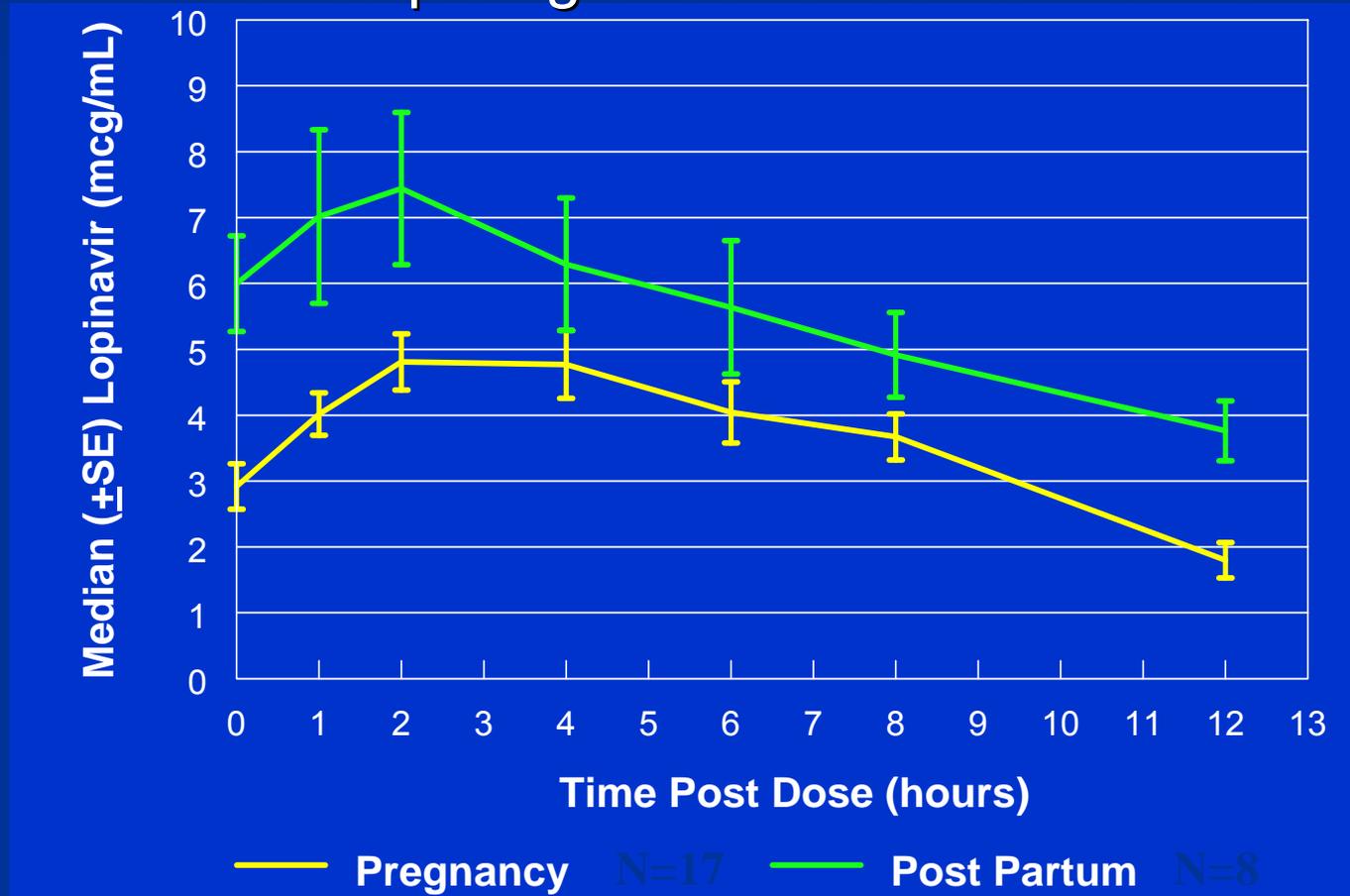
Choix des ARV : questions pharmacologiques

- 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 Sekar¹, Peter Vis², Bruce Coate¹, Robert Ryan¹, Guy De La Rosa³, Joseph Mrus³

