

AFRANUM, Paris - le 05 décembre 2024

Actualités Pharmacologiques des ARV



Dr Gilles PEYTAVIN PharmD PhD
CHU X Bichat-Cl Bernard
Paris - France

Déclaration Publique d'intérêts pour 2024

L'auteur de cette présentation a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques, des formations continues, des honoraires pour des travaux d'expertise et bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Gilead Sciences, MSD, Takeda et ViiV Healthcare.

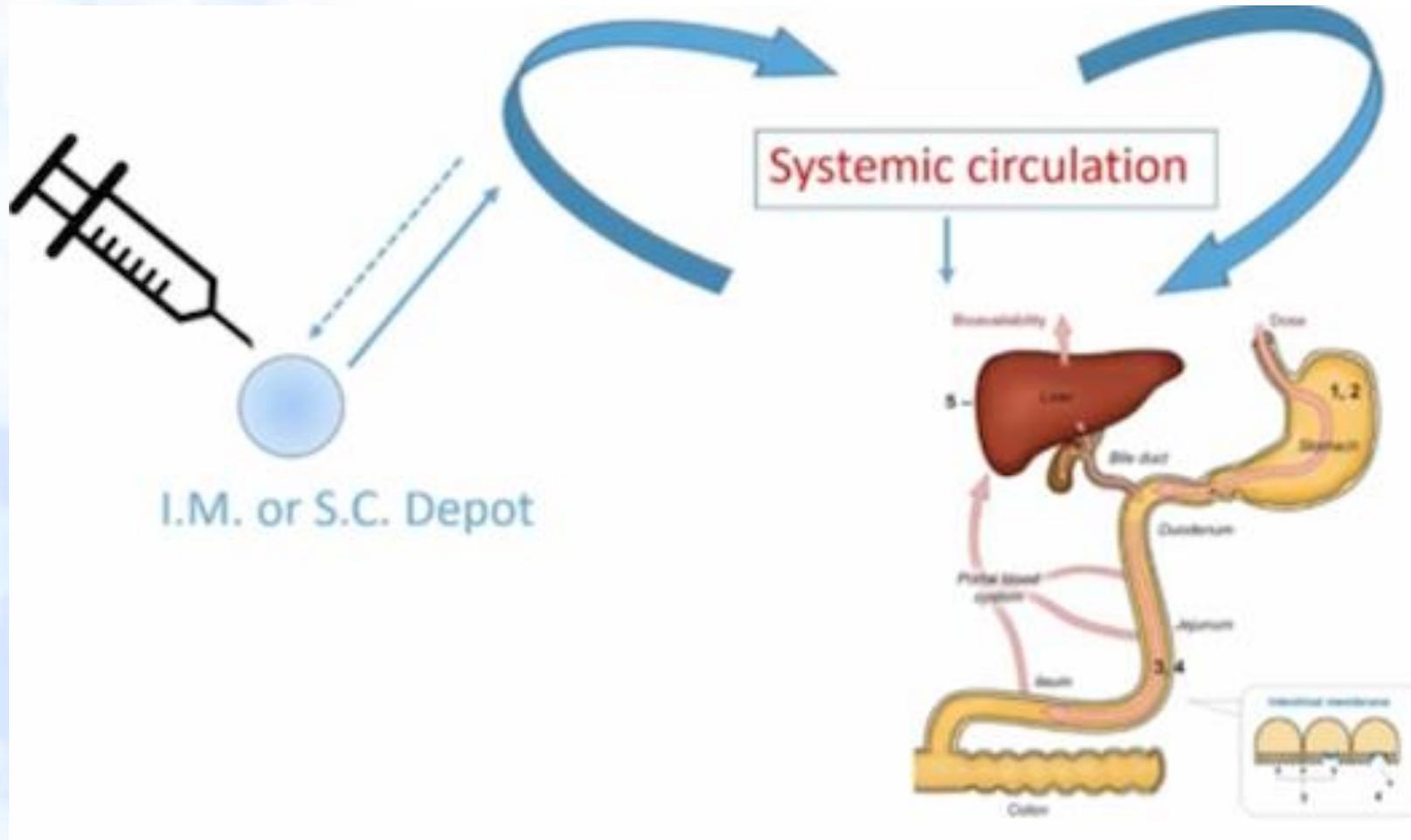
Thèmes proposés *en pratique*

- « **Long Acting** » **Injectables (LAI)**
 - Actualités CAB + RPV
 - Actualités LEN
 - Variantes CAB + LEN
- « **Long Acting** » **orales hebdomadaires**
 - BIC/LEN
 - ISL + LEN
- **Grossesse**
 - CAB + RPV
 - LEN
 - BIC/FTC/TAF

Définitions des traitements antirétroviraux « *Long Acting* »

*Le terme de « **Long Acting** » est communément attribué aux administrations d'antirétroviraux permettant **un intervalle entre 2 doses** supérieur à 1 semaine pour la voie orale, **supérieur à 1 mois pour la voie parentérale et supérieur à 6 mois pour les dispositifs implantables.***

Administration orale vs parentérale ?



AMM de cabotégravir et rilpivirine IM en 2021

« Uniquement en association, dans le traitement de l'infection par le VIH de type 1 chez les adultes virologiquement contrôlés, sous traitement antirétroviral stable, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et INI »

Comprimés



Cabotégravir 30 mg
(Vocabria®)



Rilpivirine 25 mg
(Edurant®)

Suspensions injectables à libération prolongée



Cabotégravir 600 mg/3mL - Rilpivirine 900 mg/3mL
(VOCABRIA®)



Cabotégravir 400 mg/2mL - Rilpivirine 600 mg/2mL
(REKAMBYS®)

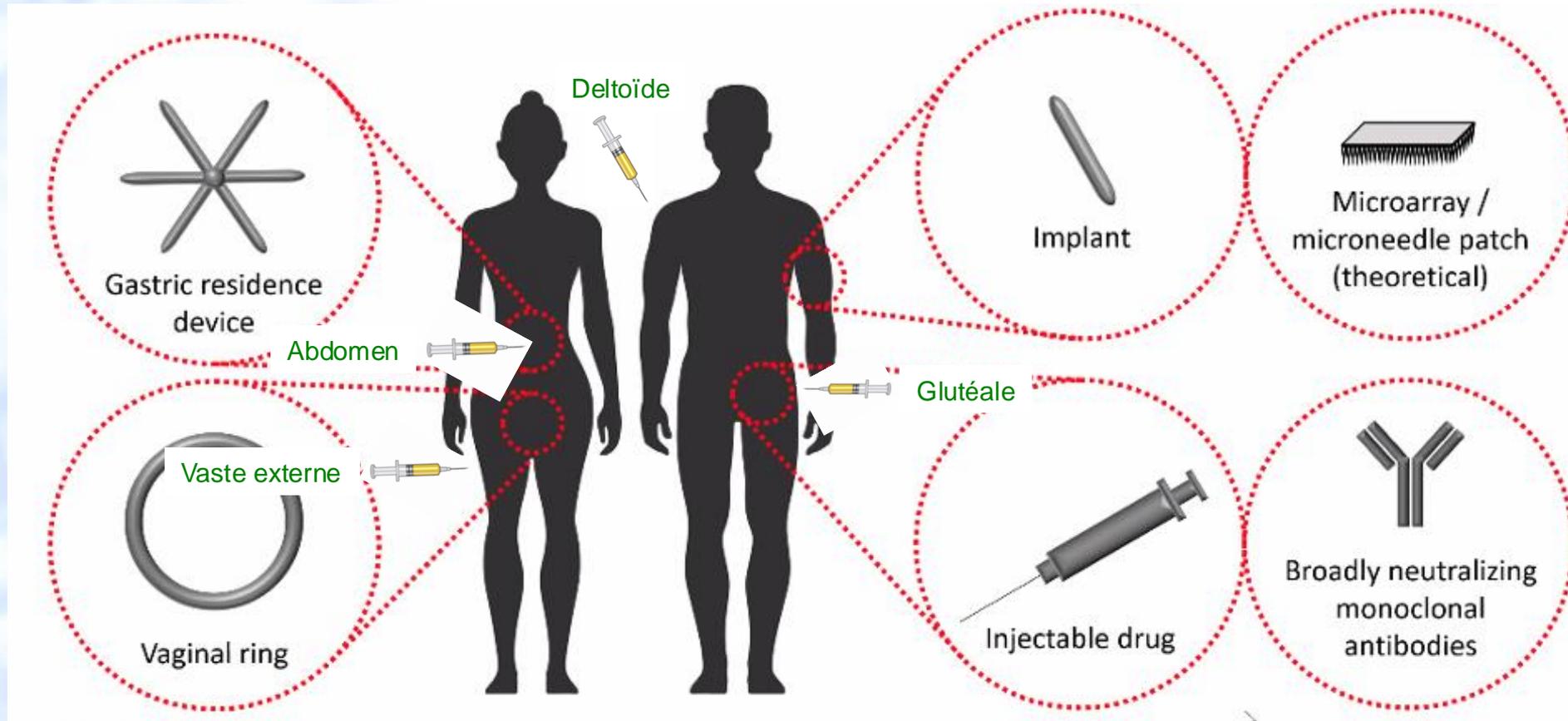
Schéma posologique recommandé pour l'instauration orale et l'administration tous les 2 mois chez les patients adultes

	Instauration orale	Injections d'initiation IM	Injections d'entretien IM
Médicament	Pendant le mois 1 (au moins 28 jours)	Au mois 2 et au mois 3	Mois 5 et suivants
Rilpivirine	25 mg une fois par jour	900 mg une fois par mois	900 mg tous les 2 mois
Cabotégravir	30 mg une fois par jour	600 mg une fois par mois	600 mg tous les 2 mois

Schéma posologique recommandé pour l'instauration orale et l'administration mensuelle chez les patients adultes

	INSTAURATION ORALE	INJECTION D'INITIATION	INJECTIONS D'ENTRETIEN
Médicament	Pendant le 1 ^{er} mois (au moins 28 jours)	Au mois 2	Mois 3 et suivants
VOCABRIA	30 mg une fois par jour	600 mg	400 mg une fois par mois
Rilpivirine	25 mg une fois par jour	900 mg	600 mg une fois par mois

