

**DESC « Pathologie Infectieuse et Tropicale » Du 28 Janvier au 1er Février 2019**

Séminaire 1 – Thématiques 18, 12, 16, 14, 19

Coordination : S. GALLIEN - C. CAZANAVE

**Lundi 28 Janvier - Thématique N°18– VIH 2<sup>ème</sup> journée »  
Coordination : F. RAFFI – V. LE MOING**

# Femme et VIH

## Suivi gynécologique et proctologique

## Contraception

## Adaptation des antirétroviraux aux projets de conception

Pr Sophie Matheron

Service des maladies infectieuses et tropicales

Hôpital Bichat Claude Bernard

# **Suivi gynécologique et VIH**

## Contexte

### Fréquence de co-infection HPV, HPV HR, CIN-2, CIN-3

- 2791 HIV+ ; 975 HIV-; frottis + colposcopie/6 mois
- 1021 HIV+ ; 518 HIV- avec frottis normal

---

Baseline Characteristic	HIV-Infected (n = 1021)	HIV-Uninfected (n = 518)	P Value <sup>a</sup>
HPV DNA test results, No. (%)			<.0001
Negative	646 (63)	416 (80)	
Nononcogenic	221 (22)	75 (14)	
Any oncogenic	154 (15)	27 (5)	
HPV16 <sup>b</sup>	24 (2)	3 (1)	
HPV18 <sup>b</sup>	14 (1)	4 (1)	

# Contexte

- Incidence cumulative (analyse multivariée)
  - CIN ≥ 2

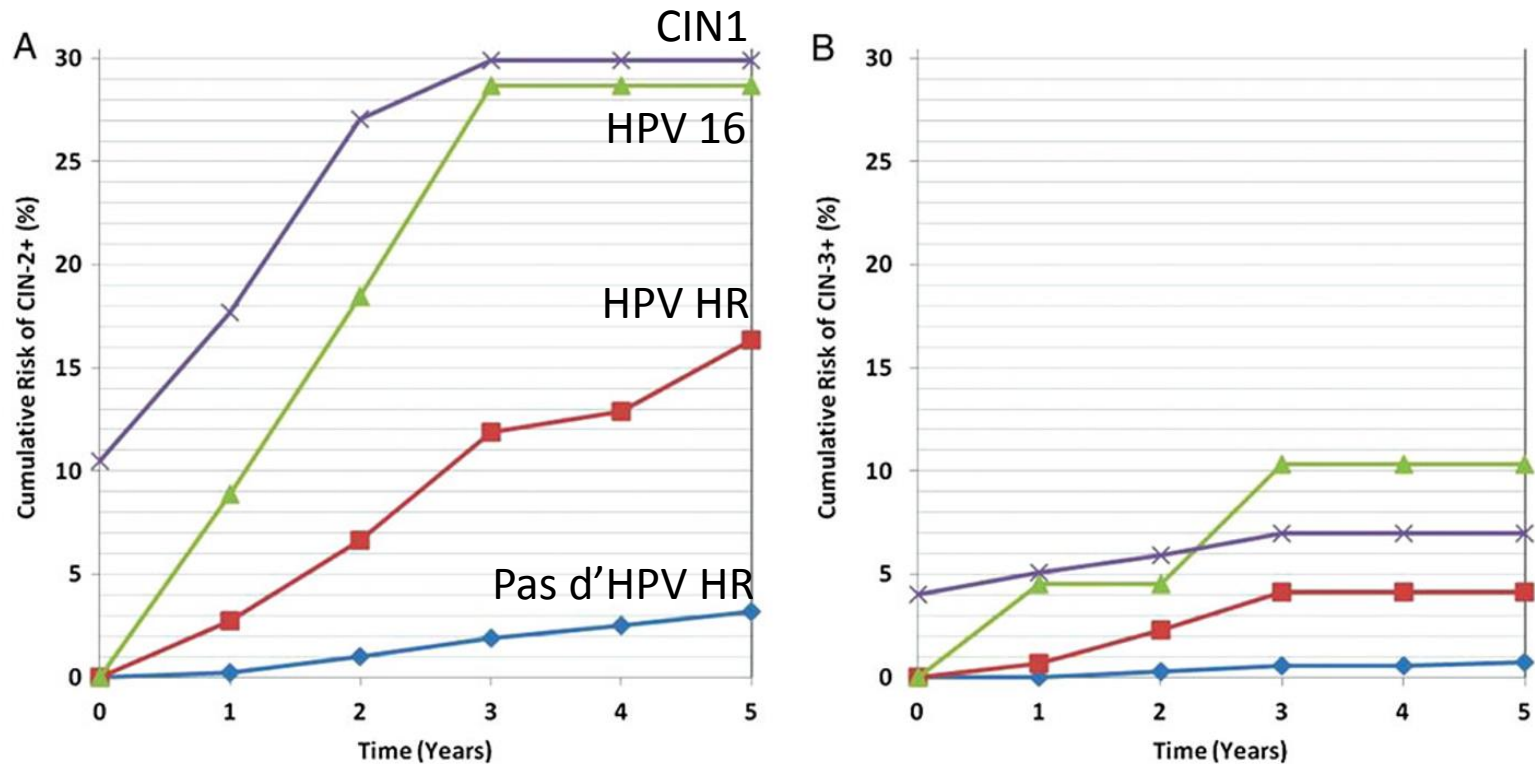
Characteristic	3 y HR (95% CI)	P Value	5 y HR (95% CI)	P Value
HPV status				
OncHPV negative	Reference		Reference	
OncHPV positive	6.4 (3.1–12.9)	<.0001	5.3 (2.9–9.4)	<.0001
CD4 count (HIV <sup>+</sup> )				
HIV <sup>-</sup>	Reference		Reference	
>500 cells/μL	3.2 (1.1–9.4)	.04	2.3 (1.0–5.1)	.05
350–500 cells/μL	2.2 (.6–7.4)	.2	1.8 (.7–4.5)	.2
<350 cells/μL	4.9 (1.6–15.4)	.01	3.0 (1.3–7.1)	.01

## – CIN ≥ 3

HPV status				
OncHPV negative	Reference		Reference	
OncHPV positive	5.3 (1.6–18.3)	.01	4.1 (1.3–12.8)	.02
CD4 count (HIV <sup>+</sup> )				
HIV <sup>-</sup>	Reference		Reference	
>500 cells/μL	1.3 (.2–9.4)	.8	1.0 (.2–4.5)	1.0
350–500 cells/μL	2.7 (.4–17.1)	.3	1.4 (.3–6.4)	.7
<350 cells/μL	3.7 (.6–23.1)	.2	1.8 (.4–7.8)	.5

