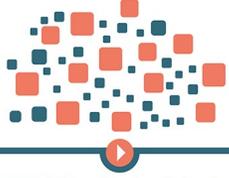


AFRANUM

Modules de formation numérique AFRAVIH



AFRANUM
Modules de formation numérique AFRAVIH

Contraception et VIH : aspects pharmacologiques

Catia Marzolini

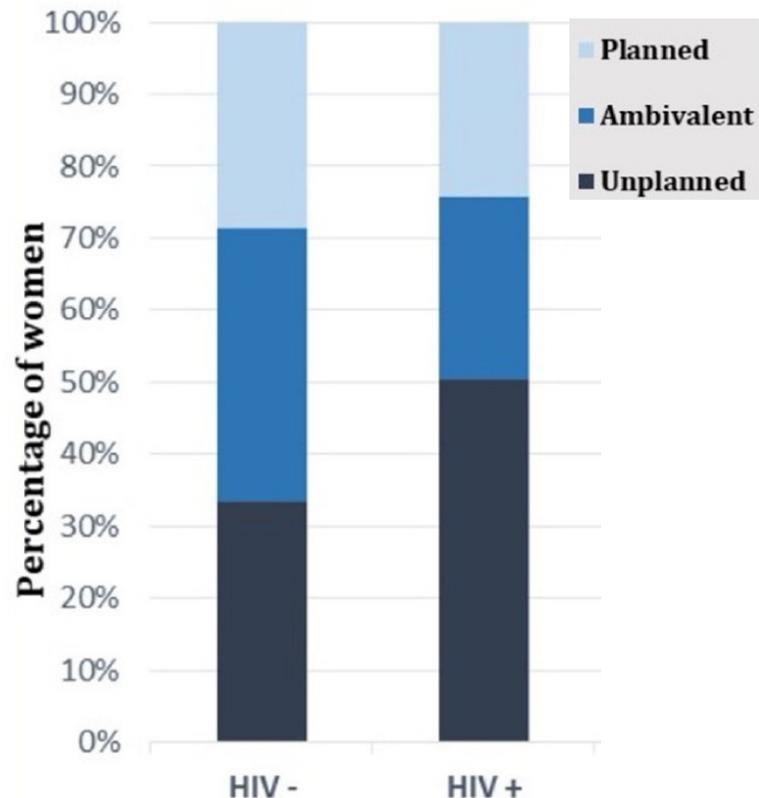
Centre Hospitalier Universitaire & Université de Bâle

Université de Liverpool



Grossesses non-planifiées chez les femmes VIH positives et VIH négatives

- Analyse incluant 2105 femmes (1512 femmes VIH positives et 593 VIH négatives) à Cape Town.
- Prévalence de grossesses non-planifiées plus élevée dans le groupe des femmes VIH positives (50%) par rapport aux femmes VIH négatives (33%).



Womens' characteristics	Total (n=2105)	Known HIV+ on ART (n=556)	Known HIV+ not on ART (n=444)	HIV negative (n=593)
Age (years)	28 (24–33)	31 (28–34)	29 (26–32)	27 (23–32)
Contraceptive method used in the past 12 months				
None	646 (31)	142 (26)	157 (36)	155 (26)
Oral contraceptive	57 (3)	5 (1)	8 (2)	32 (5)
Injectable	752 (36)	152 (27)	139 (31)	306 (52)
IUD	8 (0)	0	2	4 (1)
Sterilisation	1 (0)	0	0	1 (0)
Condom	641 (30)	257 (46)	138 (31)	95 (16)

Femmes VIH positives sous traitement antirétroviral ont tendance à utiliser davantage le préservatif masculin que la contraception hormonale.

Mécanismes d'action de la contraception hormonale & efficacité

Efficacité

- **Progestatif** (par ex. lévonorgestrel, étonogestrel) augmente l'épaisseur de la glaire cervicale; inhibe l'ovulation.