Biodisponibilités des Long Acting selon les sites d'injections

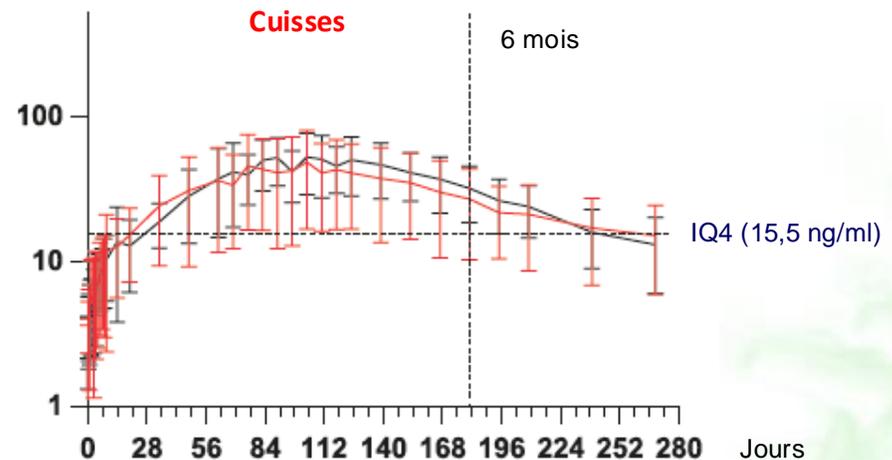
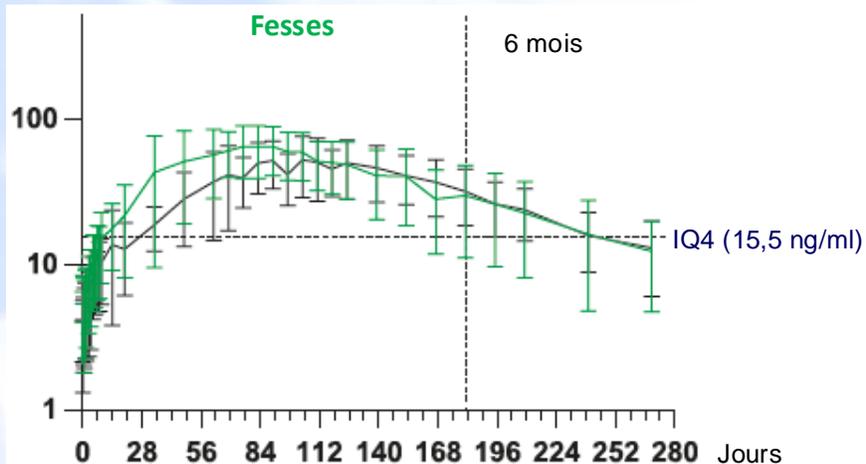
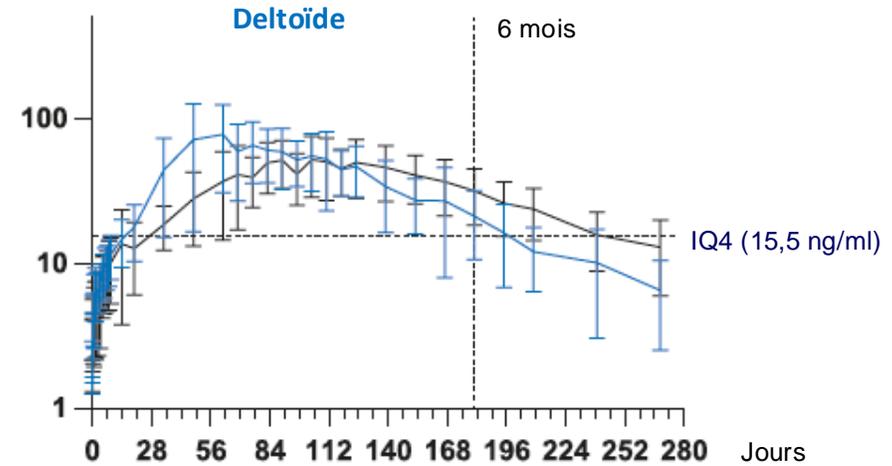
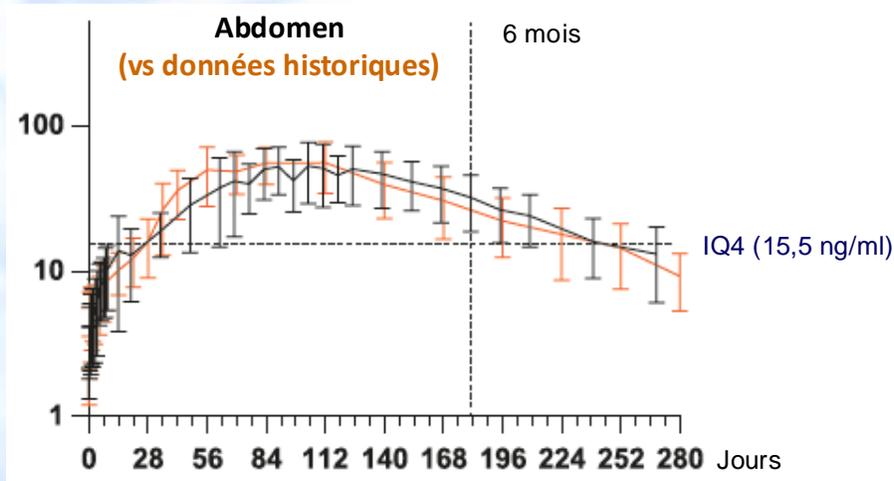


D'Amico R, AIDS 2024; Abs. OAB2604
Dari A, AIDS 2024, Abs WEPEB113
Han K, AAC 2023
Han K, IAC 2022, Abs. EPB176

Cossu M, AAC 2024
Ford S, CROI 2024, Abs. 617
Owen A New formulations for HIV Rx and preventions AIDS 2020 Abst BS10

PK post-administration sc multi-sites de LEN (2)

Profils PK plasma de LEN (ng/mL) post-dose unique sc (moy +/- ET)

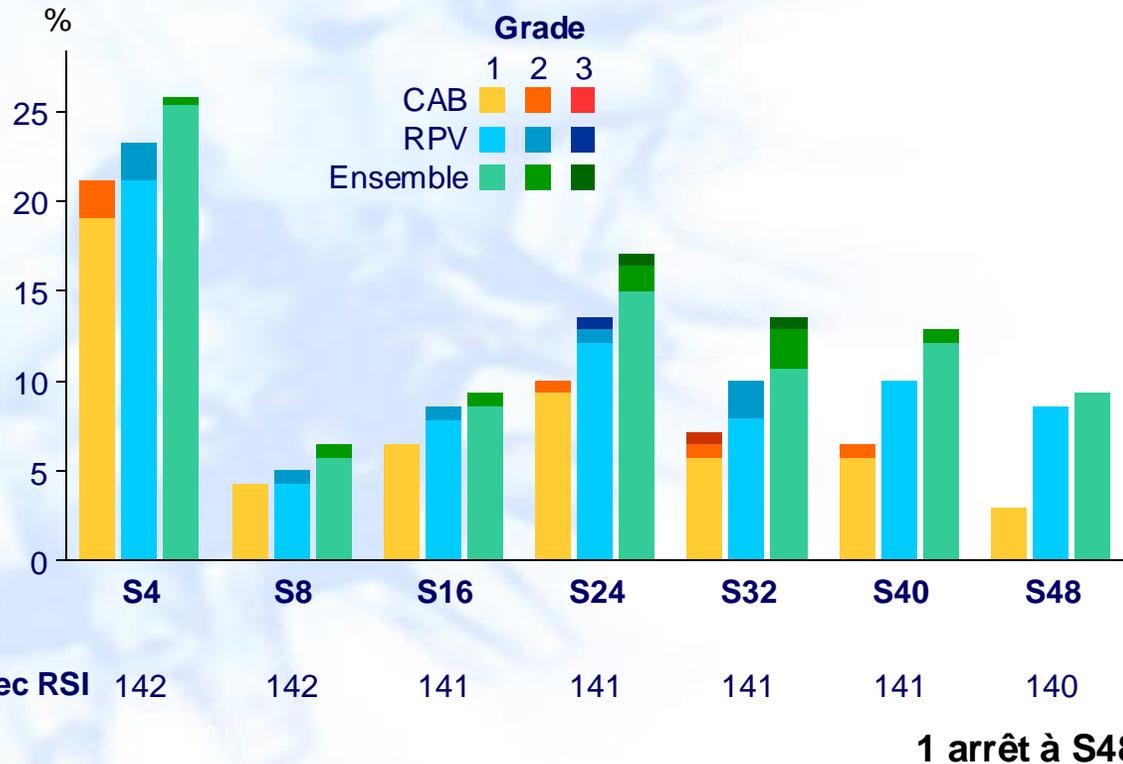


IQ4 = 4 x CE₉₅ ajustée sur la fixation protéique sur cellules MT-4 ~ 3,87 ng/ml

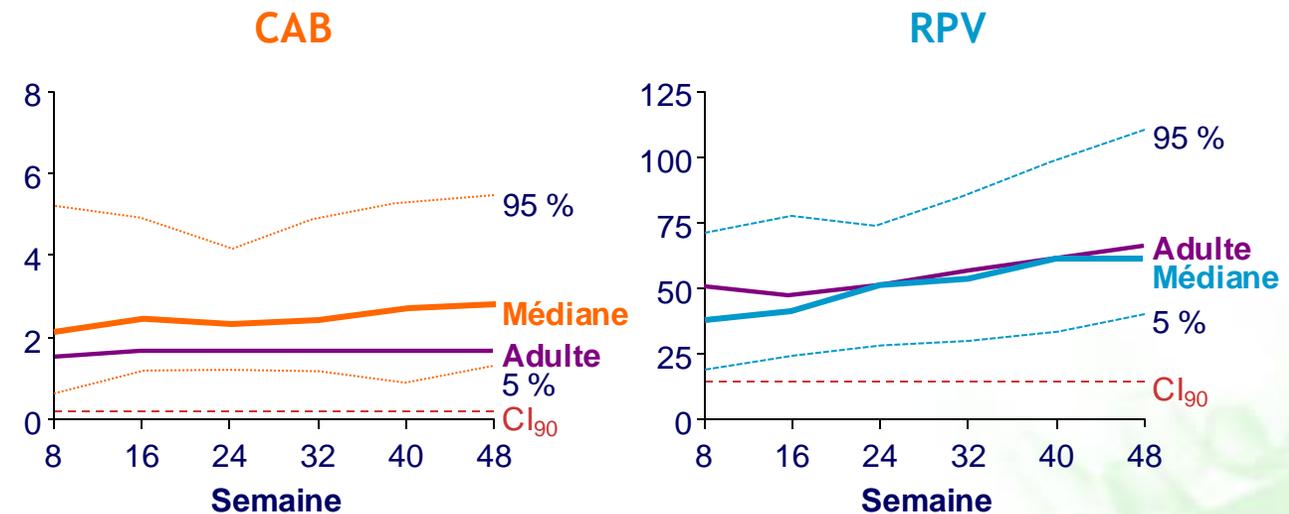
CAB + RPV LA IM chez les adolescents

- IMPACT 2017 : CAB + RPV LA im (même dose que chez les adultes) q4s ou q8s chez des adolescents ≥ 12 ans et ≥ 35 kg
- 144 adolescents (âge médian : 15 ans) : à S48, tous ceux évalués restent avec une CV indétectable