# Incidence cumulative à 5 ans

## CIN $\geq 2$ CIN $\geq 3$



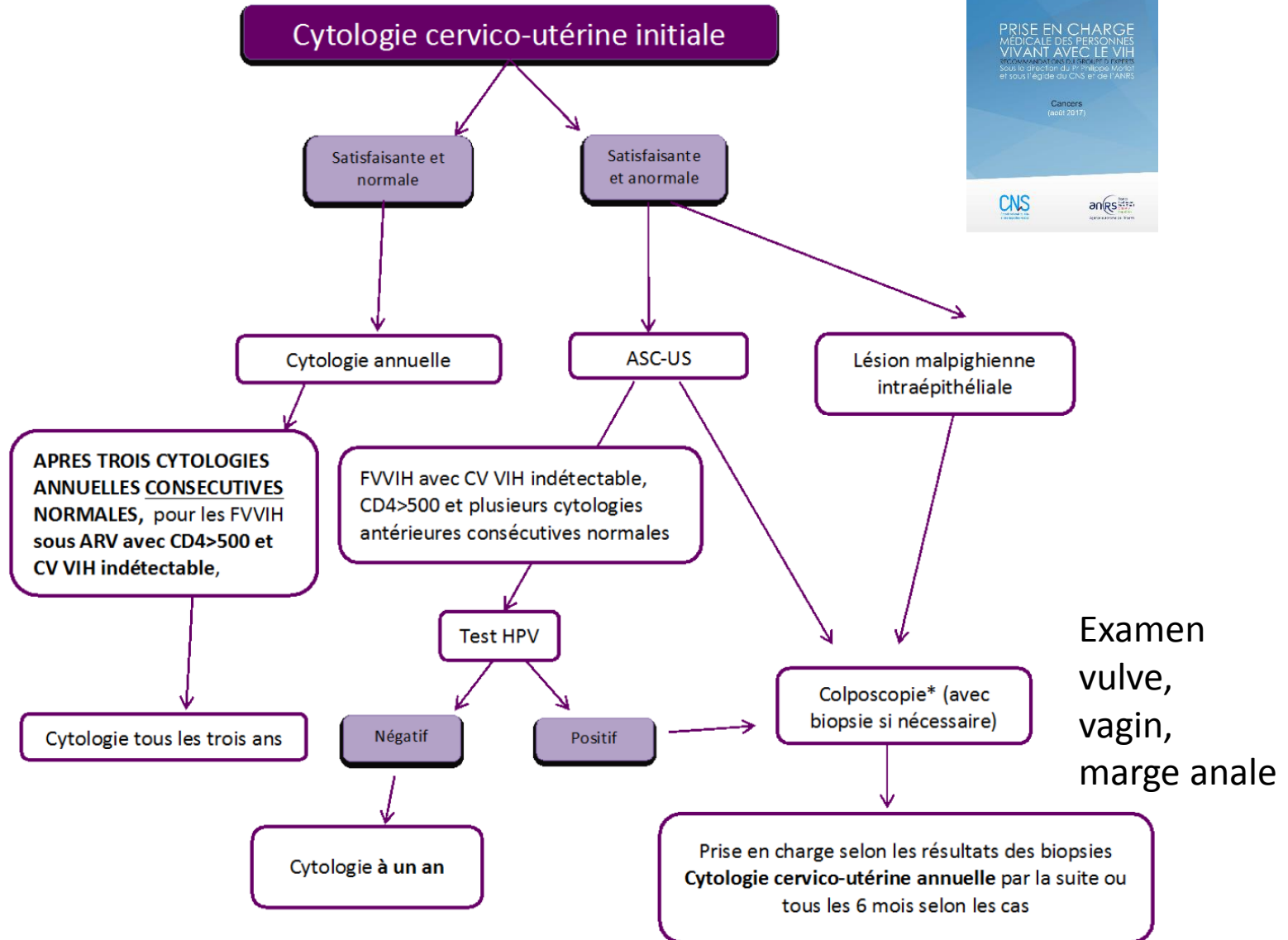
**Figure 1.** Cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or greater (CIN-2+; *A*) and grade 3 or greater (CIN-3+; *B*), among human immunodeficiency virus-infected women who at baseline had a normal Pap result with no oncogenic human papillomavirus (HPV) (blue diamonds), any oncogenic HPV (red squares), HPV type 16 (green triangles), or had a baseline Pap diagnosed as low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) (purple crosses). The cumulative risk for women with LSIL includes both prevalent and incident cases, as LSIL is an indication for immediate colposcopy, whereas for all other groups the data reflect cumulative incidence.

# Contexte

- taux de clairance HPV <<
- persistance >30 ans
- risque de progression des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade >>
- fréquence CIN 2- CIN 3 ; HPV-non 16
  
- risque de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade en l'absence d'antécédent de cytologie cervico-utérine anormale  
= id population générale
  - après 3 cytologies cervico-utérine normales à un an d'écart
  - en cas de cytologie cervico-utérine normale et d'absence d'infection par les HPV HR
  
- en cas d'antécédent de lésion malpighienne intra-épithéliale du col
  - incidence des cancers du col x 10 fois indépendamment du statut VIH

*Massad LS et al. Obstet Gynecol, 2012*  
*Keller MJ et al., JAMA, 2012*  
*Castanon A et al., PLoS Med, 2014*

**Figure 2 :** Conduite à tenir en fonction du résultat de la cytologie cervico-utérine à l'issue de l'examen initial



\*Colposcopie systématique chez les FVVIH avec un taux de CD4<200/mm<sup>3</sup>

# Lésions du col confirmées

## – Lésions de bas grade

- **cytologie + coloscopie /6 mois**
- **biopsie  $\geq$  /12 mois**

## – Lésions de haut grade

- **résection** (electorésection à l'anse ou conisation)





# Surveillance post-thérapeutique des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade

- récidives > 50 %

## ➤ contrôle à 6 mois

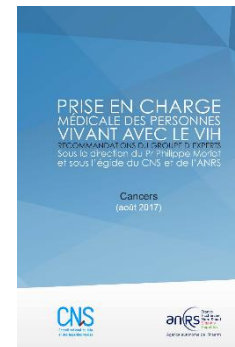
cytologie + colposcopie + biopsies dirigées ou curetage endocervical si siège endocervical

## ➤ puis / 6 à 12 mois en fonction des résultats

– si récidive ou persistance des lésions :

→ selon sévérité et situation sur le col

- conisation
- hystérectomie en cas de pathologie associée (fibromes...) ou de récidive après conisation
  - cytologies vaginales + cervicales



# Vaccination HPV



- Vaccin nonavalent
- actif contre les infections à HPV 16, 18, 6 et 11 et 31, 33, 45, 52, 58
  - permet de protéger contre l'infection persistante et les lésions associées aux HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58
    - 89 % des cancers du col utérin, 90 % des cancers de l'anus
- recommandée à toutes les filles de 11 à 14 ans
- + rattrapage proposé aux filles de 15 à 19 ans
- 3 injections : M0, M2, M6

