

**PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTI
INFECTIEUX DURANT LA GROSSESSE
ANTIBIOTIQUES, ANTIFONGIQUES, ANTIRÉTROVIRAUX**

**Delphine BOURNEAU-MARTIN
Centre de pharmacovigilance d'Angers
31 mars 2016
GERICCO**

- Rappel ADME
- Généralités
- Impact de la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments
 - Absorption-résorption gastro-intestinale
 - Absorption – autres voies d'administration
 - Distribution
 - Métabolisme hépatique
 - Métabolisme foetoplacentaire
 - Élimination rénale
- Focus sur les antibiotiques
- Focus sur les antifongiques
- Focus sur les antirétroviraux
- Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique
- L'essentiel



RAPPEL ADME

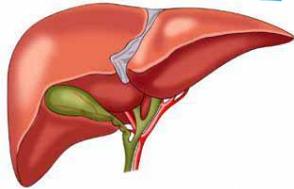
Administration orale

Médicament (cpé/gélule)

↓
Particules

↓
Médicament en solution

↓
Absorption
Muqueuse gastro-intestinale

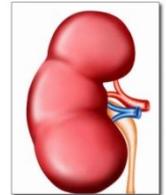
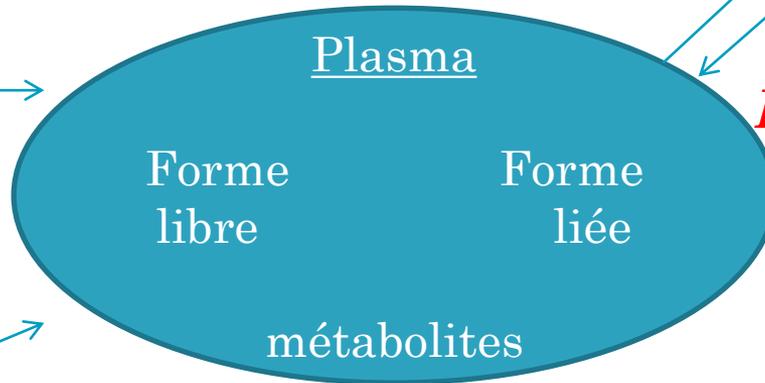
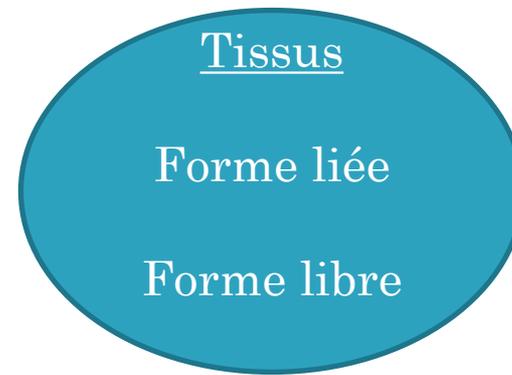


Métabolisme

Administration IV

Distribution

Élimination



Bile



GÉNÉRALITÉS

- Données publiées limitées
- Notamment sur des AI utilisés ponctuellement
- Données plus nombreuses sur les AI chronique : antirétroviraux
- La distribution et l'élimination font l'objet de variations notables



ABSORPTION - RÉSORPTION GASTRO INTESTINALE

- Diminution de la motilité de l'estomac et de l'intestin par augmentation de la progestérone
 - ⇒  Temps de vidange gastrique et intestinale de 30 à 50%
- Diminution des sécrétions gastriques avec augmentation du pH
 - ⇒ Modification de l'ionisation des acides et bases faibles
- Nausées , vomissements (T1+++)

Au total, en théorie :

- ⇒ Ralentissement de la résorption
- ⇒ Diminution du C_{max}
- ⇒ Peu de retentissement clinique significatif



ABSORPTION - AUTRES VOIES D'ADMINISTRATION

- Augmentation du débit cardiaque
 - ⇒ ↑ perfusion cutanée et tissulaire
 - ⇒ ↑ absorption médicaments lipophiles administrés par voie transcutanée ou IM

- Augmentation du débit cardiaque et volume pulmonaire courant
 - ⇒ ↑ débit sanguin pulmonaire
 - ⇒ Hyperventilation
 - ⇒ ↑ absorption médicaments inhalés