Tolérabilité

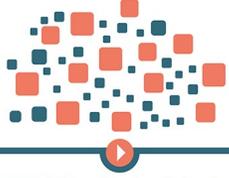
- **Estrogène** (éthinyloestradiol) Stabilise l'endomètre et prévient des saignements irréguliers; inhibe l'hormone folliculo-stimulante (FSH).

Divers modes d'administration: pillule, patch, injectable, implant, stérilet.



Taux d'échec de la contraception

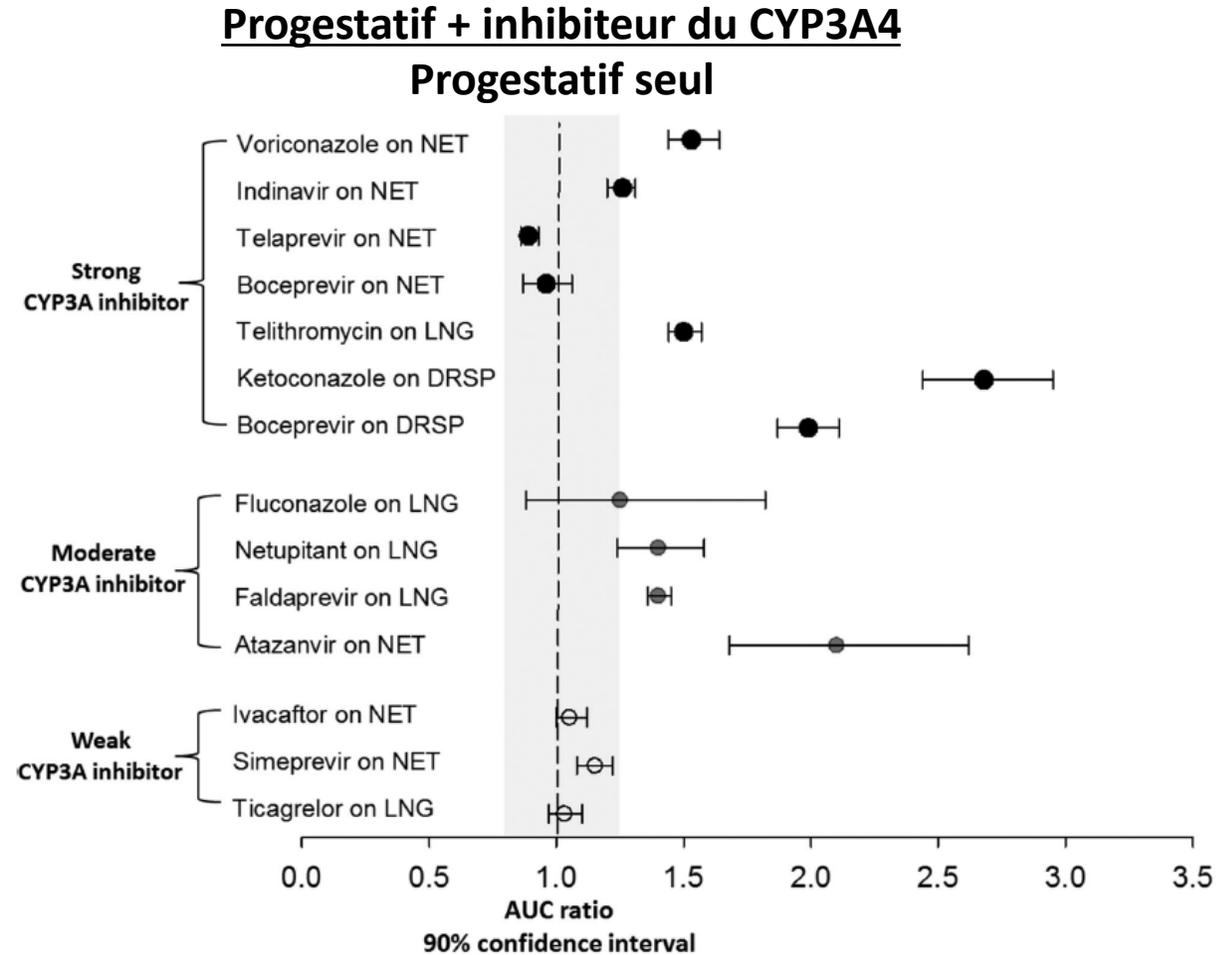
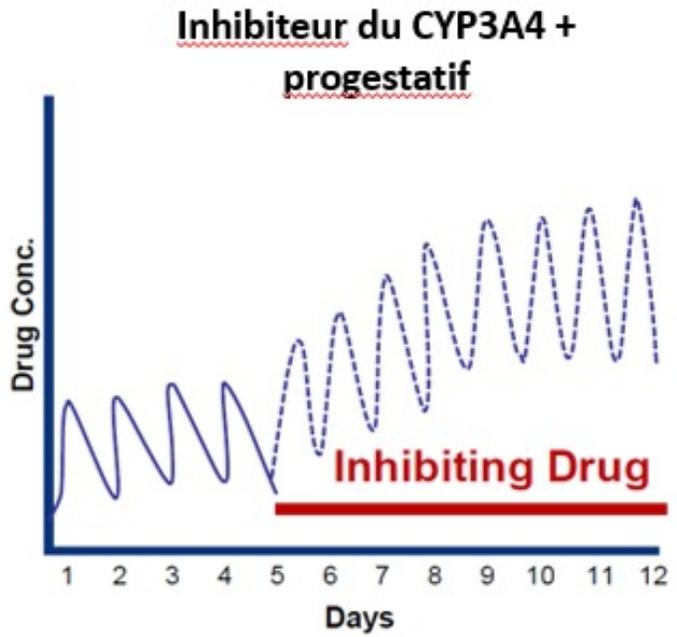
Méthode	12 mois	24 mois	36 mois
Implant	0.6	0.8	1.1
Stérilet	1.5	3.0	3.9
Injectable	2.3	4.1	6.0
Pillule	5.7	11.0	15.1
Préservatif	6.8	12.6	17.6
Retrait	14.9	27.5	35.7