**Femmes et VIH**  
**Suivi proctologique**

# Contexte

- portage anal d'HPV-HR : 48% (vs col 26%)\*
  - CD4 <350
  - lésion du col
- HPV-16 : 13% (vs col 5%)\*
- risque de lésion anale intra-épithéliale de haut grade
  - 13 %\*
  - x 4 en cas d'antécédent de lésion du col
  - x 16 en cas d'HPV 16
- risque de cancer épidermoïde de canal anal x 29 /population générale
  - incidence  
HSH : 131/100 000  
HH : 46/100 000  
F : 3,9 – 30/100 000
  - HPV 16, 18

# Dépistage du cancer anal



- **Méthodes**

- examen de la marge anale
- toucher anal, rectal + anoscopie simple
- toucher rectal + frottis anal sous anoscopie
  - anoscopie de haute résolution (AHR) si anomalie

- **Populations cibles**

- tout antécédent de condylomes
- tout antécédent de lésion du col
- dans l'idéal, toute PVVIH (faisabilité)

# Dépistage du cancer anal

- **Périodicité**

- bilan initial anormal normal

- $\leq 1$  an  $\leq 2$  ans

- en même temps que consultation gynéco

- Recherche systématique de symptomatologie anale

- Développement et évaluation des techniques de dépistage des lésions de haut grade par cytologie anale et AHR

## Calendrier de dépistage carcinologique chez une PVVIH

	Profil patient	Périodicité
Échographie hépatique associée à un dosage de l'alpha-fœtoprotéine	Cirrhose, quelle que soit la cause	Tous les 3 à 6 mois
	Coinfection VHB <b>et</b> ADN VHB >2000 UI/mL Coinfection VHB <b>et</b> sujet âgé de plus de 50 ans Coinfection VHB <b>et</b> sujet originaire d'Asie ou Afrique subsaharienne quel que soit l'âge ATCD familial de cancer hépatocellulaire	Tous les 6 mois
Examen proctologique (+/- cytologie anale et anoscopie haute résolution)*	HSR rapports anaux ATCD de condylomes ATCD de conisation ATCD de lésions du col	Bilan initial systématique ; périodicité du suivi individualisée
Cytologie cervico-utérine : <u>Examen annuel durant les trois premières années de suivi</u>	Si CD4 > 500/mm <sup>3</sup> <b>et</b> charge virale VIH indétectable <b>et</b> absence d'anomalie sur les 3 cytologies consécutives	Tous les 3 ans
	Si ATCD de cytologie anormale (quel que soit le grade) Si ATCD de conisation	Une fois par an
Colposcopie	Si cytologie anormale gradée LSIL ou HSIL Si HPV + au niveau du col	À la demande
	Si ATCD de conisation <b>ou</b> si CD4 <200/mm <sup>3</sup>	Une fois par an



	Profil patient	Périodicité
Recherche d'une infection à HPV au niveau du col	Si ASC-US à la cytologie cervicale <b>et</b> CD4 >500 <b>et</b> CV VIH indétectable <b>et</b> plusieurs cytologies antérieures consécutives normales	À la demande
Examen de la peau et de la muqueuse buccale	Tous les patients	Une fois par an
Recherche de mélanome	Sujets à risque ( <a href="http://www.e-cancer.fr">www.e-cancer.fr</a> )	Tous les 6 mois
Palpation des seins et mammographie	Femmes âgées de 50 à 74 ans (dès 40 ans en cas d'ATCD familial)	Tous les deux ans
Recherche de sang dans les selles (Test Immunologique)	Hommes et femmes âgés de 50 ans à 74 ans	Tous les 2 ans
Toucher rectal	Hommes âgés de 50 à 75 ans	Une fois par an
Cytologie urinaire**	Hommes et femmes Exposition professionnelle pendant un an et plus à des carcinogènes chimiques (anyline, cyclophamide)	Tous les 6 mois à partir de la 20ème année qui suit la période d'exposition

\* Pour le dépistage des lésions de haut grade précancéreuses.

\*\*\* : Vigilance en cas d'ATCD de radiothérapie pelvienne





# **Femmes et VIH**

## **Contraception**

- ½ FVVIH ont un besoin de contraception fiable et bien tolérée insuffisamment couvert (VESPA2)
- Choix
  - évolutif au cours du suivi
  - fonction de efficacité  
risques, contre-indications  
acceptabilité  
prix
- Interactions contraceptifs hormonaux/ ARV
  - Risque = diminution de l'efficacité contraceptive

# Méthodes

- **Préservatifs**
- **Contraception d'urgence**
  - Médicamenteuse
    - levonorgestrel (Norlevo<sup>®</sup> ou générique)
      - Efficacité diminuée par efavirenz, névirapine, étravirine
        - doubler la dose (2 cp 1,5 mg)
    - ulipristal (Ellaone<sup>®</sup>)
  - DIU
    - (→5 jours après le rapport sexuel)



- **Oestroprogestatifs**

- pilule, patch, anneau vaginal

- efficacité contraceptive liée ++ à activité anti-gonadotrope du progestatif

- déconseillés en cas de traitement par

- IP/r

- concentration éthynyl-oestradiol, ou modérée du progestatif associé par induction des glucuronosyl-transférases et de cytochromes P450 ou inhibition du CYP3A

- dose suffisante d'EE

- elvitegravir/cobicistat

- inhibiteur du CYP3A; concentrations d'éthinyl estradiol; concentrations de progestatifs

- efavirenz, névirapine

- taux plasmatiques de la composante progestative

- risque thrombo-embolique

- augmentation de l'ADN-VIH compartiment génital

- **Progestatifs par voie orale**

- concentrations levonorgestrel, étonorgestrel, norgestimate
  - diminuées par efavirenz (diminution de 83 %), névirapine, lopinavir/r et darunavir/r
  - non modifiées par INTI, atazanavir/r, etravirine, rilpivirine, INSTI
- augmentation de l'ADN dans les sécrétions génitales
- spotting, métrorragies

- **Implant contraceptif**
  - étonorgestrel
  - interaction enzymatique avec IP, cobicistat, efavirenz, +/- névirapine
    - risque de diminution de l'efficacité contraceptive
      - taux d'échecs x 3 sous efavirenz
- Médroxy-progestérone (Depo-provera®)
- **Dispositifs intra-utérins** (cuivre ou levonorgestrel)
  - pas d'augmentation des complications, infections
  - pas d'augmentation de l'ADN dans les sécrétions génitales
  - diminution de l'abondance et de la durée des règles ; aménorrhée
  - avantages > inconvénients
    - à privilégier en l'absence de contre-indication classique
- **Contraception définitive (stérilisation)**