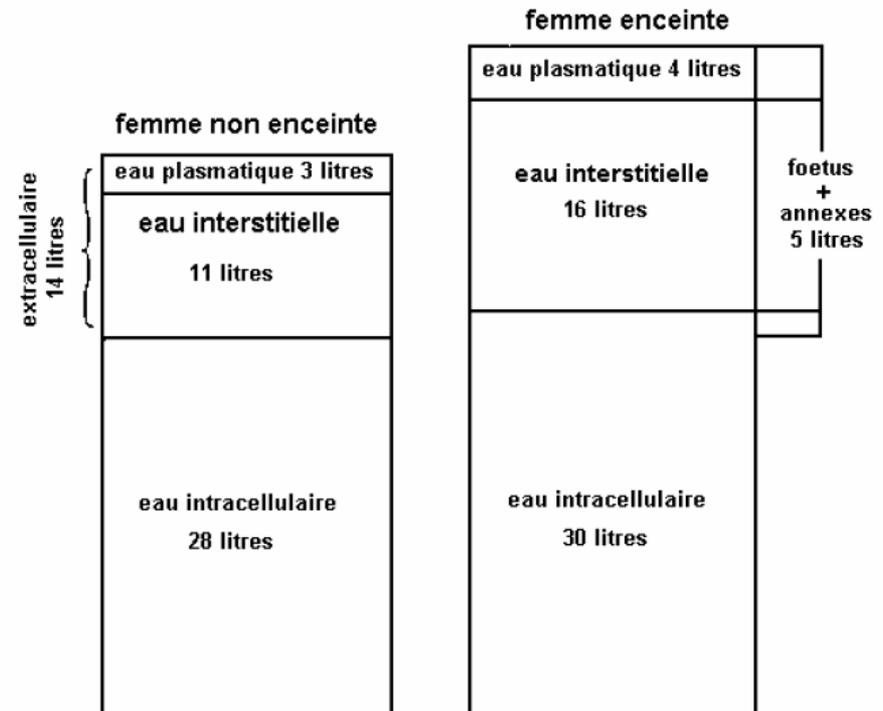


DISTRIBUTION

- ↑ volume plasmatique
 - Dès 6-8 SG
 - Volume maximal à 32SG

⇒ Impact sur molécules hydrosolubles :

- ↓ concentrations initiales ou maximales
- ↑ $t_{1/2}$ vie d'élimination
- Exple céphalosporines, aminosides, vancomycine



DISTRIBUTION

○ Liaison aux protéines plasmatiques

- Diminution des concentrations d'albumine
 - À partir de T2
 - ↓ 20 à 30%
 - Compétition pour les sites de liaison protéique entre médicaments - les hormones stéroïdiennes, placentaires, Acides gras
- ⇒ Conséquence pour les médicaments à forte liaison protéique et à marge thérapeutique étroite
- ⇒ ↑ fraction libre
- ⇒ ↑ effet pharmacologique voire toxicité
- ⇒ Nécessité d'ajuster la posologie
- ⇒ Exple itraconazole



MÉTABOLISATION HÉPATIQUE

- ↑ 100 fois concentration œstrogène
 - ↑ 3-5 fois concentration progestérone
 - ↑ activité CYT-P450 3A4, 2A6, 2C9, UGT
 - ↓ activité CYT-P450 1A2, 2C19
- ⇒ Exple de la ↓ proguanil, inhibiteur des protéases



METABOLISATION FOETO PLACENTAIRE

- Métabolisme placentaire impliquant les UGT (en théorie)
 - Surface luminale de l'endothélium des capillaires sanguins du placenta contient la Pgp
- ⇒ Limite l'influx des médicaments vers le compartiment fœtal



ÉLIMINATION RÉNALE

- ↑40-65% du flux sanguin rénal
 - ↑50-85% débit filtration glomérulaire dès T1 et stagne au début de T3
 - Peu de modification sur la sécrétion et la réabsorption tubulaire
- ⇒ Majoration de l'élimination rénale des médicaments filtrés sous forme inchangée
- ⇒ Exple des béta lactamines



BÉTA-LACTAMINE DANS LA GROSSESSE

Molécule	Caractéristiques patients	Paramètres PK	Dose recommandée
Pénicilline V	n=12 (PO) ⁺	↑ Élimination	↑ dose ou ↓ intervalle d'administration (6h)
Ampicilline	n=26 (IV, PO)* n=22(IV)* n=14 (IM) ⁺	↑ volume distribution ↑ Élimination	↑ dose ou ↓ intervalle d'administration (6-8h)
Amoxicilline	n=17(IV) ⁺	Inchangés	Inchangée
Ceftriaxone	n=18 (IV) ⁺ n=9 ⁺	↓Élimination ?	Inchangée
Cefazoline	n=18 (IV) ⁺	Inchangés	Inchangée
Céfuroxime	n=7(IV)*	↑ Élimination	↑ dose ou ↓ intervalle d'administration (6h)