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

Figure 5. Darunavir AUC_{12h} and C_{0h} by (A) sex and (B) race (sparse pharmacokinetic sampling; n=376)

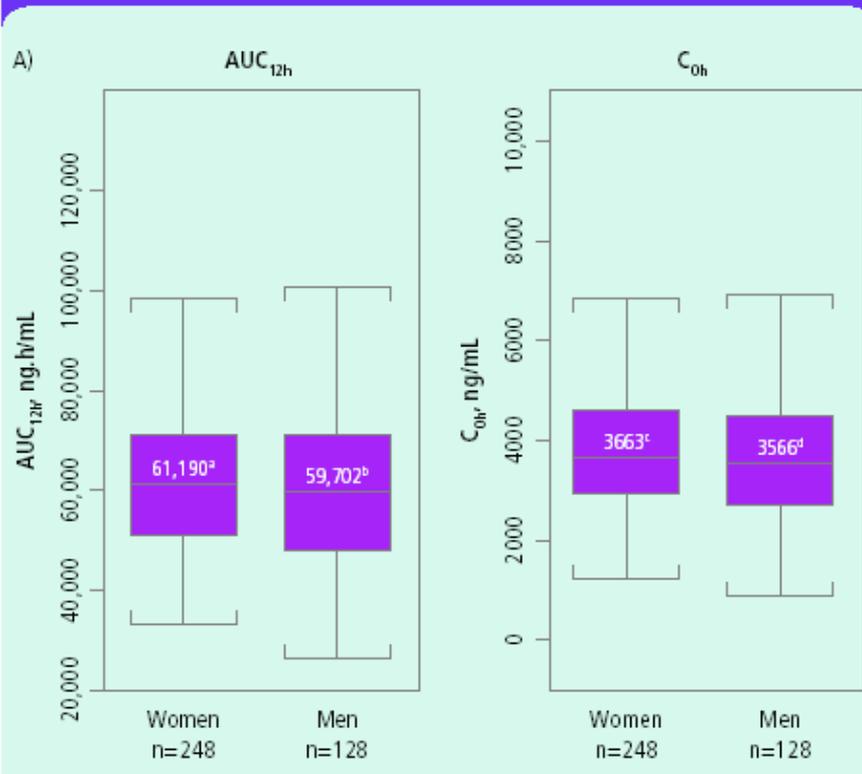


Table 1. Baseline demographics and disease characteristics

Parameter	Sex-based comparisons		Race-based comparisons ^a		
	Women n=287 (67%)	Men n=142 (33%)	Black n=264 (62%)	Hispanic n=96 (22%)	Caucasian n=65 (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 ²	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,¹ Thomas N Kakuda,² Andrew Clark,³ Caroline Feys,¹ James Witek²

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

PK parameters of ETR in third trimester

Case number	t _{max} (hours)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{12h} (ng·h/mL)	C _{0h} (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
Historical control (DUET-1 and DUET-2, n=575)⁴				
Mean	–	–	5,506	393
SD	–	–	4,710	391