**ARV****Effet des ARVs sur les associations œstroprogestatives****Recommandations**

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH  
 RECOMMANDATIONS D'USAGE DES MÉDICAMENTS  
 sous la direction de Philippe Morici  
 et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Cancers  
 (mars 2017)

CNS  
 COMMISSION NATIONALE DE SÉCURITÉ  
 DES MÉDICAMENTS

anrs  
 ASSOCIATION NATIONALE  
 POUR LE SUIVI ÉPIDÉMIOLOGIQUE  
 ET STATISTIQUE

### Inhibiteurs de protéase associés au ritonavir (RTV)

Atazanavir/ ritonavir	éthinyloestradiol AUC ↓ 19 % norgestimate AUC ↑ 85 %	Les œstroprogestatifs doivent contenir au moins 35 mcg EE
Darunavir/ ritonavir	éthinyloestradiol AUC ↓ 44 % norethindrone AUC ↓ 14 %	Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire
Lopinavir/ ritonavir	éthinyloestradiol AUC ↓ 42 % norethindrone AUC ↓ 17 %	Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire

### Inhibiteurs de protéase sans ritonavir

Atazanavir	éthinyloestradiol AUC ↑ 48 % norethindrone AUC ↑ 110 %	Les œstroprogestatifs ne doivent pas contenir plus de 30 mcg EE
------------	---	---

**ARV****Effet des ARVs sur les associations œstroprogestatives****Recommandations**

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH  
 RECOMMANDATIONS D'USAGE DES MÉDICAMENTS  
 sous la direction de Philippe Morici  
 et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Cancers  
 (mars 2017)

CNS  
 COMMISSION NATIONALE DE SÉCURITÉ  
 DES MÉDICAMENTS

anrs  
 ASSOCIATION NATIONALE  
 POUR LE SUIVI ÉPIDÉMIOLOGIQUE  
 ET STATISTIQUE EN FRANCE

### Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Efavirenz	éthinyloestradiol ↔ levonorgestrel (oral ou implant) AUC ↓ 64% et 48 % norelgestromin AUC ↓ 64 %	Diminution importante des concentrations des progestatifs Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
Névirapine	éthinyloestradiol AUC ↓ 20 % norethindrone AUC ↓ 19 %	Diminution modérée des concentrations de progestatif Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire
Etravirine	éthinyloestradiol AUC ↑ 22 % norethindrone AUC ↔	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Rilpivirine	éthinyloestradiol AUC ↑ 14 % norethindrone ↔	Pas d'ajustement de dose nécessaire



ARV

Effet des ARVs sur les  
associations œstroprogestatives

Recommandations

Inhibiteur d'intégrase

Raltégravir	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Dolutégravir	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Elvitegravir/ cobicistat	éthinyloestradiol AUC $\searrow$ 25% norgestimate $\nearrow$ 125%	Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire En l'absence d'alternative, les œstroprogestatifs doivent contenir au moins 35 mcg EE

**ARV**

**Effet des ARVs sur les associations œstroprogestatives**

**Recommandations**

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH  
RECOMMANDATIONS D'ÉLABORATION DES  
SOUS LA DIRECTION DE JEAN-MICHEL MORIS  
ET SOUS L'ÉGIDE DU CNS ET DE L'ANRS

Cancers  
(août 2017)

CNS  
COMMISSION NATIONALE DE SÉCURITÉ  
ET D'EFFICACITÉ DES PRODUITS  
PHARMACEUTIQUES

anrs  
AGENCE NATIONALE DE RECHERCHE  
ET DE SÉCURITÉ SUR LE VIH  
ET LES MALADIES LIÉES

**Inhibiteur d'entrée (anti-CCR5) et inhibiteur de fusion (enfuvirtide)**

Maraviroc  
Enfuvirtide

Pas d'effet clinique significatif

Pas d'ajustement de dosage nécessaire

**Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse**

Tous

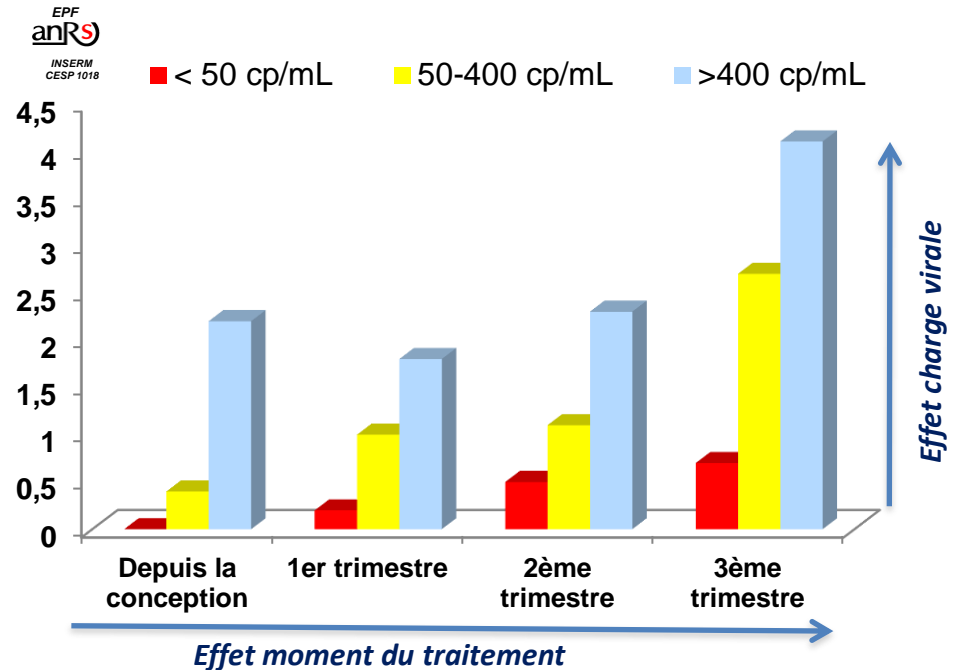
Pas d'effet clinique significatif

Pas d'ajustement de dosage nécessaire

**Femmes et VIH**  
**Adaptation des antirétroviraux aux**  
**projets de conception**  
(hors grossesse)

# Efficacité du traitement ARV

- Efficacité de la PTME liée non au type de traitement mais
  - au succès virologique
  - à sa durée



