

Note d'information interne

Questions et réponses concernant l'utilisation du dolutegravir (DTG) chez les femmes en âge de procréer

21 mai 2018

Ce document est destiné à aider le personnel de l'OMS dans ses discussions sur la question avec les directeurs de programmes nationaux et les partenaires à la suite de la déclaration publiée par l'OMS sur son site Web le 18 mai 2018, qui est disponible à l'adresse suivante

[http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement on DTG 18May 2018final.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf?ua=1).

1. Quelles sont les nouvelles constatations ?

Une analyse préliminaire d'une étude d'observation indépendante menée au Botswana a identifié un problème de sécurité potentiel lié au dolutegravir (DTG), un médicament antirétroviral (ARV) couramment utilisé contre le VIH. Les résultats préliminaires ont relevé 4 cas d'anomalies du tube neural (ATN) chez 426 femmes qui sont tombées enceintes alors qu'elles prenaient du DTG. Ce taux de 0,9 % est à comparer au taux de 0,05 % observé chez les femmes traitées avec des ARV à base d'EFV et de 0,09 % chez les femmes séronégatives. Ces résultats sont statistiquement significatifs. Cependant, étant donné qu'il s'agit d'une analyse intermédiaire d'une étude d'observation portant sur un seul pays, ces résultats devront être suivis d'une analyse complète ainsi que par d'autres études.

Le fabricant, les autorités réglementaires et l'OMS prennent ce risque potentiel au sérieux. L'OMS travaille avec toutes les parties prenantes pour recueillir des informations sur les femmes qui sont tombées enceintes alors qu'elles prenaient du DTG dans le monde entier afin de déterminer si ce risque est confirmé.

2. Compte tenu de ces observations, que conseille l'OMS ?

En attendant d'avoir plus de données probantes, l'OMS conseille que :

- les femmes qui prennent déjà du DTG n'interrompent pas leur traitement antirétroviral et devraient s'adresser à leur soignant pour obtenir des conseils supplémentaires. (Remarque : la même étude d'observation n'a trouvé aucune anomalie du tube neural chez les femmes qui avaient entamé le traitement au DTG après la conception.

- Les femmes qui envisagent de tomber enceintes (ou qui n'utilisent pas de moyen de contraception systématique) devraient éviter d'utiliser le DTG.
- Le traitement aux ARV pour les femmes et les adolescentes en âge de procréer, y compris celles qui sont enceintes, doit être basé sur des médicaments pour lesquels on dispose de données suffisantes sur leur efficacité et leur innocuité ; un traitement à base d'éfavirenz (EFV) est un traitement de première intention sûr et efficace.
- Si d'autres ARV de première ligne ne peuvent pas être utilisés chez les femmes et les adolescentes en âge de procréer, par exemple en raison d'une résistance aux EFV, le recours au DTG peut être envisagé dans les cas où il est possible de garantir l'usage systématique de la contraception. Les femmes qui prennent du DTG devraient être pleinement informées du risque potentiel de contraction de anomalie du tube neural (ATN) afin qu'elles puissent prendre la décision en consultation avec leur soignant.
- Les programmes devraient continuer à renforcer la pharmacovigilance, notamment la surveillance de l'issue des grossesses.

3. Quels sont les avantages du DTG pour le traitement du VIH ?

Le dolutegravir (DTG) est reconnu pour son efficacité, sa tolérance et pour la barrière génétique importante qu'il offre contre la résistance. C'est un traitement efficace de première et éventuellement de deuxième ligne contre le VIH. Il est maintenant disponible sous forme de combinaison à dose fixe de ténofovir (TDF) + lamivudine (3TC) + dolutegravir (DTG), connu sous le nom de TLD.