Réactions au site d'injection (RSI)



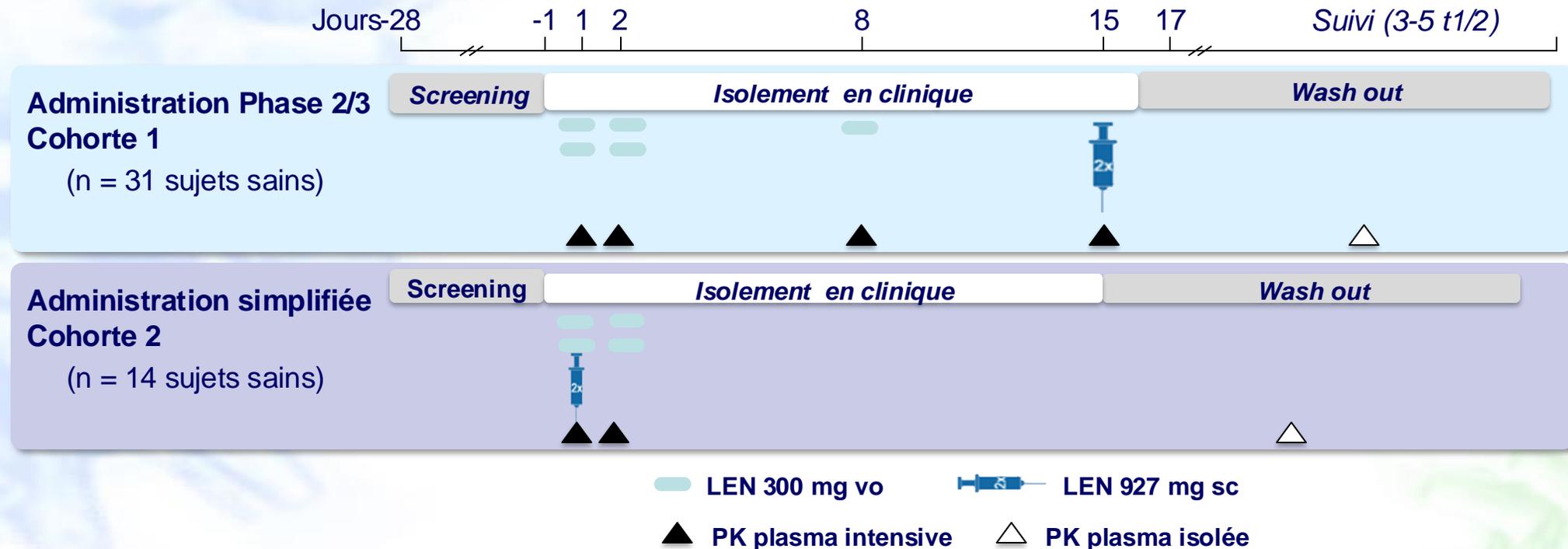
Concentrations plasmatiques résiduelles (ng/ml)



Lénacapavir : nouveau schéma d'administration simplifié en sc + po dès J0 (1)

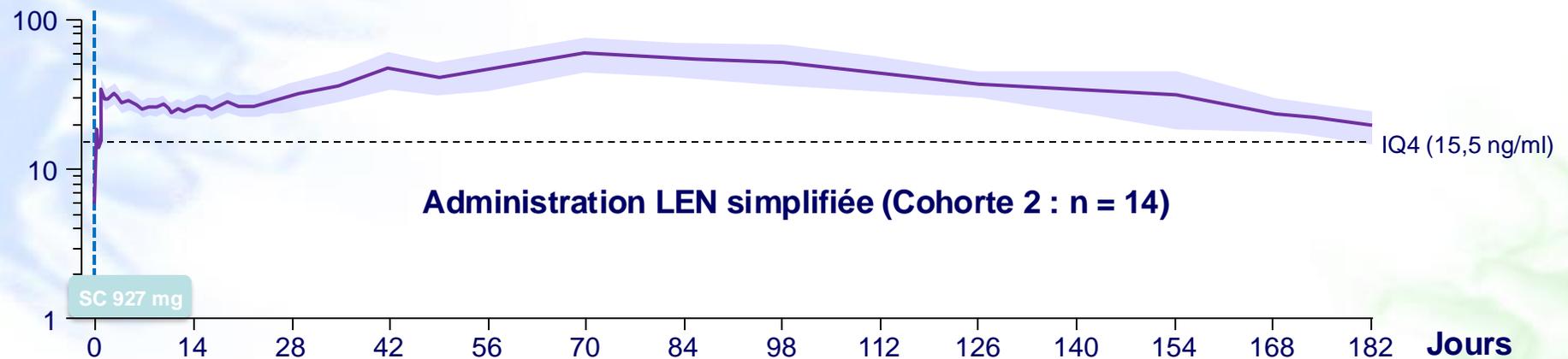
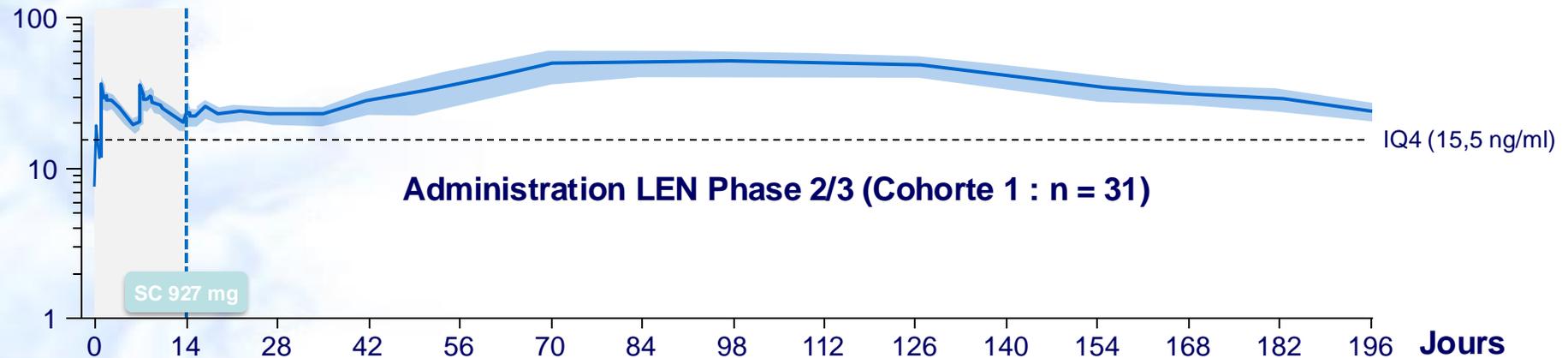
- **Objectifs : (essais NCT04925752 et NCT04994509)**
 - Comparer les PK plasma de LEN du schéma d'administration initial de phase 2/3 (Cohorte 1) et d'un nouveau schéma simplifié (Cohorte 2) où administrations orales et sc sont concomitantes
 - Evaluer la tolérance des 2 schémas d'administration dans les 2 cohortes

Schéma de l'étude



Lénacapavir : nouveau schéma d'administration simplifié en sc + po dès J0 (2)

Profils PK Plasma moyens de LEN (ng/ml) (IC 90 %)

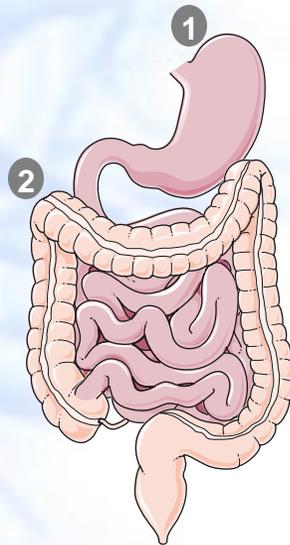
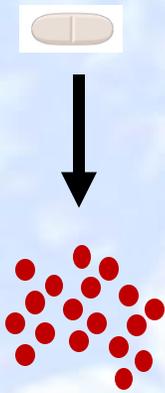


IQ4 = 4 x CE₉₅ ajustée sur la fixation protéique sur cellules MT-4 ~ 3,87 ng/ml

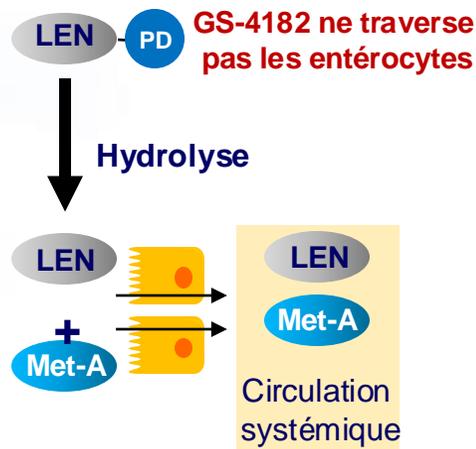
GS-4182, prodrogue orale de LEN : PK et tolérance (1)

- **Contexte** : LEN présente une longue $t_{1/2}$ po (10 - 12 jours) et T_{max} de 4 jours, mais la biodisponibilité orale de la formulation actuelle (comprimés pelliculés à 300 mg) est très faible (6 - 10 %)
- **Objectif** : développement d'une prodrogue de LEN pour améliorer la biodisponibilité orale de LEN ($\geq x 3$), avec une formulation galénique plus compacte et compatible avec la co-formulation avec d'autres ARV
- GS-4182 est cette nouvelle prodrogue orale de LEN, qui après hydrolyse dans le tube digestif libère LEN et un produit inactif Met-A