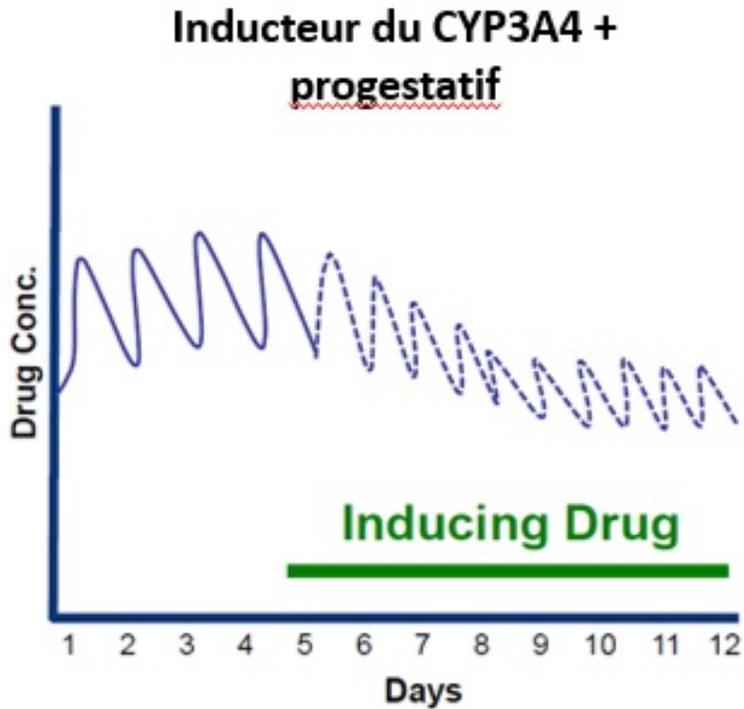
Challenges liés à l'évaluation des interactions médicamenteuses avec les contraceptifs