4. Qu'est-ce qu'une anomalie du tube neural ?

Le tube neural est la base de la moelle épinière, du cerveau, de l'os et des tissus qui l'entourent. Les anomalies du tube neural se produisent lorsque le tube neural ne se ferme pas complètement ; cette formation a lieu entre 0 et 28 jours après la conception, c'est-à-dire avant que la plupart des femmes n'aient reçu la confirmation qu'elles sont enceintes. Les anomalies du tube neural peuvent être liées à une carence en folate, à d'autres médicaments ou à des antécédents familiaux. L'OMS recommande aux femmes de prendre quotidiennement des suppléments d'acide folique avant la conception et pendant la grossesse pour aider à prévenir les anomalies du tube neural, mais il n'est pas tout à fait certain que la prise d'acide folique pendant la prise de DTG réduit le risque d'anomalies du tube neural.

5. Quand l'OMS publie-t-elle des déclarations sur l'innocuité et pourquoi une déclaration a-t-elle été publiée dans ce cas ?

L'OMS émet des alertes sur la qualité et l'innocuité des produits lorsqu'elle reçoit des signalements de produits soupçonnés d'être de qualité inférieure et falsifiés, lorsque de nouveaux signaux importants liés à l'innocuité des produits sont constatés ou lorsque

des produits sont retirés du marché. Ces alertes sont généralement émises en collaboration et en consultation avec les autorités réglementaires, le cas échéant. Toutes les alertes sont affichées sur cette page :

<http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/en/>

Dans ce cas, l'alerte a été émise en raison du signal potentiel sur l'innocuité des produits de santé et de l'importance de l'information pour la santé publique. Le fabricant enverra également un « avis aux médecins » pour alerter ces médecins du monde entier à ce sujet.

6. Des observations similaires ont-elles été faites dans d'autres pays ?

Les systèmes actuels de notification après la mise en marché n'ont pas identifié le même signal de risque potentiel de malformation du tube neural dans d'autres pays. La force de l'étude menée au Botswana est que l'équipe a mis en place un système de surveillance prospective s'appuyant sur des travailleurs de la santé formés dans les services de maternité. Il est possible que l'absence de telles observations dans d'autres pays soit due au nombre relativement réduit des grossesses (moins de grossesses ayant été constatées chez les femmes prenant du DTG que pour les autres ARV), à des cas non signalés, ou au fait que le signal sur innocuité observé au Botswana est une constatation aléatoire.

7. Quand aurons-nous plus d'information sur le risque potentiel ?

L'étude en cours a partagé les résultats préliminaires tirés de l'observation de 4 cas de ATN sur un échantillon de 426 accouchements de femmes ayant pris du DTG avant la grossesse. On compte environ 600 autres femmes enceintes ayant entamé un traitement au DTG avant la conception et qui sont suivies dans le cadre d'un programme de surveillance bien établi. L'OMS collabore également avec de nombreuses parties prenantes dans le monde entier pour suivre toutes les femmes enceintes exposées au DTG avant la grossesse.

Nous croyons que nous saurons dans les 9 à 12 prochains mois si cette observation est confirmée ou s'il s'agit d'une constatation aléatoire. Il faudra peut-être plus de temps pour en être absolument certain, étant donné le faible taux d'occurrence des anomalies du tube neural dans la population de base.

8. Quand les nouvelles directives de l'OMS seront-elles publiées ?

L'OMS a convoqué une réunion d'experts du 16 au 18 mai 2018 pour examiner toutes les données disponibles sur l'efficacité et l'innocuité des ARV, et notamment les constatations récentes sur le DTG, et publiera en juillet 2018 des directives révisées sur le rôle du DTG dans le traitement de première et de deuxième ligne du VIH.

9. Les pays devraient-ils changer leurs politiques maintenant ? Ou attendre plus d'informations ?

L'OMS conseille aux responsables de programmes nationaux sur le VIH de se familiariser avec toutes les informations partagées sur ce signal de risque potentiel. Ils devraient informer leurs parties prenantes et partager les mêmes informations dans le souci d'assurer un maximum de transparence.