1. Estomac :
GS-4182 stable à pH acide

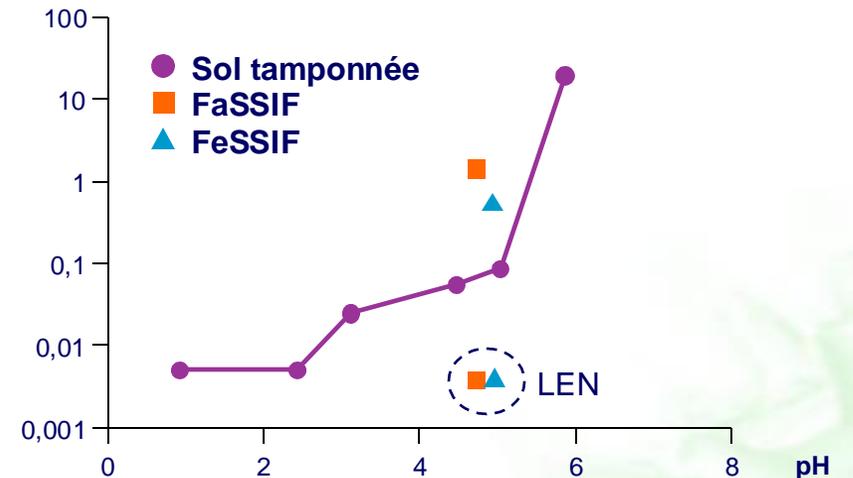


2. Tube digestif :
GS-4182 soluble à pH élevé



PD = Partie soluble de GS-4182

Solubilité (mg/ml) de la forme cristalline comprimé de GS-4182 en fonction du pH

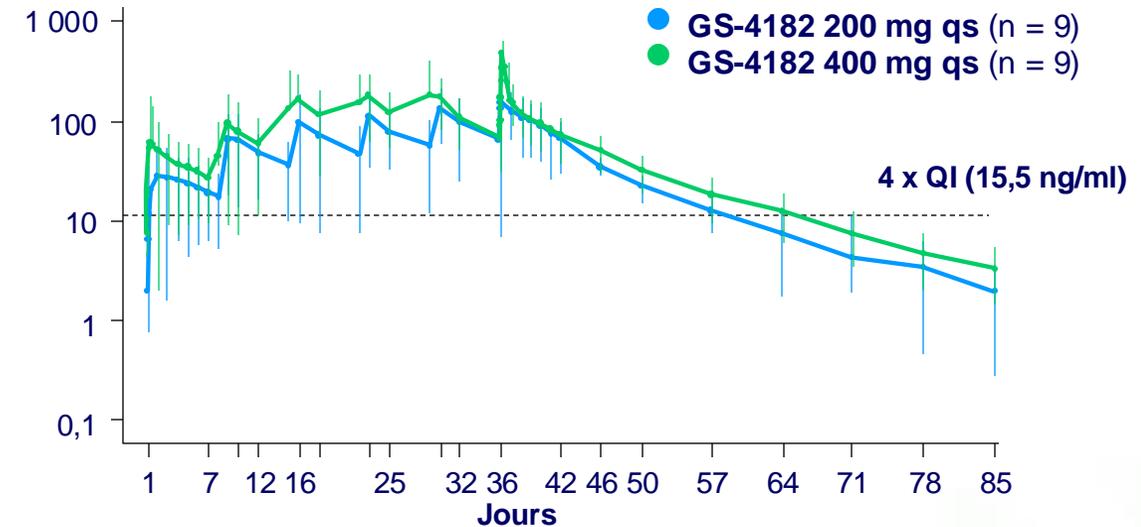


FaSSIF : fluide intestinal simulant un état à jeun. pH = 6,5
FeSSIF : fluide intestinal simulant un repas. pH = 5

GS-4182, prodrogue orale de LEN : PK et tolérance (3)

- **Etudes de phase 1a** : PK et tolérance de GS-4182 en doses multiples, uniques (du) et répétées pendant 6 semaines
 - Du 200 ou 600 mg (n = 8 participants pour chaque dose) vs placebo (n = 2)
 - Doses répétées : 200 ou 400 mg qs (n = 9 participants pour chaque dose) vs placebo (n = 3) pendant 6 semaines
 - PK plasma intensives jusqu'à J7 (du) et S6 (doses répétées) à partir de J1 et jusqu'à J36 puis prélèvements épars jusqu'à J77 et J113
 - Détermination des concentrations plasmatiques de GS-4182, LEN et Met-A par LC-MS/MS
 - Paramètres PK ASC, C_{max} , C_{min} , T_{max} et $t_{1/2}$ (WinNonLin Phoenix®)
 - Participants : 25 à 30 ans, 50 % femmes, IMC 22,5 à 25,5 kg/m²

Profils et paramètres PK plasma de LEN (ng/ml) post-GS-4182 qs x 6 semaines (moyenne +/- ET)



	GS-4182 200 mg qs		GS-4182 400 mg qs	
	S1 (n = 9)	S6 (n = 9)	S1 (n = 9)	S6 (n = 9)
C_{max} (ng/ml)	24,7 (69 %)	153 (77 %)	44,7 (141 %)	298 (124 %)
C_{min} (ng/ml)	14,9 (69 %)	51,7 (43 %)	21,1 (63 %)	60,4 (54 %)
ASC (h.ng/ml)	3150 (73 %)	14100 (58 %)	4810 (85 %)	17900 (65 %)

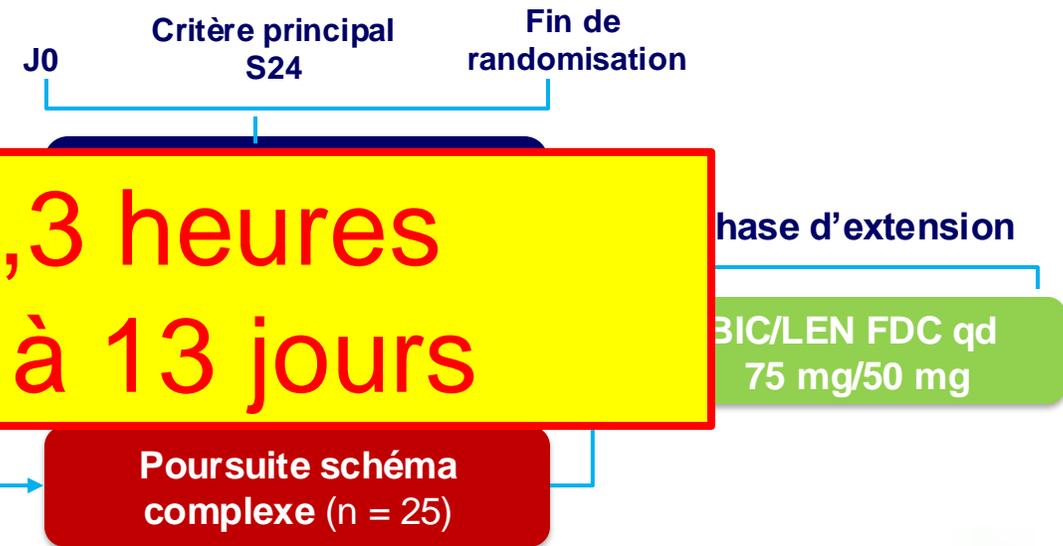
BIC + LEN po qd en simplification d'un schéma complexe : phase 2 de l'essai ARTISTRY-1 (1)

- **ARTISTRY-1** : essai randomisé, ouvert, phase 2/3

- **Schéma Phase 2**

- 128 adultes
 - IPb ou IN
 - Ou schéma complexe
 - Ou schéma complexe
 - CAB/RPV
- CV < 50 c/mm depuis au moins 6 mois
- Pas d'exposition préalable à LEN, ni R à BIC, ni infection VHB, DFGe ≥ 15 ml/min

$T_{1/2}$ de BIC ~ 17,3 heures
 $T_{1/2}$ de LEN ~ 11 à 13 jours



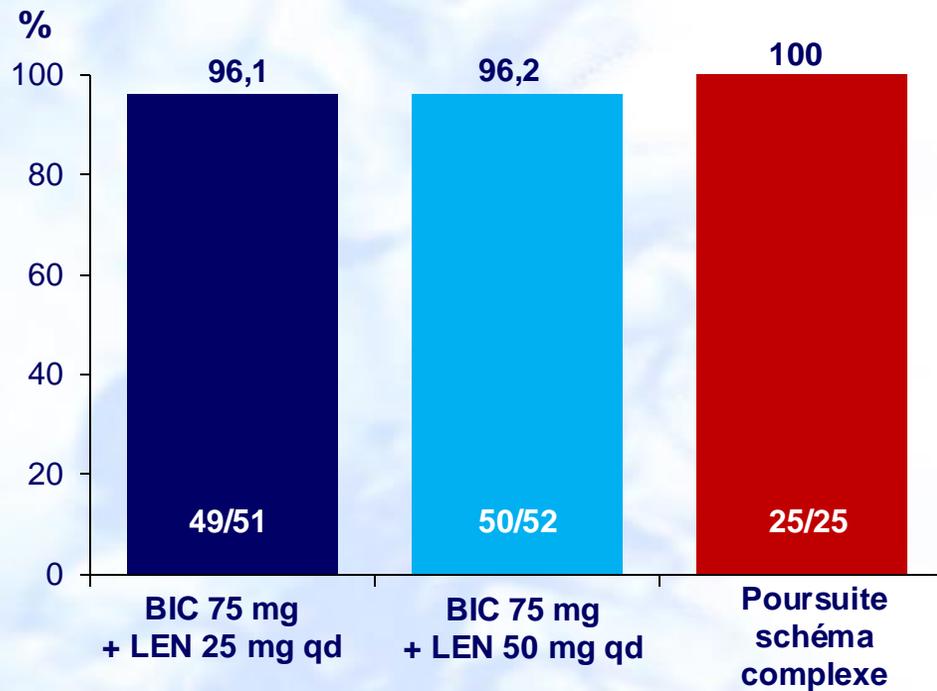
* LEN dose de charge 600 mg po J1 et J2

- **Caractéristiques initiales des participants**

- Age médian : 60 ans, femmes : 19 %
- Médiane ancienneté VIH : 27 ans ; Médiane CD4 : 610/mm³
- Raison du schéma complexe : 81 % pour historique de résistance
- Nombre médian de comprimés = 3 (63 % sous DRV/b + DTG ± TAF/FTC ou INNTI)