- Large variabilité intra- et inter-individuelle des concentrations d'hormones.
- Relation entre la pharmacocinétique et pharmacodynamique des contraceptifs n'est pas bien définie:
 - implant de lévonorgestrel: 180 pg/mL est la concentration la plus élevée à laquelle une grossesse est survenue.
 - implant d'étonogestrel: concentrations > 90 pg/mL suffisent pour inhiber l'ovulation.
- Le seuil des concentrations efficaces et toxiques n'a pas été établi.
- Dans les études d'interactions médicamenteuses, le risque de grossesse se base sur la mesure de l'ovulation or une ovulation ne donne pas toujours lieu à une grossesse.
- FDA ne requiert qu'une seule étude d'interaction => extrapolation à d'autres contraceptifs.

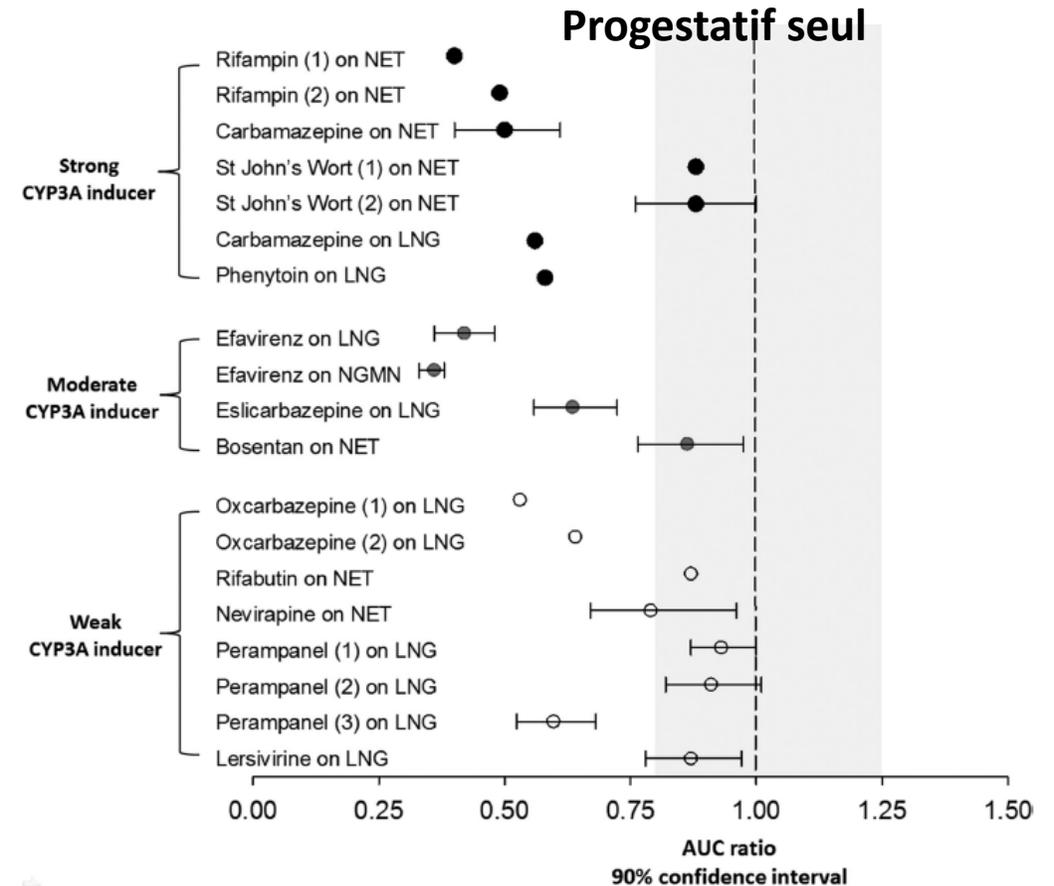
Effet de divers inhibiteurs du CYP3A4 sur l'exposition de progestatifs