*Values are AUC_{0h}

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

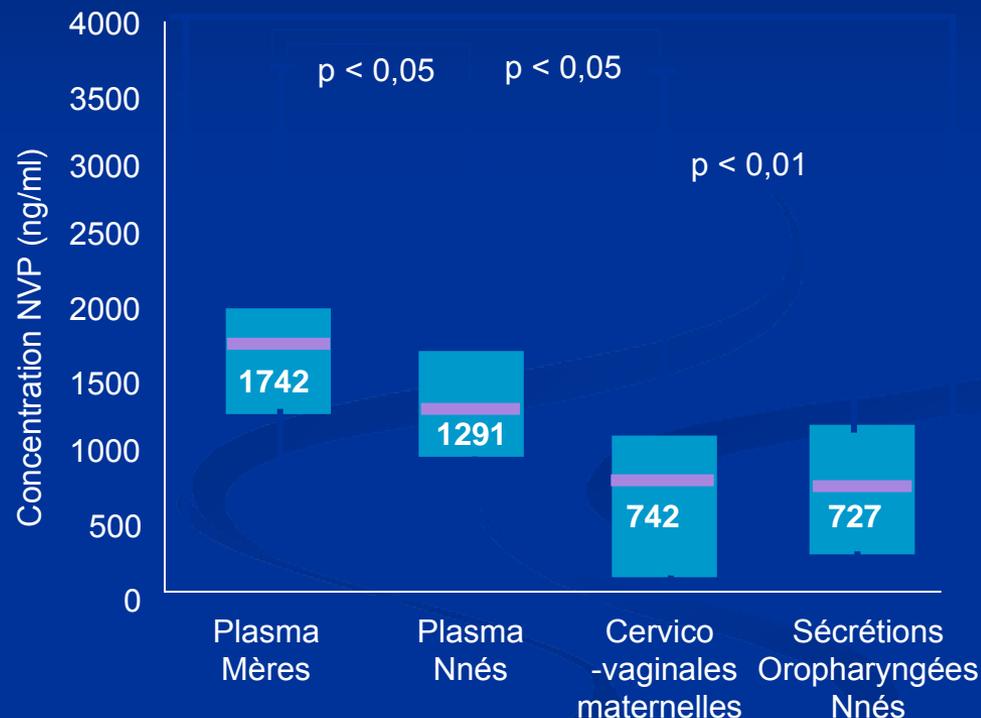
Concentrations de NVP dans le plasma et les sécrétions cervico-vaginales et oropharyngées dans la cohorte mère-enfant ougandaise

- 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

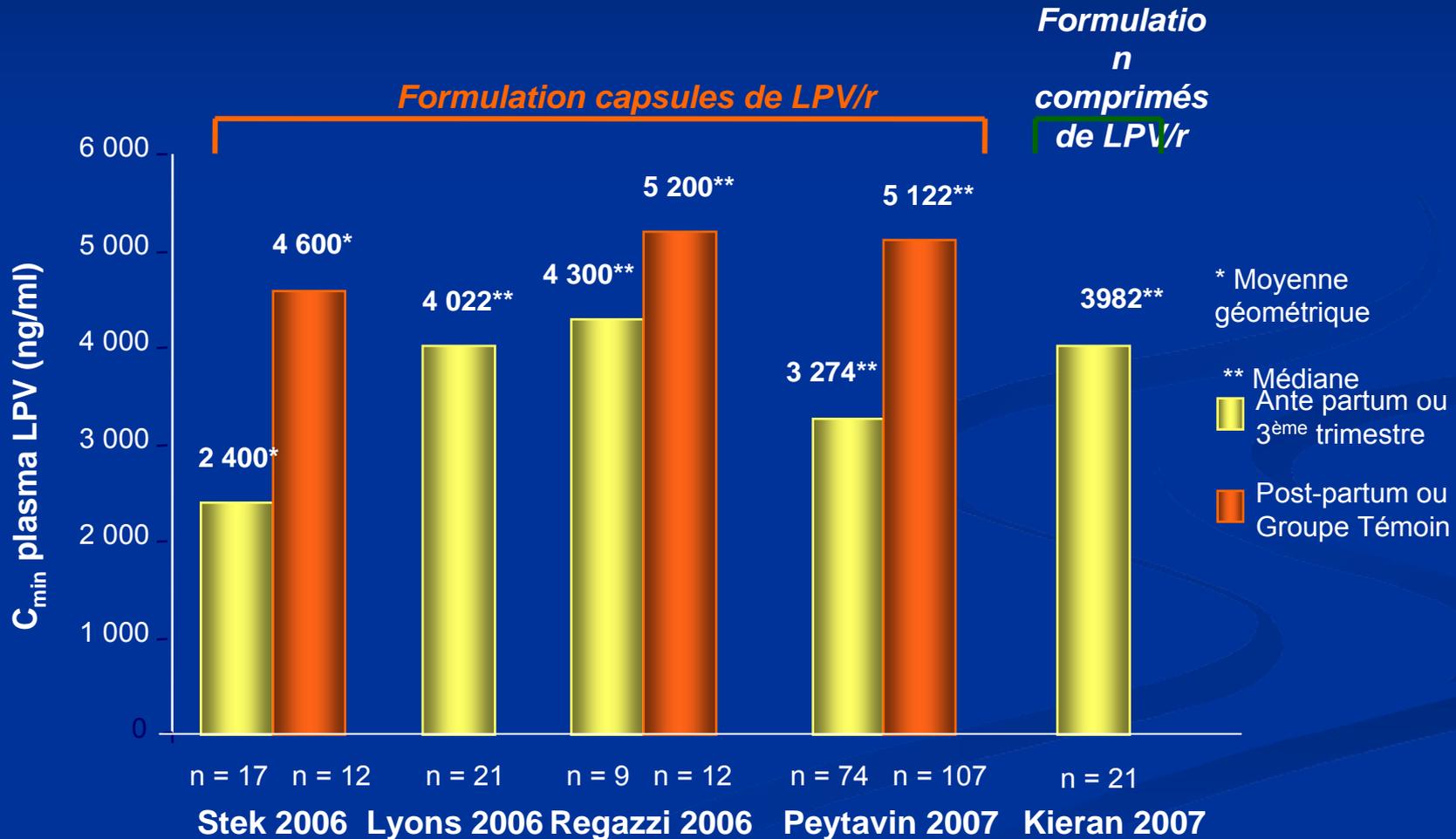
- **Résultats** : relations significatives entre concentrations de NVP :
 - plasma maternel et Nnés ($p < 0,05$, $r = 0,28$)
 - plasma maternel et sécrétions cervico-vaginales ($p < 0,05$, $r = 0,29$)
 - plasma Nnés et mucus oro-pharyngé ($p < 0,01$, $r = 0,41$)

