

Le Journal Club de ICAP est destiné au personnel et aux collaborateurs d'ICAP. Son but est de leur faire part des dernières publications scientifiques en fournissant un résumé succinct et une analyse critique des études importantes et en discutant des implications de la recherche sur le travail clinique

## Article

Zash R, Jacobson DL, Diseko M, et al., « **Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: An observational study** », *Lancet Glob Health*, 2018, 6: e804–10 [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30218-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30218-3)

## Synthèse de l'étude

Le présent article présente les résultats de l'étude d'observation nommée Tsepamo, qui utilise des données de surveillance pour comparer les problèmes survenus à l'accouchement des femmes mises sous un TAR (traitement antirétroviral) à base de dolutégravir et de celles mises sous un TAR à base d'éfavirenz au cours de leur grossesse au Botswana.

## Contexte de l'étude

- L'étude est menée dans huit maternités du Botswana prenant en charge environ 45 % des naissances dans tout le pays. Deux d'entre elles sont des centres d'orientation tertiaires. Les six autres sont des hôpitaux de soins primaires ou régionaux.
- Jusqu'en mai 2016, les directives nationales du Botswana relatives au traitement du VIH recommandaient un TAR à base d'éfavirenz (éfavirenz-ténofovir-emtricitabine) chez les adultes dont la numération des CD4 est  $\leq 350$  cellules/microlitre et chez toutes les femmes enceintes, indépendamment de la numération de leurs CD4. Aujourd'hui, elles ont été modifiées et recommandent un TAR à base de dolutégravir (dolutégravir-ténofovir-emtricitabine) chez tous les adultes, y compris les femmes enceintes.

## Méthodes

- Les données proviennent de registres obstétricaux pour toutes les femmes qui ont accouché d'un enfant en bonne santé ou mort-né à 24 semaines d'âge gestationnel ou plus.
- Les analyses comprennent les grossesses monofœtales des femmes mises sous un TAR à base de dolutégravir au cours de leur grossesse qui ont accouché entre novembre 2016 et septembre 2017 et des femmes mises sous un TAR à base d'éfavirenz au cours de leur grossesse qui ont accouché entre août 2014 et août 2016.
- Les accouchements des femmes qui ont changé de TAR ou l'ont arrêté pendant leur grossesse ne sont pas pris en compte dans le cadre des analyses menées.
- Les données résumées comprennent des informations démographiques sur les mères, leurs antécédents médicaux, les résultats des tests régulièrement effectués en laboratoire au cours de la grossesse, les diagnostics posés, les médicaments prescrits pendant la grossesse et les informations sur la naissance des bébés, y compris l'âge gestationnel estimé. En ce qui

concerne les femmes vivant avec le VIH pendant leur grossesse, des informations ont été recueillies sur le diagnostic du VIH, la numération des CD4 et l'utilisation des antirétroviraux.

- Les principaux résultats sont une combinaison des critères d'évaluation de 1) toute issue défavorable (naissance d'un enfant mort-né, accouchement prématuré, petite taille pour l'âge gestationnel ou décès néonatal) et de 2) toute issue défavorable grave (naissance d'un enfant mort-né, accouchement très prématuré, très petite taille pour l'âge gestationnel ou décès néonatal).
  - L'accouchement prématuré survient à moins de 37 semaines de gestation, et l'accouchement très prématuré survient à moins de 32 semaines de gestation.
  - La petite taille pour l'âge gestationnel est inférieure au dixième percentile, et la très petite taille pour l'âge gestationnel est inférieure au troisième percentile du poids de naissance.
- Les critères d'évaluation secondaires sont les issues individuelles des grossesses, comme les naissances d'enfants mort-nés, les accouchements prématurés et très prématurés, la petite taille ou très petite taille pour l'âge gestationnel, les décès néonataux et les importantes anomalies congénitales.
- Les risques pour chaque accouchement sont comparés au TAR mis en route, ajustés selon l'âge de la mère, l'âge de la grossesse et du niveau d'éducation.
- Des analyses secondaires comparent les risques d'issues défavorables entre les femmes séropositives et séronégatives au VIH. En outre, elles évaluent les éventuels changements temporels lors d'issues défavorables des grossesses des femmes séronégatives au VIH qui ont accouché pendant les deux périodes d'exposition au TAR.