EPF 2000-2010,  
L Mandelbrot et al, CID 2015

# Toxicité potentielle des ARV

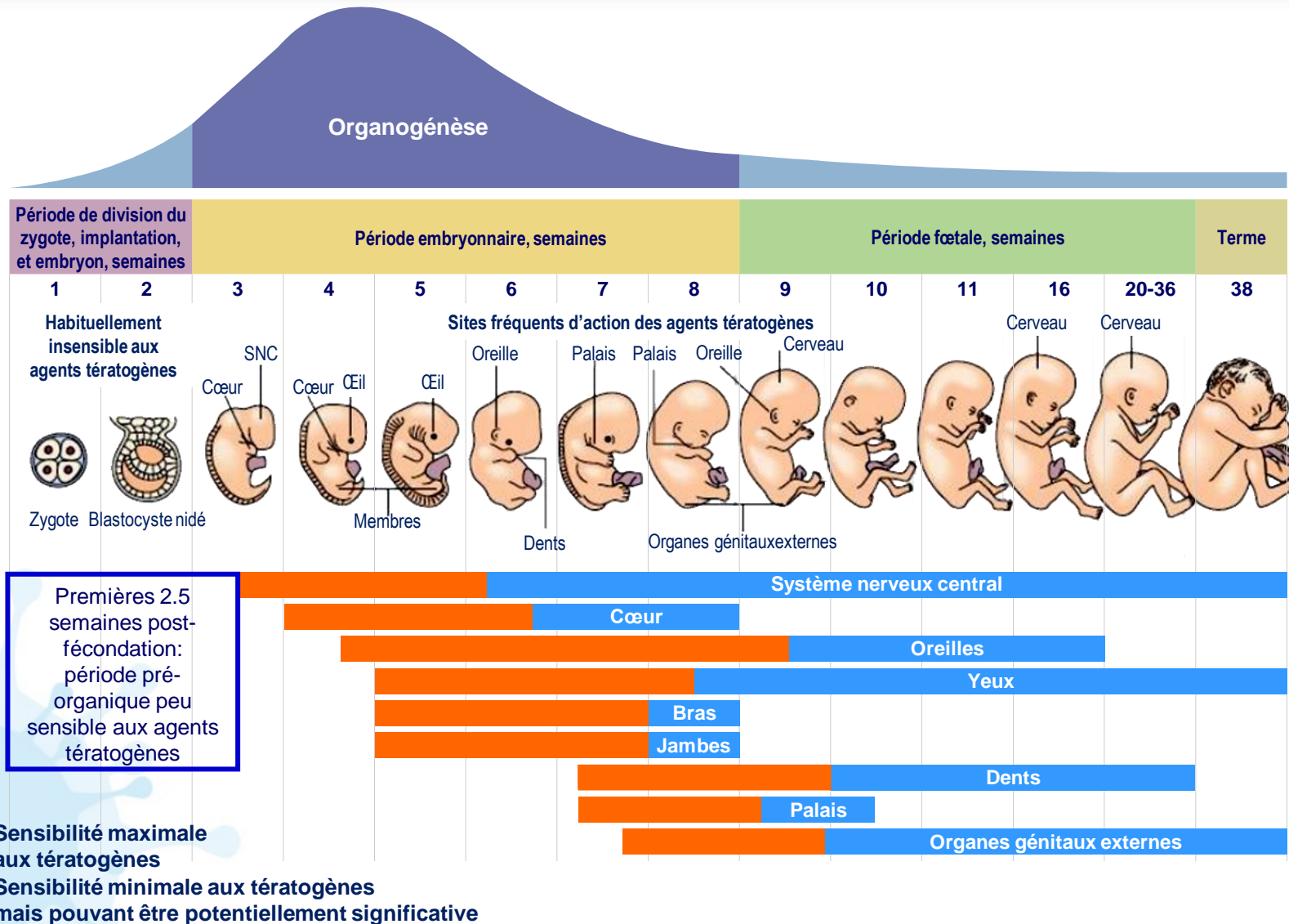
- pour la femme enceinte
  - mêmes EI qu'en dehors de la grossesse, sauf névirapine
  - incidence élevée de cytolyse hépatique (17%)
  - pas d'augmentation du risque de diabète gestationnel avec IP
- accouchements prématurés ?
- pour le fœtus
  - RCP peu informatifs
    - seul ARV avec AMM spécifique pour la femme enceinte = zidovudine
    - seul ARV avec contre-indication explicite = efavirenz
    - autres ARV déconseillés par AMM
    - pictogrammes

	<b>XXX + GROSSESSE = DANGER</b>
Ne pas utiliser chez <i>[mentionner les personnes concernées]</i> , sauf en l'absence d'alternative thérapeutique	

	<b>XXX + GROSSESSE = INTERDIT</b>
Ne pas utiliser chez <i>[mentionner les personnes concernées]</i>	

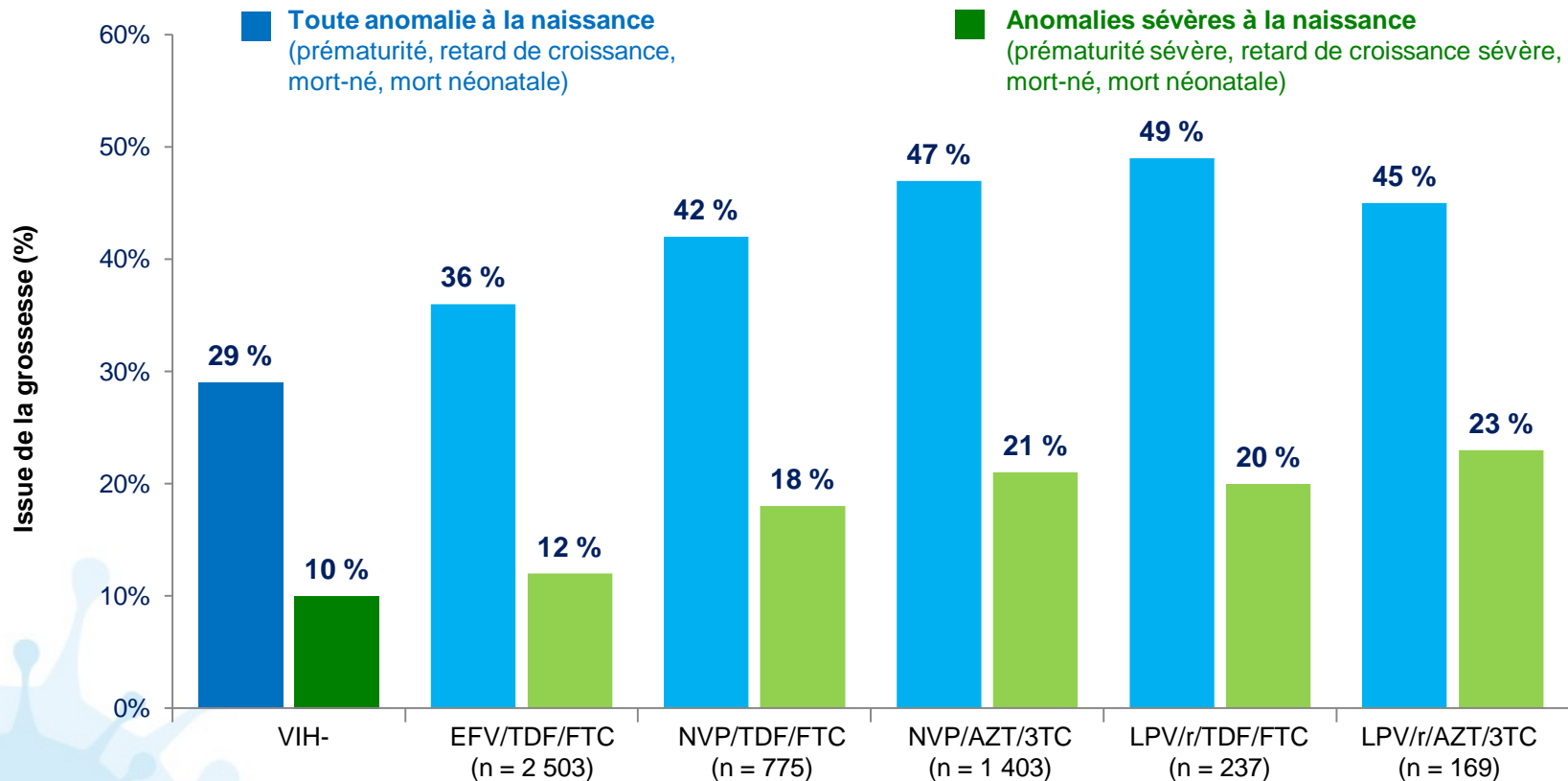
	<b>XXXXX + GROSSESSE = DANGER</b>
Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements	