De nombreux pays ont entamé le passage vers des régimes de traitement basés sur le DTG et devront revoir leurs politiques en fonction de ces nouvelles informations. Bien que chaque pays puisse décider d'adopter sa propre démarche, l'approche la plus prudente serait d'éviter le recours au DTG chez les femmes en âge de procréer.

10. Quels sont les points de vue du PEPFAR et d'autres partenaires sur la nouvelle constatation ?

Le PEPFAR est l'un des principaux bailleurs de fonds de la thérapie antirétrovirale dans de nombreux pays et un acteur essentiel dans le déploiement des ARV à base de DTG. Il a activement encouragé la transition vers le TLD (la combinaison à dose fixe de ténofovir + lamivudine + dolutégravir). Actuellement, le PEPFAR encourage les pays à poursuivre leur transition vers le DTG par la mise en œuvre de ses plans opérationnels nationaux de 2018.

Le PEPFAR a convenu avec l'OMS que les femmes infectées par le VIH qui souhaitent tomber enceintes devraient prendre des traitements à base d'EFV qui constituent un traitement de première ligne sûr et efficace, en attendant que d'autres données soient disponibles.

Le personnel de l'OMS dans les pays devrait continuer à suivre de près la situation avec les collègues de l'ONUSIDA, du PEPFAR, du CDC, de l'USAID, du Fonds mondial et des partenaires d'exécution pour soutenir les discussions sur les politiques. L'ONUSIDA adhère également aux conseils fournis dans le présent document de questions et réponses.

11. Comment cela affectera-t-il les achats pour ce qui concerne les régimes de traitement à base de DTG et d'EFV ?

Le Fonds mondial, l'OMS et le Groupe de travail mondial sur les achats d'ARV (PAPWG) regroupant les gros fournisseurs ont déjà entamé des discussions sur ces nouvelles constatations en vue de prendre en compte les changements éventuels dans les dispositifs d'approvisionnement et répondre aux besoins de tous les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire. Actuellement, les niveaux de stock et de disponibilité des traitements de première ligne à base de DTG et d'EFV sont suffisants. Des études plus poussées seront nécessaires au cours des prochaines semaines pour déterminer les stocks de médicaments de chaque pays et les plans d'approvisionnement pour

l'acquisition de ces médicaments. Étant donné que de nombreux pays ont déjà entamé le processus vers l'accroissement de l'utilisation du DTG, la situation des approvisionnements et des stocks au niveau de chaque pays devra être prise en compte avant que des décisions ne soient prises.

12. Que devrait faire le personnel de l'OMS dans les pays ?

- Prendre attache en amont avec le ministère de la Santé pour l'informer des nouvelles données, partager la déclaration de l'OMS et discuter des implications.
- Offrir une aide au ministère pour assurer une communication efficace car cette information peut être source de confusion et de désinformation au sein de la population.
- S'il existe un groupe d'orientation dans le pays, s'assurer que l'OMS lui apporte son appui total dans les discussions sur les étapes à venir.
- Engager un dialogue avec les partenaires nationaux, en particulier l'ONUSIDA, le Fonds mondial, le PEPFAR, les CDC, l'USAID et d'autres partenaires d'exécution afin d'assurer une circulation optimale des informations et de fournir des messages cohérents sur le sujet.
- Examiner les déclarations et les mises à jour régulières publiées sur le site Web de l'OMS. <http://www.who.int/hiv/en/>.
- Pour de plus amples informations, prière vous adresser à votre bureau régional ou au Département VIH. (Gottfried Hirnschall, hirnschallg@who.int) et au Département EMP (Suzanne Hill, hills@who.int)

Liens pour obtenir de plus amples renseignements :

1. OMS : [http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement on DTG 18May 2018final.pdf?](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf?)
2. EMA : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002956.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
3. FDA : <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608112.htm>
4. PEPFAR : <https://www.pepfar.gov/press/releases/282221.htm>
5. Gouvernement américain : Communication de directives : <https://aidsinfo.nih.gov/news/2094/statement-on-potential-safety-signal-in-infants-born-to-women-taking-dolutegravir>