#### Population étudiée

- Entre les mois d'août 2014 et août 2016, 11 708 femmes vivant avec le VIH ont eu des grossesses monofœtales, dont 4 593 (39 %) ont commencé un TAR à base d'éfavirenz après la conception. Entre les mois de novembre 2016 et septembre 2017, 5 418 femmes vivant avec le VIH ont eu des grossesses monofœtales, dont 1 729 (32 %) ont commencé un TAR à base de dolutégravir après la conception.
- Au cours de ces deux périodes, 51 167 femmes séronégatives au VIH ont accouché suite à leur grossesse monofœtale.
- Les femmes mises sous un TAR à base de dolutégravir ou d'éfavirenz présentaient les mêmes critères en termes d'âge, de parité, d'indicateurs socioéconomiques, de début des soins prénatals, de numération des CD4 et de lieu d'accouchement.
- Le traitement a été mis en route à un âge gestationnel plus précoce chez les femmes prenant un TAR à base de dolutégravir (19 semaines en moyenne, interquartile [IQR] de 14 à 25), par rapport aux femmes prenant un TAR à base d'éfavirenz (21 semaines en moyenne, interquartile [IQR] de 16 à 27).
- Les femmes séronégatives au VIH étaient plus susceptibles d'être plus jeunes et primipares mais aussi d'avoir un plus haut niveau d'éducation que les femmes séropositives au VIH.

#### Principaux résultats

- Parmi toutes les femmes vivant avec le VIH, 34,5 % (n = 2 180) des grossesses ont eu une issue défavorable et 11,1 % (n = 704) une issue défavorable grave.
- Le risque de toute issue défavorable de la grossesse des femmes mises sous un TAR à base de dolutégravir par rapport à celles mises sous un TAR à base d'éfavirenz était similaire

(33,2 % contre 35 %, risque relatif ajusté de 0,95 et intervalle de confiance de 95 % allant de 0,88 à 1,03).

- Le risque de toute issue défavorable grave de la grossesse était également similaire chez les femmes mises sous un TAR à base de dolutégravir par rapport à celles mises sous un TAR à base d'éfavirenz (10,7 % contre 11,3 %, risque relatif ajusté de 0,94 et intervalle de confiance de 95 % allant de 0,81 à 1,11).
- Parmi toutes les femmes séronégatives au VIH, 28,9 % (n = 14 766) des grossesses ont eu une issue défavorable et 9,9 % (n = 5 085) une issue défavorable grave.
- Par rapport aux femmes séronégatives au VIH, les femmes séropositives au VIH mises sous un TAR à base soit de dolutégravir, soit d'éfavirenz présentent un risque bien plus élevé d'issue défavorable (risque relatif ajusté de 1,23 et intervalle de confiance de 95 % allant de 1,18 à 1,28) et d'issue défavorable grave de leur grossesse (risque relatif ajusté de 1,16 et intervalle de confiance de 95 % allant de 1,07 à 1,25).

### Résultats secondaires

- Il n'existe aucune différence entre les risques de naissance prématurée et très prématurée, de petite taille et très petite taille pour l'âge gestationnel, de naissance d'enfant mort-né ou de décès néonatal entre les femmes mises sous un TAR à base de dolutégravir et celles mises sous un TAR à base d'éfavirenz.
- Parmi les 675 femmes ayant été exposées à un TAR au cours du premier trimestre (280 à un TAR à base de dolutégravir et 395 à un TAR à base d'éfavirenz), une importante anomalie congénitale est survenue (dysplasie squelettique) chez un nourrisson exposé à l'éfavirenz.
- Par rapport aux femmes séronégatives au VIH, les femmes séropositives au VIH mises sous un TAR à base soit de dolutégravir, soit d'éfavirenz présentent un risque bien plus élevé d'accoucher prématurément (risque relatif ajusté de 1,18 et intervalle de confiance de 95 % allant de 1,12 à 1,25), d'une petite taille pour l'âge gestationnel (risque relatif ajusté de 1,30 et intervalle de confiance de 95 % allant de 1,23 à 1,38) et d'une très petite taille pour l'âge gestationnel (risque relatif ajusté de 1,28 et intervalle de confiance de 95 % allant de 1,16 à 1,42).
- Aucune différence importante n'est identifiée en matière de risque de naissance très prématurée, de naissance d'enfant mort-né ou de décès néonatal entre les femmes séronégatives au VIH et les femmes séropositives au VIH mises sous un TAR à base soit de dolutégravir, soit d'éfavirenz au cours de leur grossesse.

### **Analyse critique**

Cette vaste étude d'observation menée au Botswana n'a montré aucune différence importante en matière d'issue défavorable de la grossesse des femmes mises sous un TAR à base de dolutégravir au cours de leur grossesse par rapport aux femmes mises sous un TAR à base d'éfavirenz au cours de leur grossesse. Toutefois, comparés aux femmes séronégatives au VIH, ces deux groupes de femmes mises sous TAR au cours de leur grossesse présentant un risque accru d'issue défavorable de leur grossesse, en particulier de naissance prématurée et de faibles poids de naissance.