+ = étude comparative versus non enceinte ; * étude comparative pendant et après la grossesse

BÉTA-LACTAMINE DANS LA GROSSESSE

Molécule	Caractéristiques patients	Paramètres PK	Dose recommandée
Imipénem	n=7(IV) ⁺	↑ volume distribution ↑ Élimination	↑ dose
Pipéracilline	n=8(IV) ⁺	↑ volume distribution ↑ Élimination	↑ dose

+ = étude comparative versus non enceinte



AMINOSIDE DANS LA GROSSESSE (MÉDICS HYDROSOLUBLES)

Molécule	Caractéristiques patients	Paramètres PK	Dose recommandée
Gentamicine	n=18 (IV) ⁺	↑ Élimination	inchangé
Tobramycine	n=18(IV)	↑ Élimination	1 injection/J

MACROLIDE ET APPARENTÉS DANS LA GROSSESSE

Molécule	Caractéristiques patients	Paramètres PK	Dose recommandée
Azithromycine	n=31 (PO) ⁺	Inchangés	Inchangée
Clindamycine	n=7 (IV)	↓ Cmax	↑ dose

+ = étude comparative versus non enceinte



SULFONAMIDE

Molécule	Caractéristiques patients	Paramètres PK	Dose recommandée
Sulfadoxine-pyrimethamine	n=7(IV) ⁺	↑ volume distribution ↑ Élimination	↑ dose

Risque théorique

- Vancomycine (medic hydrosoluble)
↑ volume distribution et donc diminution du Cmax
- Rifampicine
↓ élimination par ↓ de la clairance biliaire si cholestase gravidique

+ = étude comparative versus non enceinte



ANTIFONGIQUES DANS LA GROSSESSE

Table 3. Main practice guidelines regarding the treatment of invasive fungal infections in pregnancy

Pathogen	Practice guidelines	Year	Term of pregnancy		Alternative proposition
			first trimester	second–third trimester	
Coccidioidomycosis	IDSA Galgiani et al. ⁷⁴ Bercovitch et al. ¹⁶	2005 2011	amphotericin B lipid formulation 2–5 mg/kg/day amphotericin B deoxycholate 0.5–1.5 mg/kg/day	amphotericin B lipid formulation 2–5 mg/kg/day	—
			<u>non-meningeal infection</u> amphotericin-based regimen <u>meningeal infection</u> intrathecal amphotericin	<u>non-meningeal infection</u> fluconazole/itraconazole (400 mg/day) <u>meningeal infection</u> fluconazole/itraconazole (400 mg/day)	if possible avoid azoles during the first trimester in non-meningeal infections; azoles are an alternative to intrathecal amphotericin during the first trimester intrathecal amphotericin is an alternative to azoles in meningeal infection in the first trimester
Aspergillosis	IDSA Walsh et al. ⁷⁵	2008	no specific recommendation	no specific recommendation	
Disseminated cryptococcosis	IDSA Perfect et al. ⁵⁰	2010	amphotericin B deoxycholate 0.5–1.5 mg/kg/day amphotericin B lipid formulation 2–5 mg/kg/day ±flucytosine	amphotericin B deoxycholate 0.5–1.5 mg/kg/day amphotericin B lipid formulation 2–5 mg/kg/day ±flucytosine	fluconazole should ideally be started after delivery, and, if not possible, after the first trimester
Blastomycosis	IDSA Chapman et al. ⁷⁶	2008	amphotericin B lipid formulation 2–5 mg/kg/day	amphotericin B lipid formulation 2–5 mg/kg/day	
Histoplasmosis	IDSA Wheat et al. ⁷⁷	2007	amphotericin B lipid formulation 2–5 mg/kg/day	amphotericin B lipid formulation 2–5 mg/kg/day	amphotericin B deoxycholate 0.5–1.5 mg/kg/day
Invasive candidiasis	IDSA Pappas et al. ⁷⁸	2009	amphotericin B lipid formulation 2–5 mg/kg/day amphotericin B deoxycholate 0.5–1.5 mg/kg/day	amphotericin B lipid formulation 2–5 mg/kg/day amphotericin B deoxycholate 0.5–1.5 mg/kg/day	
Sporotrichosis cutaneous lesion invasive disease	IDSA Kauffman et al. ⁷⁹	2007	local hyperthermia amphotericin B lipid formulation 2–5 mg/kg/day amphotericin B deoxycholate 0.7–1 mg/kg/day	local hyperthermia amphotericin B lipid formulation 2–5 mg/kg/day amphotericin B deoxycholate 0.7–1 mg/kg/day	