# Toxicité des ARV pendant la grossesse (1)



# Toxicité des ARV pendant la grossesse (2)

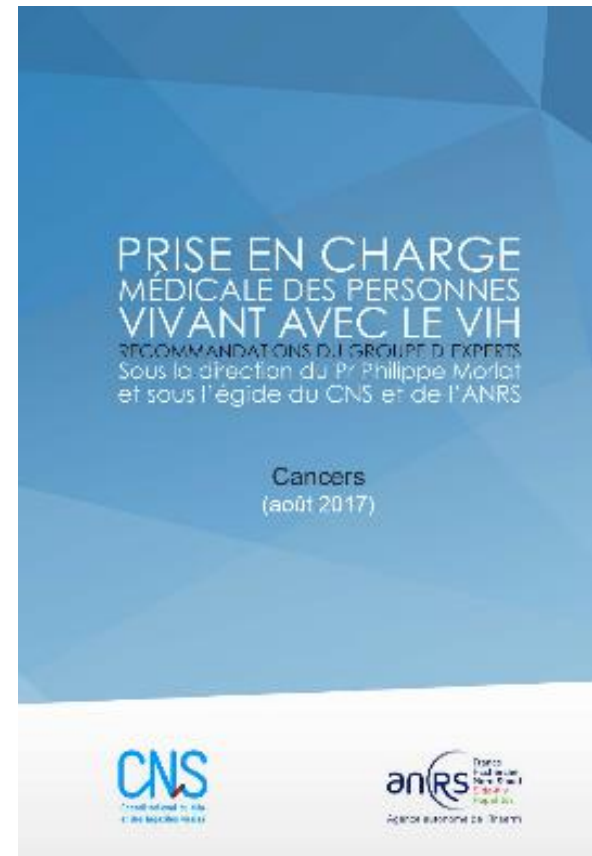
## Anomalies à la naissance en fonction du statut VIH et du TAR reçu pendant la grossesse



- Plus d'anomalies à la naissance, tout grade confondu, chez les femmes VIH+ par rapport aux femmes VIH-, et ce quelque soit le TAR
- Chez les femmes VIH+, un TAR à base d'EFV est le moins pourvoyeur d'anomalies à la naissance

# Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH

## Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)





ARV	Problèmes potentiels pendant la grossesse	Rationnel pour l'utilisation	Commentaires
<b>CHOIX PRÉFÉRÉS</b>			
<b>INTI</b>			
Lamivudine	Toxicité mitochondriale chez le NNé	Largement utilisé et étudié depuis 1997, bithérapie TME 1 %	Envisageable comme seul INTI en cas de bon contrôle virologique
Emtricitabine		Équivalent à lamivudine	
Abacavir	Hypersensibilité, typage HLA-B5701 nécessaire	Toxicité mitochondriale moindre que zidovudine, Aucune donnée inquiétante connue à ce jour dans le contexte de la grossesse	Meilleure option actuellement
Ténofovir	Toxicité osseuse, impact rénale inconnu chez le NNé. Mortalité-morbidité néonatale TDF/FTC > ZDV/LAM	Bonne tolérance chez l'adulte, toxicité mitochondriale moindre que zidovudine. Essais randomisés.	Vigilance nécessaire A utiliser en cas de co-infection VHB
Zidovudine	Toxicité mitochondriale chez le NNé  Toxicité hématologique (mère et enfant)	ARV de référence depuis 1994, ayant le plus de recul pour la prévention de la TME. Essais randomisés.	Non recommandé hors grossesse, utilisation en recul chez la femme enceinte. Perfusion à l'accouchement en cas de CV mal contrôlée.
<b>IP/r</b>	Sous-dosage possible (3 <sup>e</sup> trimestre) Intolérance digestive Hépatotoxicité		
Darunavir/r	Tolérance et toxicité peu connues pendant grossesse Manque de données au 1 <sup>er</sup> trimestre	Puissance d'action et tolérance hors de la grossesse  Données observationnelles chez la femme enceinte	Posologie conseillée en 2 prises/j (600/100 mg x 2/j) au 3 <sup>ème</sup> trimestre Monothérapie en cas de contrôle virologique: essai ANRS 168 en cours

ARV	Problèmes potentiels pendant la grossesse	Rationnel pour l'utilisation	Commentaires
<b>ALTERNATIVES</b>			
<b>IP/r</b>			
Atazanavir/r	Hyperbilirubinémie chez le fœtus et le NNé	Études prospectives pendant grossesse, PK avec ritonavir peu modifiée	Ne pas prescrire sans ritonavir
Lopinavir/r		Études prospectives nombreuses	Posologie en 2 prises/j
<b>INNTI</b>			
Efavirenz	Tératogénicité animale Quelques cas de malformations chez l'enfant	Essai clinique randomisé,	Contre-indiqué au 1 <sup>er</sup> trimestre Utilisation possible après l'organogenèse (12 SA)
	Risques neuropsychiques	Recommandé par l'OMS	
Névirapine	Réactions cutanées, hépatotoxicité	Large expérience mondiale, nombreux essais.	Pas d'initiation en cours de grossesse si CD4>250, Prophylaxie d'urgence à l'accouchement, Grade A
	Risque de résistance : problème diminué par poursuite d'un traitement ARV	Possibilité de prescription en monoprise, avec INTI	
<b>Anti-intégrase INI</b>			
Raltégravir	Données croissantes, études en cours chez la femme enceinte Etude Ralfe	Action virologique rapide Recommandé aux USA	Intérêt en cas de prise en charge tardive, et/ou de virus résistant Moléc de choix en cas d'échappement thérap Peu de données au 1 <sup>e</sup> trimestre
<b>Inhibiteur de fusion</b>			
Enfuvirtide	Voie injectable sous-cutanée	Pas de passage placentaire : pas de risque pour le fœtus	Intérêt dans quelques cas particuliers en cas de prise en charge tardive et/ou de virus résistant
		Peu de toxicité pour la femme	
		Action virologique rapide	