Les points suivants doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de cette étude :

- Étant donné qu'il s'agit d'une étude d'observation, les résultats peuvent être biaisés par une certaine confusion non évaluée. Toutefois, l'issue de la grossesse ne change pas entre les deux périodes d'exposition au TAR chez les femmes séronégatives au VIH, ce qui suggère une absence de changements au niveau de la population et l'absence de différences en cas de constatation dans le temps susceptible d'influer sur les résultats.
- Les risques accrus de faible poids de naissance et d'accouchement prématuré lors de l'utilisation d'un TAR pendant la grossesse ont déjà été observés. Certaines études ont indiqué un risque accru d'accouchement prématuré lorsque la femme prend un traitement à base d'inhibiteurs de la protéase.<sup>1</sup> Même si les raisons de ces résultats n'ont jamais été expliqués clairement, les avantages du TAR pendant la grossesse sont considérés comme plus importants que les risques.
- Cette étude n'a pas évalué les résultats liés à la prévention de la transmission mère-enfant, à la perte de grossesse précoce ou à toute issue pédiatrique de la grossesse. Par ailleurs, l'évaluation des malformations congénitales s'est limitée aux observations lors de l'examen physique à la naissance.
- En règle générale, le dolutégravir est mieux toléré que l'éfavirenz. Cependant, les femmes qui ont changé de TAR ou l'ont arrêté pendant leur grossesse ne sont pas prises en compte dans le cadre de cette étude. Ainsi, tout avantage éventuel du dolutégravir en matière de tolérance n'a pas pu être enregistré par cette analyse.
- Des données récentes provenant de l'étude Tsepamo ont soulevé des problèmes concernant la sécurité de l'utilisation du dolutégravir lors de la conception.<sup>2</sup> Les résultats présentés dans cet article suggèrent, en effet, que les traitements à base de dolutégravir administrés pendant la grossesse sont aussi sûrs que les traitements à base d'éfavirenz recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)<sup>3</sup> et qu'aucune anomalie congénitale importante n'a été identifiée chez les nourrissons dont la mère a été mise sous un TAR à base de dolutégravir *après* la conception.

## Implications

Cet article présente les résultats d'une vaste étude d'observation et de surveillance des naissances au Botswana indiquant qu'un TAR à base de dolutégravir est aussi sûr qu'un TAR à base d'éfavirenz lorsqu'il est démarré au cours de la grossesse. Le TAR à base de dolutégravir est un schéma thérapeutique de première intention privilégié pour traiter le VIH chez les adultes en raison de son efficacité, de sa tolérance et du faible niveau de résistance acquise qu'il présente. Auparavant, il existait peu de données sur la sécurité pendant la grossesse. Ainsi, l'OMS ne recommandait pas le TAR à base de dolutégravir comme schéma thérapeutique de première intention pendant la grossesse.<sup>3</sup> Fait important, la même étude a récemment identifié un signal suggérant une éventuelle augmentation des malformations congénitales du tube neural chez les nourrissons dont la mère prenait du dolutégravir lors de la conception. Des données supplémentaires permettront de prendre des décisions plus éclairées au sujet de l'utilisation du dolutégravir chez les femmes en âge de procréer. Or, en attendant, ces résultats

suggèrent que les femmes enceintes et mises sous un TAR à base de dolutégravir n'ont pas besoin de changer de schéma thérapeutique.

*Ce synopsis d'article a été rédigé par Cassia Wells. Partagez vos réflexions sur cet article ou suggérez un article pour le Journal Club en lui envoyant un email à l'adresse suivante [caw2208@columbia.edu](mailto:caw2208@columbia.edu).*

## Références

- 1) Saleska J.L., Turner A.N., Maierhofer C., Clark J. et Kwiek J.J., « Use of antiretroviral therapy during pregnancy and adverse birth outcomes among women living with HIV-1 in low and middle-income countries: A systematic review », *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 2018, article publié en ligne avant impression
- 2) Organisation mondiale de la Santé, « Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception », 18 mai 2018, disponible à l'adresse suivante : [http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement\\_on\\_DTG\\_18May\\_2018\\_final.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018_final.pdf?ua=1)
- 3) Organisation mondiale de la Santé, Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH : recommandations pour une approche de santé publique, Genève, Suisse, OMS, 2016