Effet de divers inducteurs du CYP3A4 sur l'exposition de progestatifs



Progestatif + inducteur du CYP3A4



Risques liés à des concentrations basses ou élevées d'éthinylestradiol et de progestatifs

- Concentrations basses d'éthinylestradiol peuvent occasionner des saignements irréguliers ce qui peut favoriser une non-compliance.
- Concentrations élevées d'éthinylestradiol peuvent potentiellement augmenter le risque de thrombose.
- Concentrations basses de progestatif peuvent altérer l'efficacité de la contraception.
- Concentrations élevées de progestatif peuvent causer des effets indésirables tels que nausée, oedème, acné.



Effet des antirétroviraux sur les contraceptifs

Hormones

Ethinylestradiol

- Métabolisme CYP3A4, CYP2C9, UGT

Progestatifs:

- Métabolisme CYP3A4

Route d'administration

- Orale
- Parentérale (élimination métab. intestinal)
- Locale (stérilet, anneau vaginal)
- Topique

Antirétroviraux

Boosters pharmacocinétiques

- RTV a un effet mixte d'inhibition (CYP) -induction (UGT)
- Cobi inhibe CYP3A4

Inhibiteurs de la protéase

- ATV et ATV/c inhibent CYP3A4 et UGT1A1
- ATV/r, DRV/r, LPV/r inhibent CYP3A4 mais induisent UGT

Inhibiteurs de l'intégrase

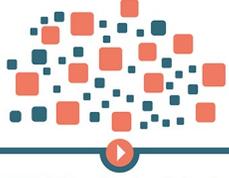
- EVG/c inhibe CYP3A4 mais EVG induit 2C9
- RAL, DTG, BIC, CAB n'ont pas d'effets d'induction/inhibition

NNRTIs

- Inducteurs CYP3A4: EFV > ETV / NVP
- RPV et DOR n'ont pas d'effets d'induction

NRTIs

- Pas d'interactions significatives



Interactions médicamenteuses entre antirétroviraux et contraceptifs

Table peut être téléchargée depuis le site d'interaction de l'université de Liverpool:

www.hiv-druginteractions.org

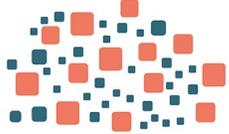
	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV oral	FTR	MVC	BIC/ F/TAF	CAB oral	CAB/ RPV	DTG	EVG/c/ F/TAF	EVG/c/ F/TDF	RAL	FTC/ TAF	FTC/ TDF	TDF
Estrogens																						
Ethinylestradiol	↑1% a	↓19% b	↓30% c	↓44% c	↓42% c	↓2%	↔↓ d	↑22%	↓20%	↑14%	↑40% e	↓<1%	↑4%	↑2%	↔	↑3%	↓25% f	↓25% f	↓2%	↔	↔	↔
Progestins (Combined Oral Contraceptive, COC)																						
Desogestrel	↑ a,h	↑ b,h	↑ c,h	↑ h,i	↑ h,i	↔	↓ j	↓	↓	↔	↑ e,g	↔	↔	↔	↔	↔	↑ k	↑ k	↔	↔	↔	↔
Drospirenone	↑130% l	↑ b	↑58% c	↑ i	↑ i	↔	↓ j	↓	↓	↔	↑ e,g	↔	↔	↔	↔	↔	↑ k	↑ k	↔	↔	↔	↔
Gestodene	↑ a	↑ b	↑ c	↑ i	↑ i	↔	↓ j	↓	↓	↔	↑ e,g	↔	↔	↔	↔	↔	↑ k	↑ k	↔	↔	↔	↔
Levonorgestrel	↓8% a	↑ b	↑ c	↑ i	↑ i	↑21%	↓ j	↓	↑	↔	↑ e,g	↓2%	↔	↑12%	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Norethisterone (Norethindrone)	↑ a	↑ b,n	↑ c	↓14% j	↓17% j	↔	↓ j	↓5%	↓19%	↓11%	↑8%, e	↔	↔	↔	↔	↔	↑ k	↑ k	↔	↔	↔	↔
Norgestimate	↑ a	↑85% b	↑ c	↑ i	↑ i	↔	↓64% j	↓	↓	↔	↑ e,g	↔	↑8%	↔	↔	↓2%	↑126% k	↑126% k	↑14%	↔	↔	↔
Norgestrel	↑ a	↑ b	↑ c	↑ i	↑ i	↔	↓ j	↓	↑29%	↔	↑ e,g	↔	↔	↔	↔	↔	↑ k	↑ k	↔	↔	↔	↔
Progestins (Progestin only pill, POP)																						
Desogestrel	↑ h	↑ h	↑ h	↑ h	↑	↔	↓ j	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Drospirenone	↑ l	↑	↑ m	↑ m	↑	↔	↓ j	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Levonorgestrel	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓ j	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Norethisterone (Norethindrone)	↔ c	↑50% n	↔ c	↑50%	↑50%	↔	↓ j	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Progestins (Non-oral)																						
Etonogestrel (implant)	↑	↑	↑	↑	↑52%	↔	↓63% o	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔

■ Pas d'interaction

■ Interaction de faible relevance clinique

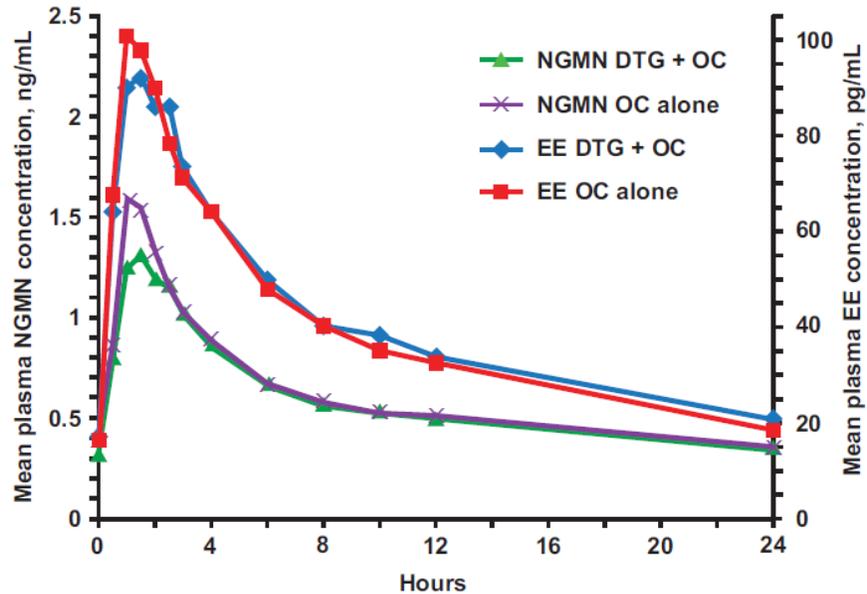
■ Interaction potentiellement relevante

■ Médicaments ne doivent pas être co-administrés



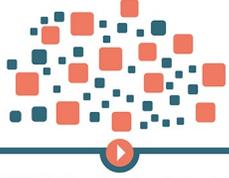
Interactions médicamenteuses entre le dolutégravir et contraceptifs oraux

- Etude randomisée avec groupe placebo évaluant l'effet du DTG sur le norgestimate (0.25 mg) et l'éthinylestradiol (0.035 mg).