BIC + LEN po qd en simplification d'un schéma complexe : phase 2 de l'essai ARTISTRY-1 (2)

CV < 50 c/ml à S24 (Snapshot)



Effets indésirables sur 24 semaines

	BIC 75 mg + LEN 25 mg (n = 51)	BIC 75 mg + LEN 50 mg (n = 52)	Poursuite (n = 25)
El liés au traitement	9 (18 %)	3 (6 %)	0
El sévères	2 (3,9 %)	1 (1,9 %)	2 (8 %)
El conduisant à arrêt du traitement	1 (2 %) Nausées à J1 grade 1	1 (1,9 %) Vomissements	0

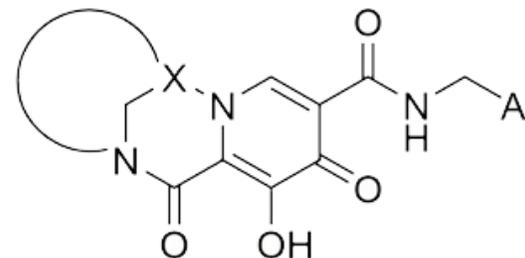
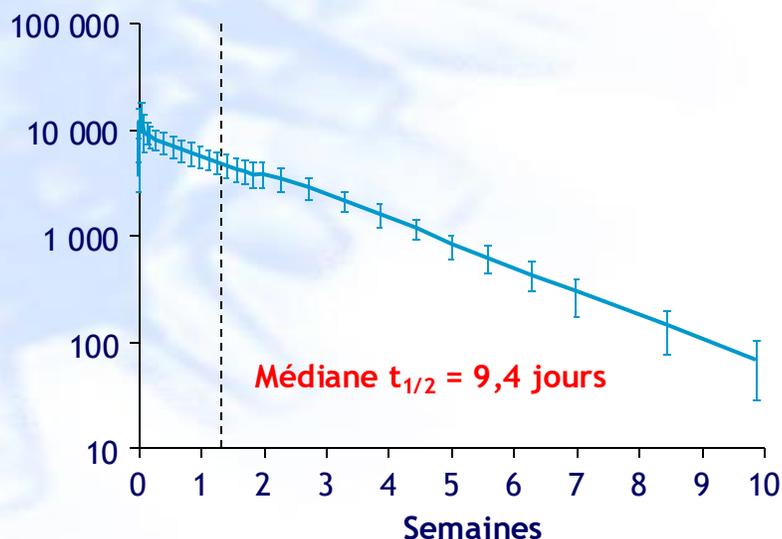
- CV > 50 c/ml à S24 : 1 seul participant (sous BIC/LEN 50 mg)
 - CV < 50 c/ml au-delà de S24 sans modification de traitement
 - Pas de génotype/phénotype disponible car CV < 200 c/ml

- **Conclusion : poursuite du développement**
 - Choix BIC 75 mg + LEN 50 mg pour la phase 3
 - Développement d'une combinaison en 1 cp (STR)

GS-1720, nouvel INI oral : phase 1

- GS-1720, nouvel INI pour administration orale hebdomadaire
- **Phase 1a** chez des volontaires sains pour tolérance et PK en administration orale unique et répétée en doses croissantes de 50 à 1 350 mg ; demi-vie médiane après dose unique de 450 mg = 9,4 jours

Concentration GS-1720 après prise orale unique de 450 mg (ng/ml)

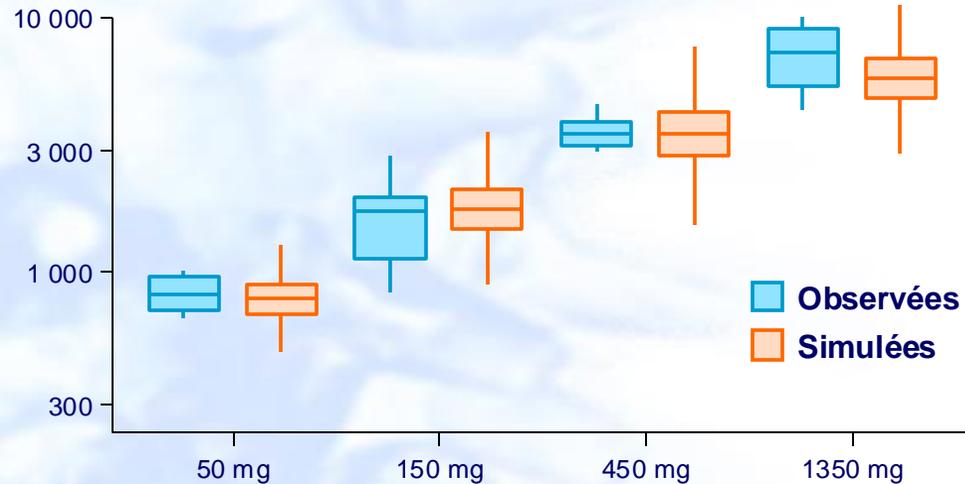


- **Phase 1b** chez adultes VIH+ pour tolérance, PK et activité antivirale sur 10 jours
 - 28 participants (n = 7 par groupe)
 - âge médian : 33 ans
 - CV médiane 4,9 log₁₀ c/ml
 - médiane CD4 : 370/mm³
 - Naïfs d'ARV ou sans traitement, sans résistance aux INI
 - Administration orale de GS-1720 à J1 et J2
 - Mesure de la CV plasmatique entre J1 et J11
 - Critère principal : évolution de la CV entre J1 et J11
 - Etude de la résistance aux INI à J1 et J11

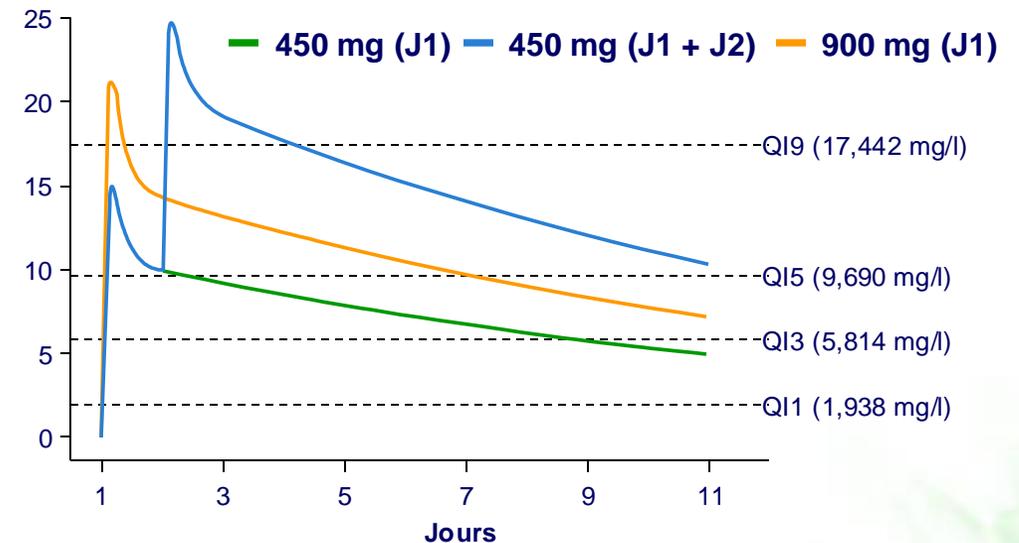
GS-1720, nouvel INI oral LA : PK et tolérance (2)

- **Modèle PKpop** : 2 compartiments avec compartiment intestinal, reflétant la saturation de l'absorption dépendante de la dose et le délai suivant l'administration orale de GS-1720 et une élimination d'ordre 1 à partir du compartiment central

ASC_∞ de GS-1720 après doses orales uniques (mg.h/l)



Simulations des profils PK plasma (mg/l) de GS-1720 après doses orales à J1 vs J1 + J2



- **Conclusions de l'étude de phase 1a**

- Bonne tolérance des doses uniques de GS-1720 entre 50 et 1 350 mg
- PK non linéaire de GS-1720 : C_{max} et ASC_{∞} plasma augmentent moins que les doses uniques administrées
- PKpop montre la nécessité de 2 doses à J1 et J2 plutôt qu'une dose à J1 pour ce produit à longue $t_{1/2}$ avec pour objectif une meilleure C_{min} à J11

Bénéfice/risque des ARV LA au cours de la grossesse

Avantages :