- **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)

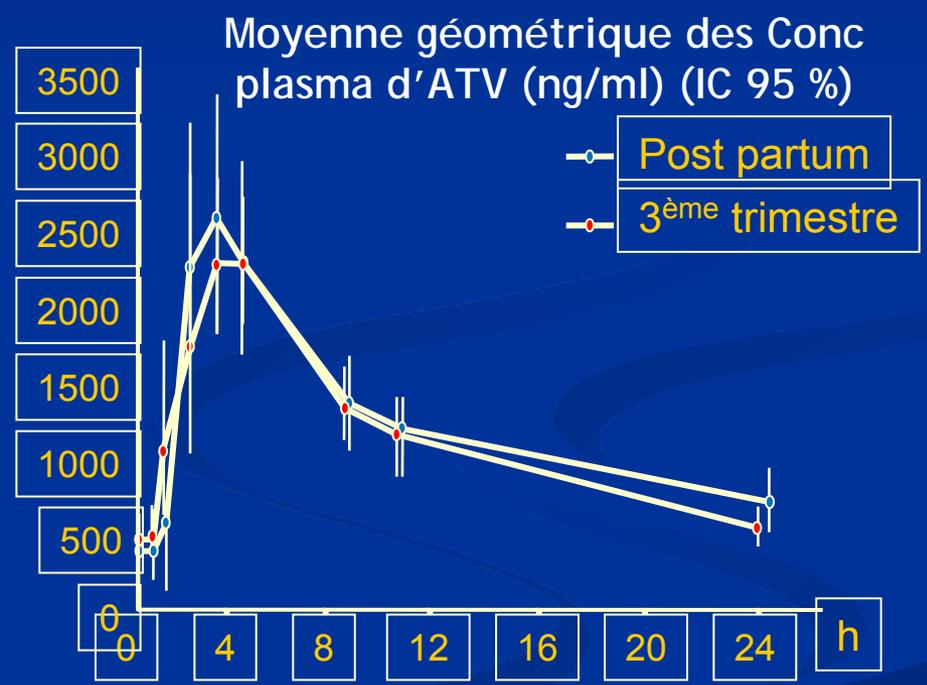
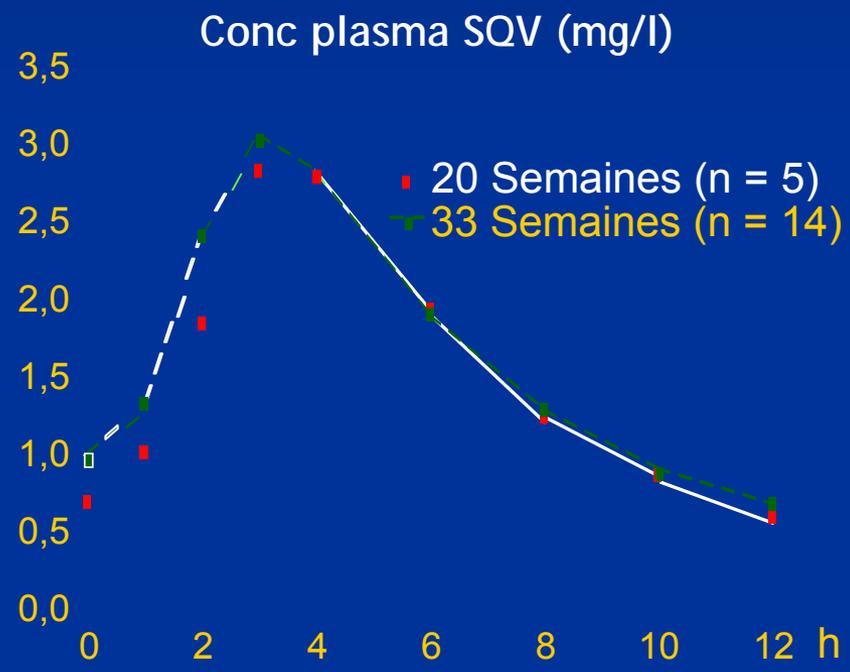