ARV	Problèmes potentiels pendant la grossesse	Rationnel pour l'utilisation	Commentaires
<b>DONNÉES INSUFFISANTES : N'UTILISER QUE DANS DES SITUATIONS PARTICULIÈRES</b>			
Signaler au service de pharmacovigilance - <i>Remplacer la molécule si possible</i>			
Cobicistat	Passage et accumulation placentaire (non publié)		Forte interaction avec CYP3 Non recommandé
<b>INTI</b>			
Ténofovir AF	Risques potentiels cf TDF Association avec le cobicistat		Aucune donnée
<b>INNTI</b>			
Etravirine			Aucune donnée
Rilpivirine		Bonne tolérance chez l'adulte	Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances
<b>Anti-intégrase INI</b>			
Dolutégravir	Passage placentaire	Action virologique rapide	Peu de données (attente de publications) A éviter dans l'état actuel des connaissances
Elvitégravir	Associé avec cobicistat	Action virologique rapide	Non recommandé
<b>Inhibiteur de CCR5</b>			
Maraviroc			Aucune donnée

ARV	Problèmes potentiels pendant la grossesse	Rationnel pour l'utilisation	Commentaires
-----	---	------------------------------	--------------

**DONNÉES INSUFFISANTES : N'UTILISER QUE DANS DES SITUATIONS PARTICULIÈRES**

Signaler au service de pharmacovigilance - *Remplacer la molécule si possible*

Cobicistat	Passage et accumulation placentaire (non publié)		Forte interaction avec CYP3 Non recommandé
------------	--	--	---

**INTI**

Ténofovir AF	Risques potentiels cf TDF Association avec le cobicistat
--------------	---

**INNTI**

Etravirine	
Rilpivirine	

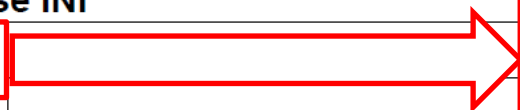
**Anti-intégrase INI**

Dolutégravir	
Elvitégravir	Associé avec cobicistat

**Inhibiteur de CCR5**

Maraviroc	
-----------	--

- ne pas prescrire le dolutégravir chez une femme envisageant une grossesse
- rechercher systématiquement une grossesse avant d'initier un traitement par dolutégravir chez une femme en âge de procréer
- prescrire une contraception chez les femmes en âge de procréer recevant du dolutégravir
- remplacer rapidement le dolutégravir par un autre antiretroviral chez toute femme traitée par dolutégravir au premier trimestre de la grossesse, dans la mesure des possibilités d'alternatives thérapeutiques appropriées pour la patiente.





The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

September 6, 2018

N Engl J Med 2018; 379:979-981

DOI: 10.1056/NEJMc1807653

CORRESPONDENCE

# Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception

[Zash R](#)<sup>1</sup>, [Makhema J](#)<sup>2</sup>, [Shapiro RL](#)<sup>3</sup>.

[Lancet Glob Health](#). Author manuscript; available in PMC 2018 Aug 2.

Published in final edited form as:

[Lancet Glob Health](#). 2018 Jul; 6(7): e804–e810.

Published online 2018 Jun 4. doi: [10.1016/S2214-109X\(18\)30218-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30218-3)

PMCID: PMC6071315

NIHMSID: NIHMS975563

PMID: [29880310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29880310/)

## Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study

[Rebecca Zash](#), MD, [Denise L Jacobson](#), PhD, [Modiegi Diseko](#), BA, [Gloria Mayondi](#), BSc, [Mompoti Mmalane](#), MD, [Prof. Max Essex](#), PhD, [Tendani Gaolethe](#), MD, [Chipo Petlo](#), BA, [Shahin Lockman](#), MD, [Lewis B Holmes](#), MD, [Joseph Makhema](#), MBBS, and [Roger L Shapiro](#), MD

ARV	Problèmes potentiels pendant la grossesse	Rationnel pour l'utilisation	Commentaires
<b>DONNÉES INSUFFISANTES : N'UTILISER QUE DANS DES SITUATIONS PARTICULIÈRES</b>			
<b>Trithérapie en comprimé unique</b>			
Eviplera®	Rilpivirine non étudiée chez la femme enceinte Vigilance pour ténofovir	Bonne tolérance Traitement	Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances
Atripla®	Tératogénicité animale et cas de malformations chez l'enfant	Essai clinique randomisé,	Contre-indiqué en France au 1 <sup>er</sup> trimestre Utilisation possible après l'organogenèse (12 SA)
	Risques neuropsychiques Vigilance pour ténofovir	Recommandé par l'OMS	
Stribild®	Intéraction CYP3 cobicistat, passage placentaire Pas d'études sur elvitégravir Vigilance pour ténofovir		Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances
Genvoya®	Cf Stribild® Aucune donnée sur TAF		Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances
Triumeq®	Dolutégravir non étudié chez la femme enceinte		Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances

# Etude Tsepamo : anomalies de fermeture du tube neural et exposition au DTG au moment de la conception (1)

- Etude démarrée en 2014 au Botswana, auprès des femmes enceintes VIH+ et VIH- dans 8 des plus grandes maternités du pays, représentant plus de 45 % des naissances totales au Botswana
- Deux objectifs principaux :
  - décrire les anomalies à la naissance chez les nouveau-nés en fonction du statut sérologique de la mère, et si la mère est VIH+, en fonction de la composition du TAR qu'elle a reçu
  - rechercher un éventuel sur-risque d'anomalie de fermeture du tube neural chez les nouveau-nés de mère VIH+ exposée à l'EFV au moment de la conception
- Sages-femmes formées au repérage et au diagnostic des anomalies, photo de l'anomalie prise par la sage-femme et envoyée à des experts généticiens sans révéler le groupe de la mère (VIH+ ou VIH-) ni l'exposition ou pas à l'EFV lors de la conception
- En 2016, les recommandations nationales ont préconisé un TAR à base de DTG en première ligne pour tous les adultes VIH+, y compris les femmes enceintes