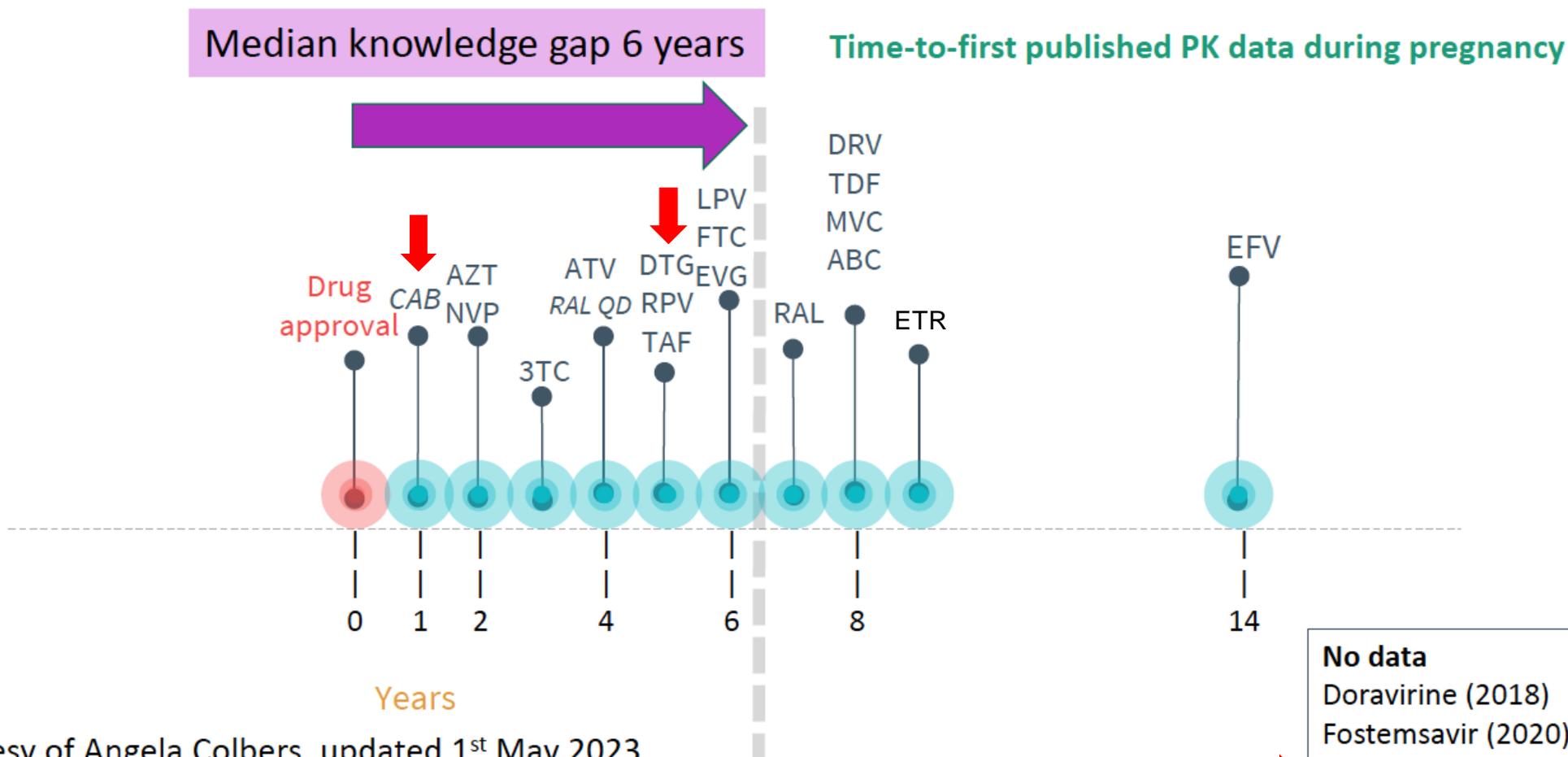
- Idéal pour nausées et vomissements
- Meilleure observance thérapeutique y compris en PP
- Confidentialité +++
- Réel bénéfice pdt cette période de vulnérabilité
- Association CAB/LEN active sur VIH1 & VIH2

Risques potentiels :

- Insuffisance des données de tolérance
- Baisse de l'exposition en fin de grossesse
- Transfer placentaire inconnu
- Absence de données de diffusion dans le lait maternel
- Co-infection VHB



Délais entre AMM des ARV et données PK grossesse



Original courtesy of Angela Colbers, updated 1st May 2023

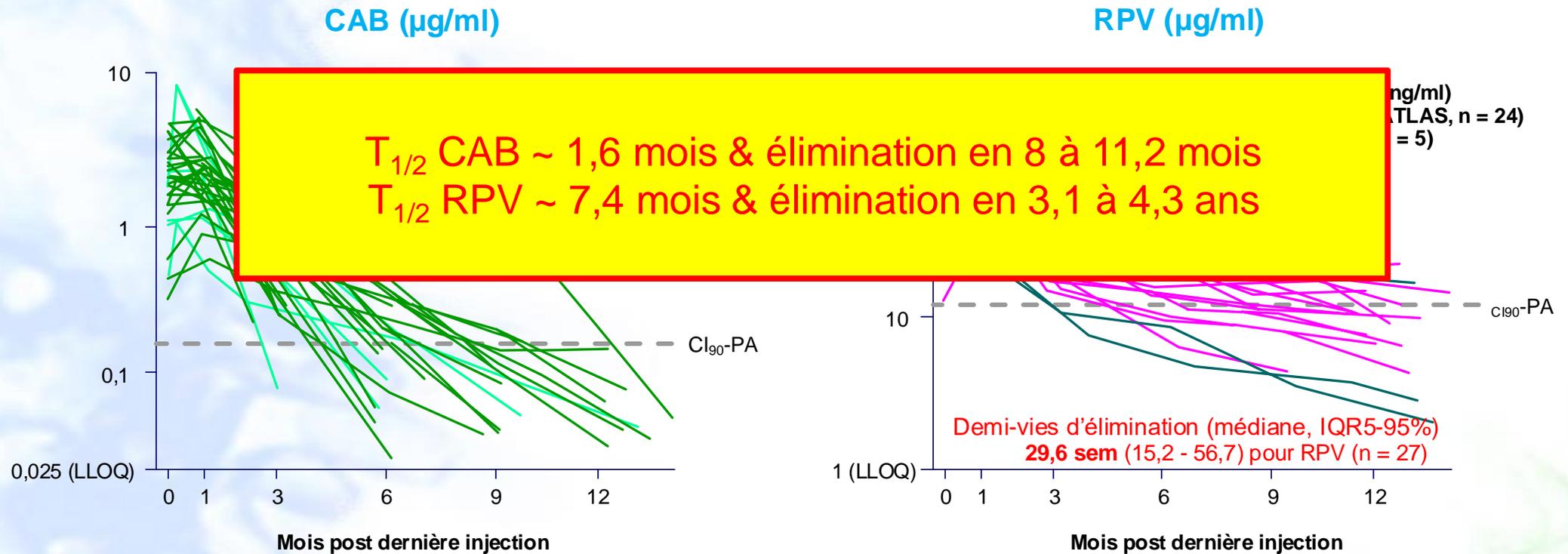
Importance of Prospective Studies in Pregnant and Breastfeeding Women Living With Human Immunodeficiency Virus.

Colbers A, Mirochnick M, Schalkwijk S, Penazzato M, Townsend C, Burger D.

Clin Infect Dis. 2019 Sep 13;69(7):1254-1258. doi: 10.1093/cid/ciz121.

Cinétique d'élimination de CAB et RPV après interruption dans les essais LATTE-2 et ATLAS

Profils PK plasma individuels de CAB & RPV après interruption de CARLA



Cl₉₀-PA : Cl₉₀ ajustée sur la fixation protéique

Tolérance et PK de CAB LA pendant la grossesse : extension PrEP HPTN 084 (1)

- **Rappel** : HPTN 084 est un essai randomisé de phase 3, dont la phase aveugle a été interrompue en 2020 pour supériorité de CAB LA im tous les 2 mois vs FTC/TDF oral en PrEP chez des femmes (incidence VIH dans le bras CAB LA 0,20 vs FTC/TDF 1,85 pour 100 p-a, HR = 0,12 ; IC 95 % : 0,05 - 0,31) (*Delany-Moretlwe S et coll, Lancet 2022; HIV Med 2023*)
- A partir de 2022, les participantes éligibles ont poursuivi ou non le traitement alloué par la randomisation initiale dans une Open-Label Extension (OLE) et les restrictions de contraception ont été levées

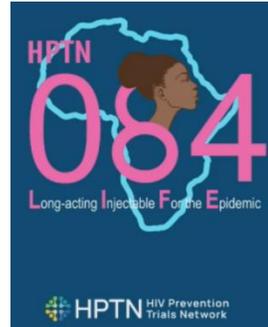
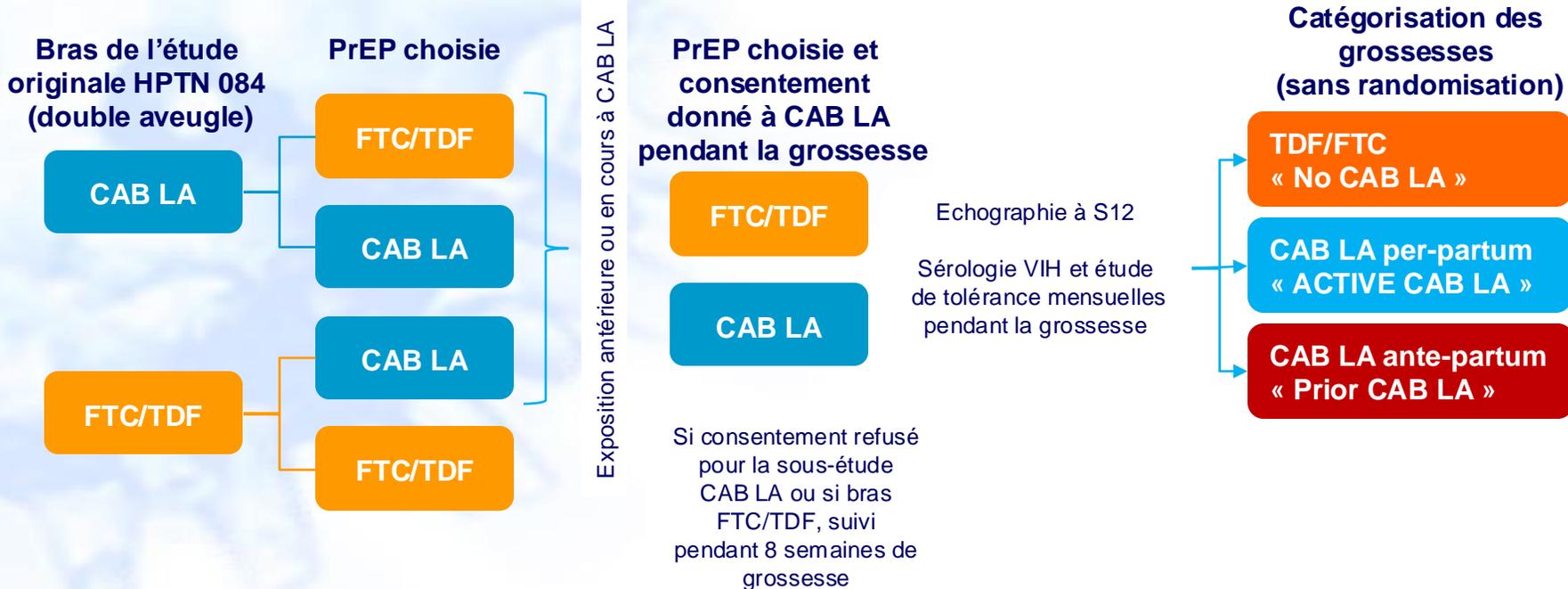