ANTIFONGIQUES DANS LA GROSSESSE

○ Amphotéricine B

- Données peu nombreuses
- Paramètres pharmacocinétiques inconnus
- Passage placentaire
- Le placenta zone de stockage de l'ampho B

○ Itraconazole

- Pas de données
- Risque théorique avec modification de la distribution (Fortement lié à l'albumine, forte métabolisation hépatique)
- Efficacité augmentée voire toxicité

○ Fluconazole

- Pas de données



ANTIRÉTROVIRAUX DANS LA GROSSESSE (INTI)

- Diminution de l'exposition :
 - Ténofovir (T3)
 - Emtricitabine

- Pas de modification de l'exposition :
 - Zidovudine
 - Lamivudine
 - Abacavir



ANTIRÉTROVIRAUX DANS LA GROSSESSE (INNTI)

Molécule	Nbre patients	Paramètres PK	Impact clinique	dosage
Névirapine (1dose)	n=39	Données discordantes	Non décrit	Non recommandé
Névirapine (200mg bid)	n=18	Données discordantes	Risque de résistance	Recommandé
Éfavirenz	Pas ou peu de données pertinentes			
Etravirine				
Rilpivirine				

ANTIRÉTROVIRAUX DANS LA GROSSESSE (IP)

Molécule	Nbre patients	Paramètres PK	Impact clinique	Dosage
Nelfinavir (1250 bid)		↑ Élimination (T3) ↑ CYT 3A4	↑ CV (T3) 5 mutations virales	Recommandé+++
Nelfinavir (750 tid)		Données discordantes		
Saquinavir/ Ritonavir	n=13	Pas de changement (800/100-1000/100 bid) ↓ exposition (1200/100 1/J)		Recommandé selon posologie
Lopinavir/ Ritonavir	n=185	↓ exposition (T3)	↑ CV (T3)	Recommandé +++

ANTIRÉTROVIRAUX DANS LA GROSSESSE (IP)

Molécule	Nbre patients	Paramètres PK	Impact clinique	dosage
Indinavir	n=25	↑ Élimination ↑ volume distribution ↑ CYT 3A4	14↑ CV (T3)	Recommandé+++
Indinavir / ritonavir	n=32	Pas de changement		Non Recommandé
Atazanavir	n=34	Pas de changement		Non Recommandé
Fosamprén avir	Pas de données pertinentes			
Tipranavir				
Darunavir				

INTÉRÊT DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

- Etudes pharmacocinétiques chez la femme enceinte évaluant spécifiquement le lien concentration - effet pharmacologique sont inexistantes.
- Peu d'études pendant la grossesse prouvant que :
 - Les relations concentration-effet soient similaires à celles de la pop. générale
 - Les relations concentration-effet soient stables
- Pas d' intervalle thérapeutique bien validé => à l'origine d'erreur d'interprétation



INTÉRÊT DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

- En pratique, prévoir un STP individualisé :
 - Concentration efficace pré conceptionnelle (concentration de référence)
 - STP à demander en cas d'apparition de toxicité ou d'une inefficacité inexpliquée
 - Comparer cette concentration à la conc. Référence
- Pour les antirétroviraux notamment à T3
 - ↓ concentrations plasmatiques par induction enzymatique
 - Peu d'impact de l'hypoalbuminémie



INTÉRÊT DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

- Recommandations selon la méthodologie de la Société Française de Pharmacologie Thérapeutique

Tableau II. Niveau de preuve formel pour le STP pendant la grossesse de quelques médicaments. ^[42,45,46,78-83]

Médicament	Niveau de preuve dans la population générale*	Niveau de preuve chez la femme enceinte**
Lopinavir	Éventuellement utile ^[46]	Éventuellement utile ^[48]
Saquinavir	Recommandé ^[78]	Recommandé ^[43]
Atazanavir	Recommandé ^[45]	Restant à évaluer
Nevirapine	Recommandé ^[79]	Éventuellement utile ^[43]
Efavirenz	Recommandé ^[45]	Restant à évaluer



L'ESSENTIEL

- Majoritairement les changements physiologiques de la grossesse entraînent une diminution de l'exposition aux médicaments
- Majoritairement sans impact clinique
- Excepté pour Médicament à Marge Thérapeutique étroite
- Mais ↑ CV avec lopinaV et indinaV
- Suivi thérapeutique sur une base individuelle
- Suivi thérapeutique pharmacologique validé pour IP surtout à T3 (indinaV, saquinaV et lopinaV)



L'ESSENTIEL

Principe général

Lorsque la vie de la mère est en danger, les modifications pharmacocinétiques des médicaments observées pendant la grossesse ne doivent pas modifier la prise en charge de l'urgence.

Merci de votre attention!!