Concentrations plasmatiques de LPV pendant ou hors grossesse après administration de LPV/r à des femmes infectées par le VIH



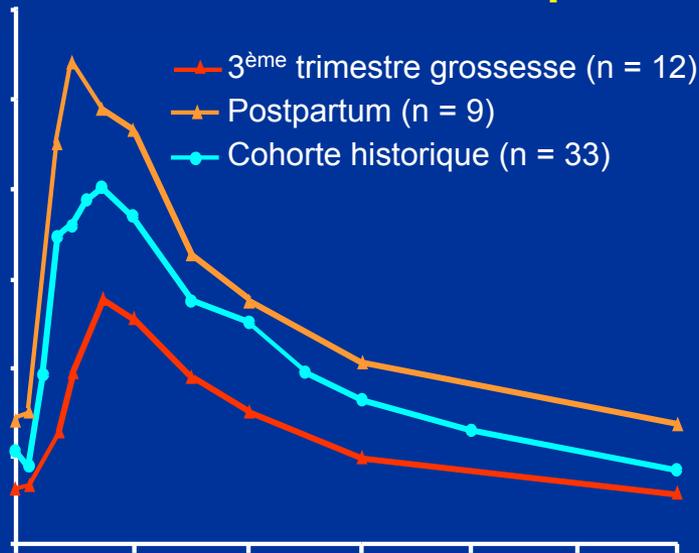


PK plasma inchangée pour SQV et ATV chez la femme enceinte infectée par le VIH



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

Profils et paramètres PK plasmatiques



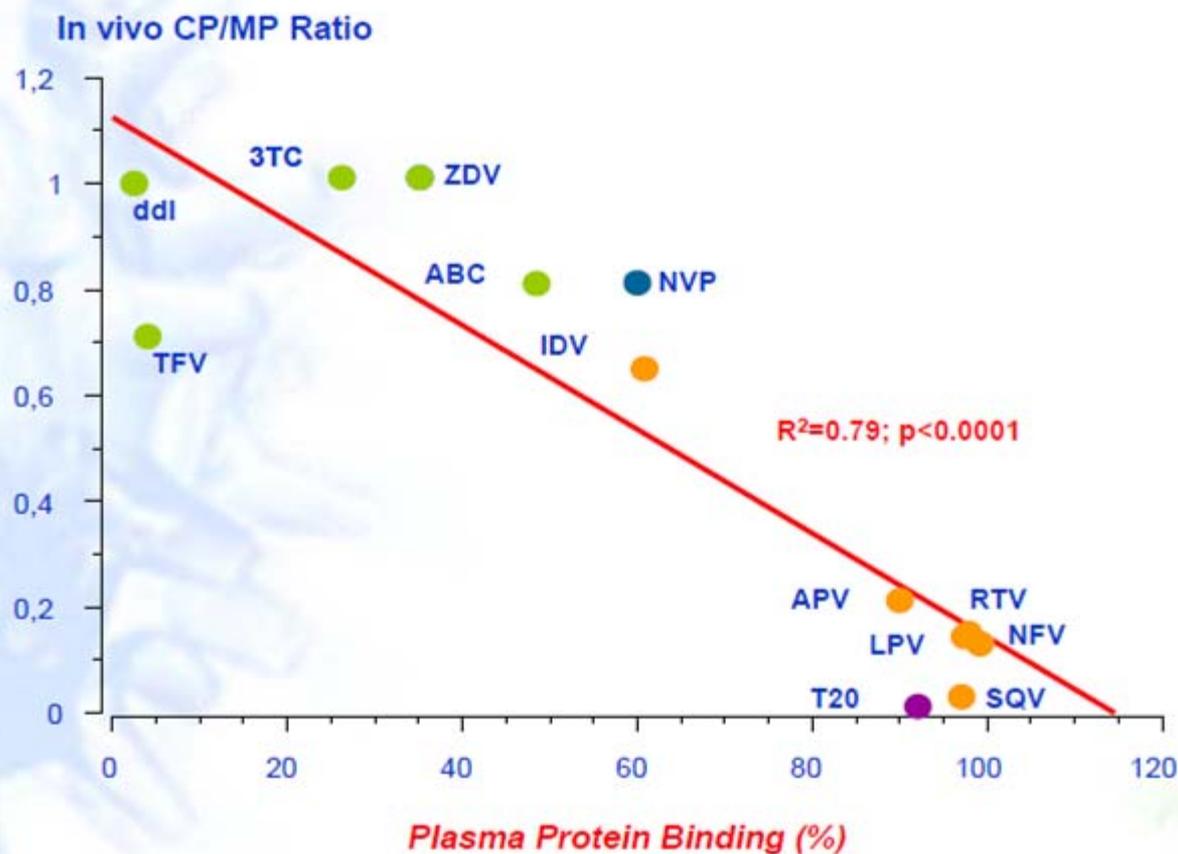
Conclusion :

majorer les doses d'ATV/r à 400/100 mg qd au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse

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

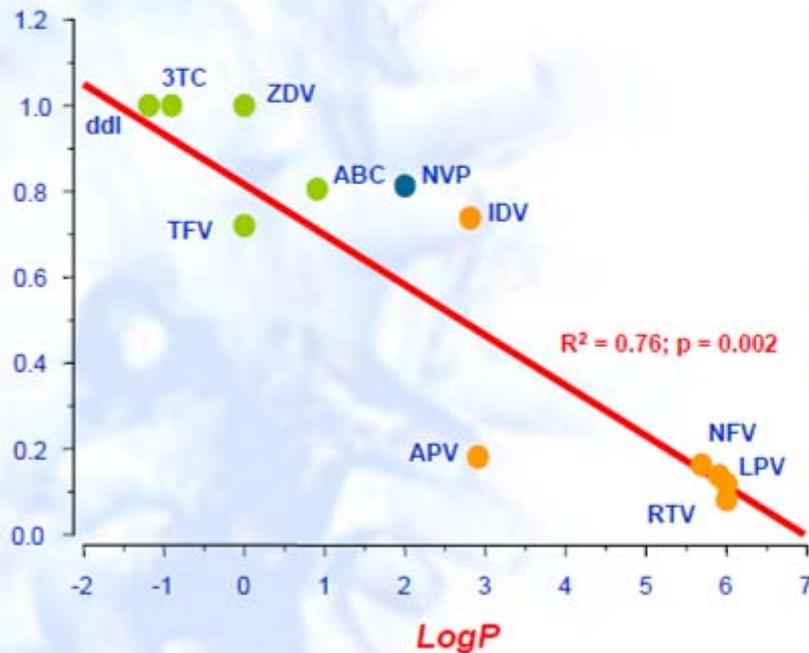
ARV Classes	Drug	n	MP (ng/mL)	CP (ng/mL)	CP/MP RATIO
NRTIs	ZDV	78	5	841	166.90
	G-ZDV	78	5	2366	159.60
	ZDV infusion	195	472	698	1.10
	G-ZDV infusion	195	1628	2634	1.70
	3TC	267	143	182	1.20
	ddl	21	5	5	1.00
	ABC	37	69	52	0.81
	TFV	20	59	50	0.71
NNRTI	NVP	21	3403	2885	0.81
PIs	IDV	19	64	20	0.65
	RTV	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