Schéma de l'étude HPTN 084-OLE



325 grossesses documentées :

- Incidence de grossesse
- Incidence des EI maternels
- Issue de grossesse individuelle et composite
- Nouveau-nés

PK chez 50 des 75 participantes « ACTIVE CAB LA »

- Age gestationnel \geq 36 SG
- Au moins 4 CAB LA im pendant la grossesse
- Au moins 4 CAB LA im dans l'année précédant la grossesse
- Exclusion des infections VIH
- C_{min} plasma de CAB tous les mois

Tolérance et PK de CAB LA pendant la grossesse : extension PrEP HPTN 084 (2)

Caractéristiques des participantes par catégories (325 grossesses documentées jusqu'au 31/12/2023)

	« Active CAB LA »	« Prior CAB LA »	« No CAB LA »
N total des grossesses	212	68	45
Age en début de grossesse (médiane, années)	28 (26 - 33)	27 (25 - 30)	27 (24 - 30)
Grossesses antérieures (médiane, n)	2 (1 - 3)	1 (0,5 - 2)	2 (1 - 2)
Grossesses antérieures avec issue défavorable (n)	54 (25 %)	13 (19 %)	11 (24 %)
Antécédent d'IST pré-grossesse (n)	158 (75 %)	44 (65 %)	24 (53 %)
IMC en début de grossesse (kg/m ²)	27 (23 - 31)	27 (24 - 33)	27 (23 - 31)

Résultats maternels par catégories

	« Active CAB LA »	« Prior CAB LA »	« No CAB LA »
Aucune injection CAB LA pré-grossesse (n)	20 (9 %)	-	45 (100 %)
Plus de 3 injections CAB LA pré-grossesse (n)	160 (75 %)	57 (84 %)	-
Intervalle médian entre dernière CAB LA et début de grossesse (semaines)	8 (8 - 9)	14 (8 - 56)	-
Injections CAB LA pendant la grossesse (n)	4 (2 - 4)	-	-
Accouchement : Césariennes / Complications / Décès	18 % / 8 % / 0 %	18 % / 15 % / 0 %	17 % / 6 % / 0 %
Infection VIH (n)	0	0	0
Incidence des EI grade > 2 (n pour 100 p-a)	376 (337 - 417)	282 (208 - 374)	238 (168 - 326)
Incidence des EI liés à la grossesse grade > 2 (n pour 100 p-a)	38 (27 - 53)	47 (20 - 93)	31 (10 - 73)

Tolérance et PK de CAB LA pendant la grossesse : extension PrEP HPTN 084 (3)

Issues des grossesses, par catégories

	« Active CAB LA »	« Prior CAB LA »	« No CAB LA »
N total des grossesses	212	68	45
Naissance à terme \geq 37 SG	67 %	44 %	67 %
Naissance avant terme < 37 SG	5 %	1 %	7 %
Mort in utero ou mort-né \geq 20 SG	2 %	3 %	4 %
Fausse couche < 20 SG	20 %	31 %	13 %
Interruption volontaire de grossesse	3 %	19 %	9 %
Grossesse extra-utérine	1 %	1 %	0 %
Issue de grossesse composite * défavorable	33 %	38 %	27 %

* Fausse couche < 20 SG **OU** mort in utero ou mort-né \geq 20 SG **OU** naissance avant terme < 37 SG **OU** Petite taille pour âge gestationnel

Tolérance et PK de CAB LA pendant la grossesse : extension PrEP HPTN 084 (4)

Données sur les nouveau-nés, par catégories

	« Active CAB LA »	« Prior CAB LA »	« No CAB LA »
Nouveau-nés vivants, n	157	31	35
Age gestationnel médian (IQR) à l'accouchement (sem.)	39 (37 - 40)	38 (36 - 40)	37 (37 - 39)
Poids médian (IQR) à la naissance (kg)	3 (3 - 3)	3 (3 - 4)	3 (3 - 4)
Taille pour l'âge gestationnel :			
- Petite	10 %	6 %	9 %
- Grande	13 %	32 %	26 %
- Donnée manquante	10 %	13 %	23 %
Mort néonatale dans les 28 1ers jours de vie, n	4*	0	0

*1 décès associé à une anomalie congénitale majeure et 3 à une détresse respiratoire

Tolérance et PK de CAB LA pendant la grossesse : extension PrEP HPTN 084 (5)

- **Conclusions : tolérance de CAB LA im pendant la grossesse**
 - Résultats chez les mères, pendant la grossesse, et chez les nouveau-nés correspondent avec ce qui était attendu et étaient comparables dans les 3 groupes de catégories prédéfinies (Active CAB LA ; Prior CAB LA ; No CAB LA) sachant que ceux-ci n'étaient pas randomisés :
 - Aucun décès maternel, ni infection VIH
 - Incidences similaires d'issues défavorables de grossesse
 - Paramètres de croissance des nouveau-nés proches entre les 3 groupes
 - Bonne tolérance de CAB LA im pendant la grossesse
 - EI liés à la grossesse proche entre les 3 groupes
 - Incidence de HTA gestationnelle similaire à ce qui est connu
 - Prise de poids observée similaire entre les 3 groupes, et dans les normes
 - Ces résultats rassurent sur l'utilisation de CAB LA im pendant la grossesse dans une population où les incidences de grossesse et d'infections VIH sont élevées

Tolérance et PK de CAB LA pendant la grossesse : extension PrEP HPTN 084 (6)

Caractéristiques des participantes de l'étude PK (50 grossesses)

	« Active CAB LA »
Age en début de grossesse (an), médiane (IQR 25 - 75)	25 (22 - 29)
Poids (kg), médiane (IQR 25 - 75)	61 (52 - 69)
IMC (kg/m ²), médiane (IQR 25 - 75)	24 (21 - 28)
Issue de grossesse : Nouveau-nés à terme vivants Prématurés vivants	90 % 10 %
Nombre médian (IQR 25 - 75) d'injections CAB LA im avant la grossesse	19 (7 - 24)
Nombre d'injections CAB LA im pendant la grossesse : 4 5	70 % 30 %

Tolérance et PK de CAB LA pendant la grossesse : extension PrEP HPTN 084 (7)

C_{min} plasma de CAB LA (mg/l)

	Avant la grossesse	Grossesse	Post partum
IMC médian (kg/m ²)	25,3	27,6	25,8
Médiane (IQR 25 - 75) IC 95 %	2,1 (1,3 - 2,7) 1,80 - 2,43	1,9 (1,5 - 2,2) 1,76 - 2,07	2,5 (2,0 - 3,5) 2,23 - 3,18

C_{min} plasma de CAB LA (mg/l) pendant la grossesse

	T1 (n = 47)	T2 (n = 50)	T3 (n = 47)
N mesures par participante (médiane, IQR 25 - 75)	1 (1 - 1)	2 (2 - 2)	2 (1 - 2)
C_{min} (mg/l) (médiane, IQR 25 - 75 %) IC 95 %	2,5 (2,0 - 3,2) 2,28 - 2,94	1,7 (1,4 - 2,3) 1,63 - 1,99	1,6 (1,3 - 2,0) 1,38 - 1,79
% des participantes avec C_{min} moyenne $\geq 0,664$ mg/l*	100 %	100 %	98 %

* 4 x Cl_{90} -PA de CAB = 4 x 0,166 mg/l (Cl_{90} -PA : Cl_{90} ajustée sur la fixation protéique)

Rapports des C_{min} plasma de CAB LA per partum / ante partum (12 mois soit 6 im)

	Période totale per partum / ante partum	T1 / ante partum	T2 / ante partum	T3 / ante partum
Médiane (IQR 25 - 75)	0,8 (0,6 - 1,0)	1,1 (0,8 - 1,3)	0,8 (0,6 - 1,0)	0,7 (0,5 - 0,8)
IC 95 %	0,7 - 0,9	0,9 - 1,3	0,7 - 0,9	0,6 - 0,8

Tolérance et PK de CAB LA pendant la grossesse : extension PrEP HPTN 084 (8)

- **Conclusions : l'exposition plasmatique de CAB diminue au cours de la grossesse**
 - Diminution des C_{\min} , ASC et rapports de C_{\min} per partum/ante partum à partir du 2^{ème} trimestre mais presque toutes les participantes (sauf 1 au 3^{ème} trimestre) gardaient une C_{\min} moyenne $\geq 0,664$ mg/l (4 x Cl_{90} ajustée sur la fixation protéique)
 - Résultats à conforter
 - par l'analyse PK additionnelle de 25 participantes supplémentaires
 - par l'influence des co-variables (poids, IMC et concentrations de protéines plasmatiques)
 - et par l'évolution des fractions libres de CAB au cours de la grossesse
 - Nécessité d'évaluer l'exposition des enfants pendant l'allaitement

Essai PURPOSE 1 : LEN sc en PrEP chez des femmes cis (7)

Issues de grossesse chez les participantes

	LEN (n = 2 138)	FTC/TAF (n = 2 137)	FTC/TDF (n = 1 070)
Participantes avec grossesse confirmée, n	184	208	95
Grossesses confirmées, n	193	219	98
Grossesses menées à terme	54,4 %	54,3 %	54,1 %
Grossesses en cours	45,6 %	45,7 %	45,9 %
Naissances	28,5 %	20,5 %	21,4 %
Interruptions de grossesse	25,9 %	33,8 %	32,7 %
interruptions volontaires	15,5 %	18,3 %	20,4 %
fausses couches spontanées	10,4 %	15,5 %	12,2 %

- **Taux attendu de fausses couches spontanées**
 - ~10-20 % des grossesses “cliniquement confirmées”
 - ~30 % des grossesses diagnostiquées “biologiquement”

PK de BIC/FTC/TAF chez la femme enceinte

- Etude de phase 1b (PK, tolérance et efficacité)
- 32 PWVIH femmes enceintes, CV < 50 copies/mL
- B/F/TAF (50/200/25 mg) du 2^{ème} T jusqu'à 16 S PP
- Diminution de l'ASC BIC ~ 59 %
- T_{1/2} médiane BIC chez le nouveau-né = 43 h
- Maintien de CV < 50 copies/mL, pas de TMF