# Etude Tsepamo : anomalies de fermeture du tube neural et exposition au DTG au moment de la conception (2)

- Premiers résultats
  - 1729 pregnant women who initiated dolutegravir-based ART
  - 4593 who initiated efavirenz-based ART
    - similar risk of any adverse birth outcome (33.2% vs 35.0%; aRR 0.95, 95% CI 0.88-1.03),
    - similar risk of any severe birth outcome (10.7% vs 11.3%; 0.94, 0.81-1.11)
    - no significant differences in the individual outcomes of stillbirth, neonatal death, preterm birth, very preterm birth, SGA, or very SGA
    - pas de sur-risque d'anomalies dans le sous-groupe de 280 femmes ayant démarré le DTG pendant le 1<sup>er</sup> trimestre

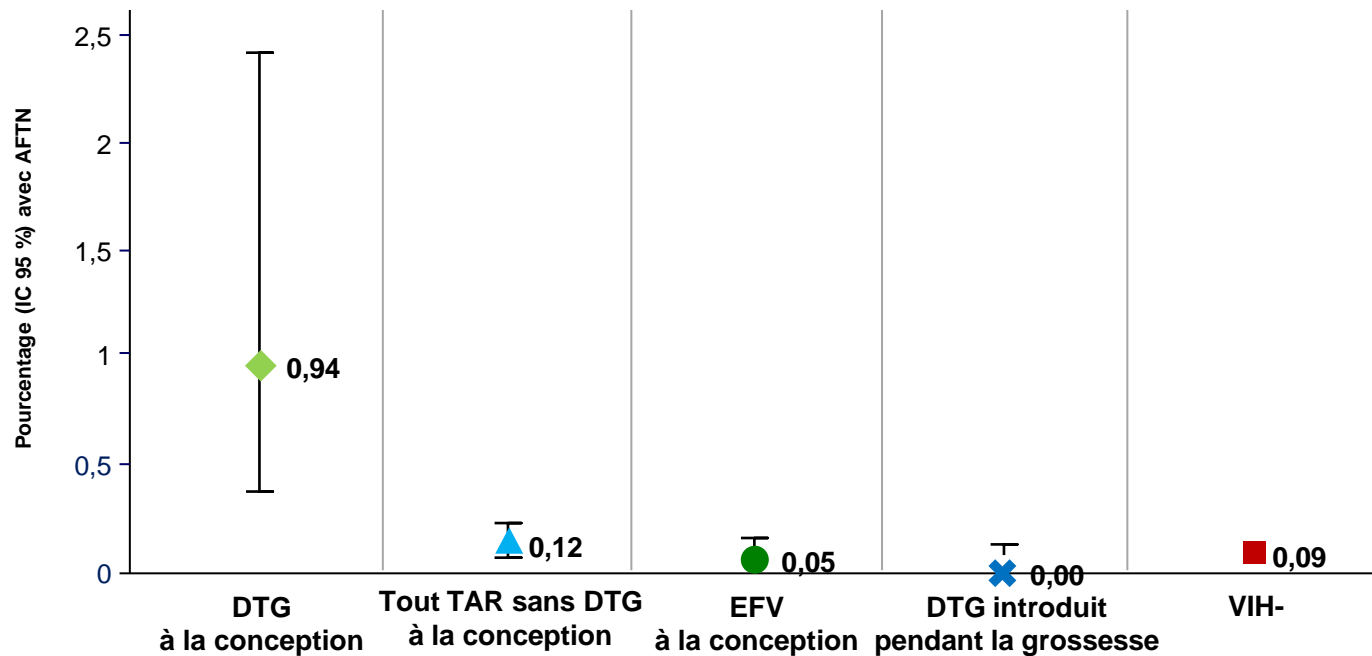


# Etude Tsepamo : anomalies de fermeture du tube neural et exposition au DTG au moment de la conception (2)

- Demande de l'OMS, en Mai 2018, d'examiner le sous-groupe des femmes VIH+ qui étaient déjà sous DTG avant la conception:
  - plus d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) que théoriquement attendu
  - Mise en place d'une analyse non prévue afin de comparer le risque d'AFTN chez les femmes qui étaient déjà sous DTG ou sous une autre association ARV avant la conception au 1<sup>er</sup> Mai 2018
- 86 AFTN parmi 88 755 naissances, soit 0,10 % (IC95 % : 0,08 – 0,12) dont :
  - 42 méningocèles/myéломéningocèles
  - 30 anencéphalies
  - 13 encéphalocèles
  - une iniencephalie

# Etude Tsepamo : anomalies de fermeture du tube neural et exposition au DTG au moment de la conception (3)

## Risque d'anomalie de fermeture du tube neural en fonction de l'exposition aux ARV au moment de la conception



AFTNs/ exposition	4/426	14/11300	3/5787	0/2812	61/66057
% avec AFTN (IC 95 %)	0,94 % (0,37 ; 2,4)	0,12 % (0,07 ; 0,21)	0,05 % (0,02 ; 0,15)	0,00 % (0,00 ; 0,13)	0,09 % (0,07 ; 0,12)
Différence de prévalence (IC 95 %)	ref	-0,82 % (-0,24 ; -2,3)	-0,89 % (-0,31 ; -2,3)	-0,94 % (-0,35 ; -2,4)	-0,85 % (-0,27 ; -2,3)

# Etude Tsepamo : anomalies de fermeture du tube neural et exposition au DTG au moment de la conception (4)

- Du 1<sup>er</sup> Mai au 15 juillet 2018, deux nouvelles AFTN ont été diagnostiquées
  - une chez un nouveau-né exposé au DTG au 1<sup>er</sup> trimestre (DTG introduit à 8SA)
  - une chez un nouveau-né de mère VIH-
- La prévalence mise à jour des AFTN chez les nouveau-nés exposés au DTG au moment de la conception est à présent de 4/596 soit 0,67%, avec un IC95% (0,26 – 1,7) qui reste sans croisement avec les autres IC 95% d'exposition à d'autres ARV
- Prochaine analyse prévue au 31 Mars 2019, avec une projection de 1226 naissances ayant été exposées au DTG au moment de la conception

Si zéro AFTN supplémentaire, la borne inférieure de l'IC95% va croiser la borne supérieure du risque pour l'exposition à d'autres ARV à la conception (0,21%), à l'EFV à la conception (0,15%) et pour les femmes VIH- (0,13%)

Si une seule nouvelle AFTD supplémentaire, la borne inférieure de l'IC95% va croiser la borne supérieure du risque pour l'exposition à d'autres ARV à la conception (0,21%)

Nombre total d'AFTN	Prévalence	IC 95 %
4 sur 1226	0,33%	0,13%-0,84%
5 sur 1226	0,41%	0,18%-0,95%
6 sur 1226	0,49%	0,22%-1,1%
7 sur 1226	0,57%	0,28%-1,2%
8 sur 1226	0,65%	0,33%-1,3%
9 sur 1226	0,73%	0,38%-1,4%
10 sur 1226	0,82%	0,45%-1,5%

- Merci de votre attention