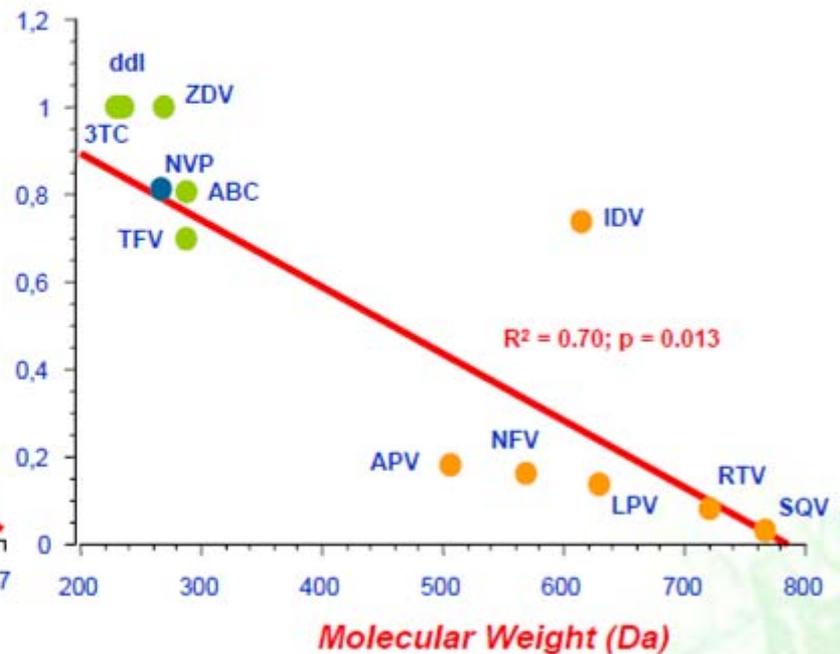


Relationship between LogP, Molecular Weight and in vivo placental transfer of ARV

In vivo CP/MP Ratio

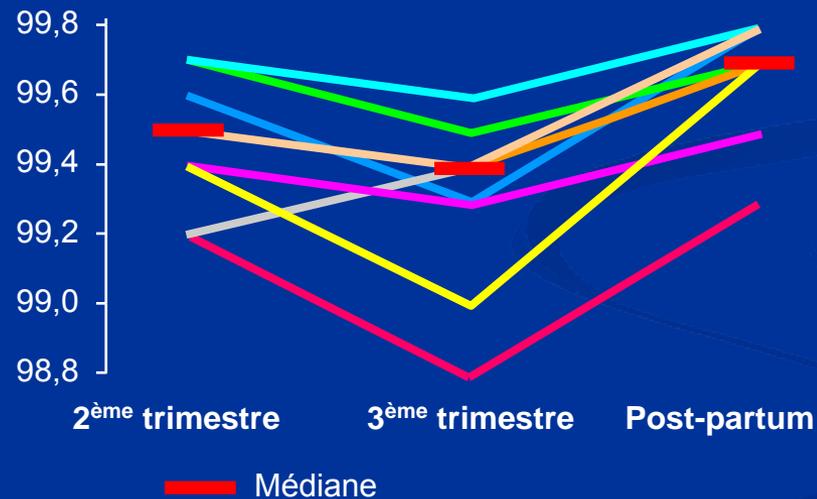


In vivo CP/MP Ratio



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