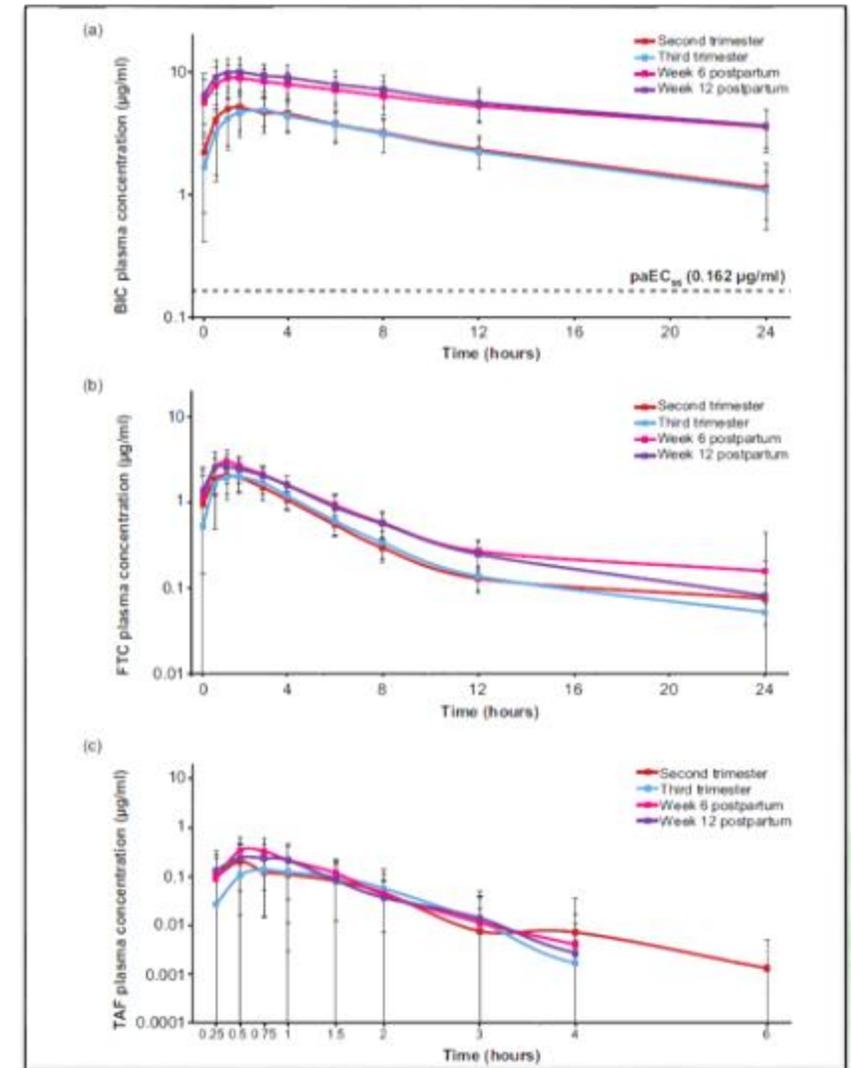
Table 1. Pharmacokinetic parameters for bictegravir.

	Second trimester (n = 21)	Third trimester (n = 30)	Week 6 postpartum (n = 31)	Week 12 postpartum (n = 32)	Nonpregnant adults with HIV (n = 1193) ^a
AUC _{0-24h} (h·µg/ml) [mean (%CV)]	62.8 (32.2)	60.2 (29.1)	135 (26.9)	148 (28.5)	102 (26.9)
Unbound AUC _{0-24h} (h·µg/ml) [mean (%CV)] ^b	0.224 (42.0)	0.219 (33.9)	0.354 (34.2)	0.374 (32.2)	-
C _{max} (µg/ml) [mean (%CV)]	5.82 (30.1)	5.37 (25.9)	9.77 (23.3)	11.0 (24.9)	6.15 (22.9)
C _{trough} (µg/ml) [mean (%CV)]	1.05 (45.2)	1.07 (41.7)	3.53 (38.4)	3.64 (34.1)	2.61 (35.2)
CL _{ss/F} (ml/h) [mean (%CV)]	912 (47.5)	902 (31.8)	399 (28.4)	362 (26.5)	-
V _{Z/F} (ml) [mean (%CV)]	11,900 (37.1)	13,400 (32.4)	10,300 (35.9)	8690 (27.6)	-
T _{max} (h) [median (Q1, Q3)]	2.00 (1.50, 3.00)	2.00 (1.50, 3.00)	1.50 (1.00, 3.00)	1.50 (1.00, 2.00)	-
t _{1/2} (h) [median (Q1, Q3)]	9.09 (8.24, 11.5)	9.91 (9.10, 11.4)	18.2 (14.4, 21.5)	17.4 (14.3, 19.4)	-

Table 6. Trough TFV-DP concentrations in PBMCs.

	Second trimester	Third trimester	Week 6 postpartum	Week 12 postpartum
TFV-DP C _{trough}				
n	11	19	15	18
µmol/L, mean (%CV)	2.47 (106.87)	2.33 (82.03)	2.80 (82.91)	2.79 (72.86)

C_{trough}, trough concentration; %CV, percentage coefficient of variation; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; TFV-DP, tenofovir diphosphate.



Anomalies congénitales après exposition à des ARV récents au 1^{er} trimestre de grossesse (1)

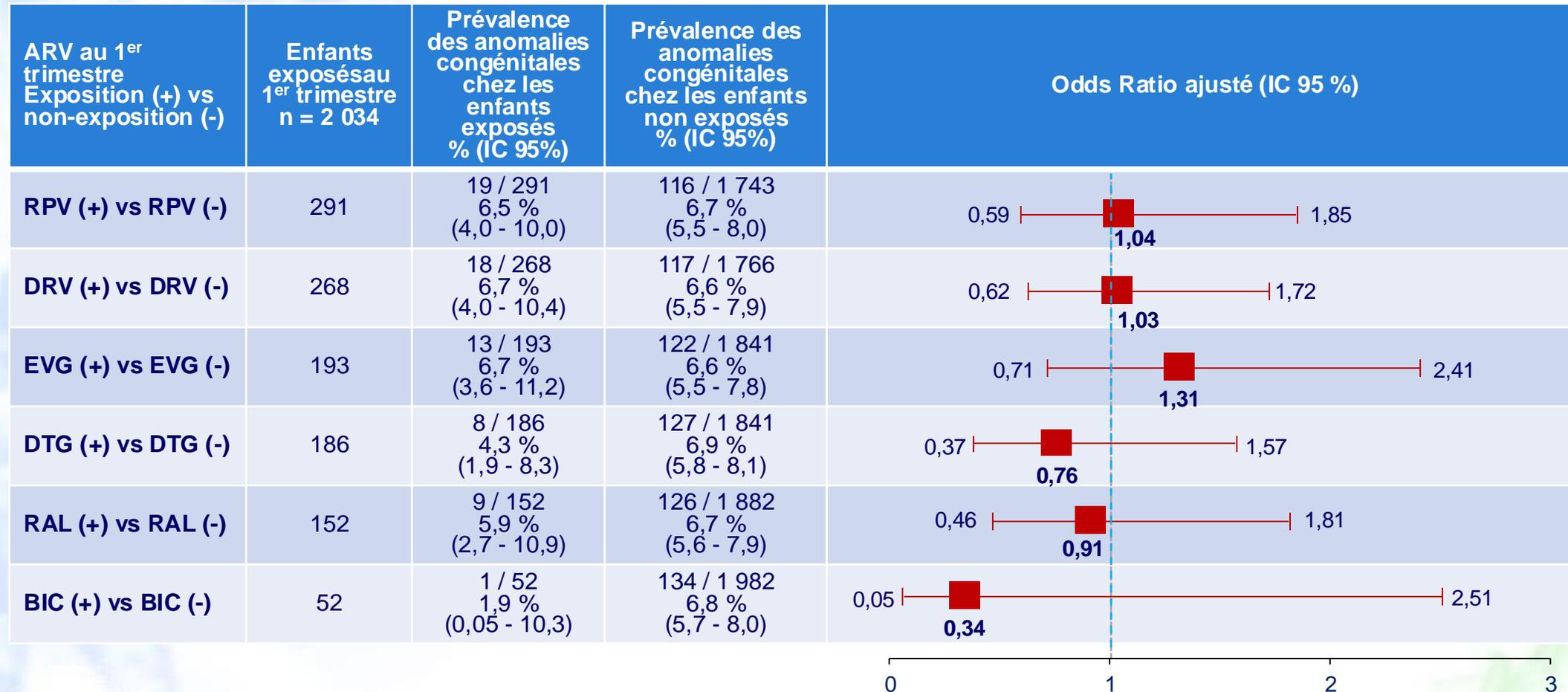
- **Cohorte SMARTT** (Etats-Unis) rapportant les anomalies congénitales notifiées entre 2012 et 2022 chez des enfants nés de mères PVVIH exposés aux plus récents ARV pendant le 1^{er} trimestre de grossesse
- **Méthode**
 - Classification des anomalies selon le système Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP)
 - Modèle statistique ajusté sur l'année de naissance des enfants, l'âge des mères et l'IMC à l'accouchement, le diabète pré gestationnel et l'usage d'alcool au 1^{er} trimestre et tenant compte de la fratrie et/ou de grossesses multiples
 - Sensibilité des analyses ajustée sur le backbone de INTI, tout en excluant les anomalies chromosomiques (n = 10 enfants)
- **Résultats** : 135 anomalies congénitales majeures (6,6 %, IC 95 % = 5,6 - 7,8) sur les 2 034 enfants éligibles

Anomalies congénitales majeures (n = 135)

Anomalies congénitales	Enfants présentant ≥ 1 anomalie congénitale majeure, n (%)
Cardiovasculaire	43 (31,9 %)
Musculosquelettique	37 (27,4 %)
SNC	24 (17,8 %)
Génitale	16 (11,9 %)
Rénale / Urétrale	11 (8,2 %)
Chromosomique	10 (7,4 %)
Gastrointestinale	5 (3,7 %)
Diaphragme/Abdominale	4 (3,0 %)
Respiratoire	2 (1,5 %)
Faciale	3 (2,2 %)
Cutanée	1 (0,8 %)

Anomalies congénitales après exposition à des ARV récents au 1^{er} trimestre de grossesse (2)

Odds Ratio ajustés pour la survenue d'au moins une anomalie congénitale majeure chez les enfants ayant été exposés au 1^{er} trimestre aux ARV les plus récents



Merci de votre attention !