Parameters, Geometric Mean (CV%) ^a	NGM/EE Once Daily + DTG 50 mg bid, n = 16	NGM/EE Once Daily Alone, n = 16	Geometric Least-Squares Mean (90% CI) ^l
NMGN			
AUC _{0-τ} , ng·h/mL	13.8 (16)	14.1 (25)	0.98 (0.91, 1.04)
C _{max} , ng/mL	1.4 (18)	1.6 (30)	0.89 (0.82, 0.97)
C _{min} , ng/mL	0.3 (26)	0.3 (30)	0.93 (0.85, 1.03)
EE			
AUC _{0-τ} , pg·h/mL	952 (19)	916 (27)	1.03 (0.96, 1.11)
C _{max} , pg/mL	100 (22)	101 (25)	0.99 (0.91, 1.08)
C _{min} , pg/mL	16.6 (19)	16.4 (33)	1.02 (0.93, 1.11)

DTG n'altère pas la pharmacocinétique du norgestimate et de l'éthinylestradiol.



Interactions médicamenteuses entre antirétroviraux boostés et contraceptifs

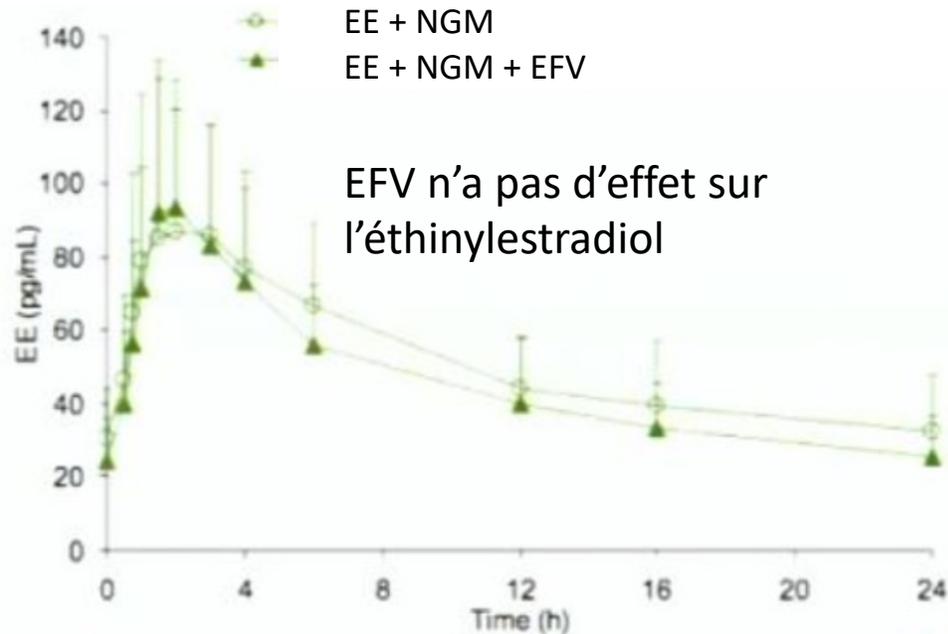
ARV	Hormone	AUC ratio pour ARV:contrôle	Cmin ratio pour ARV:contrôle	Conclusion des auteurs
ATV/r	Ethinylestradiol Norgestimate	0.81 1.85	0.63 2.02	Utiliser au moins ≥ 30 ug éthinylestradiol avec ATV/r. Pas de réduction de l'efficacité car progestatif est augmenté.
DRV/r	Ethinylestradiol Norethindrone	0.56 0.86	0.38 0.70	Diminution significative de l'éthinylestradiol. Diminution du progestatif n'est pas cliniquement relevante.
EVG/c	Ethinylestradiol Norethindrone	0.75 2.26	0.56 2.67	Diminution significative de l'éthinylestradiol. Pas de réduction de l'efficacité car progestatif est augmenté.
LPV/r	Ethinylestradiol Etonogestrel		0.68 1.08	Pas de relevance clinique sur la base des mesures de l'ovulation.
RTV	Ethinylestradiol Levonorgestrel	1.18 1.32	1.08 1.34	Ritonavir n'a pas d'effet cliniquement relevant sur la pharmacocinétique des hormones.



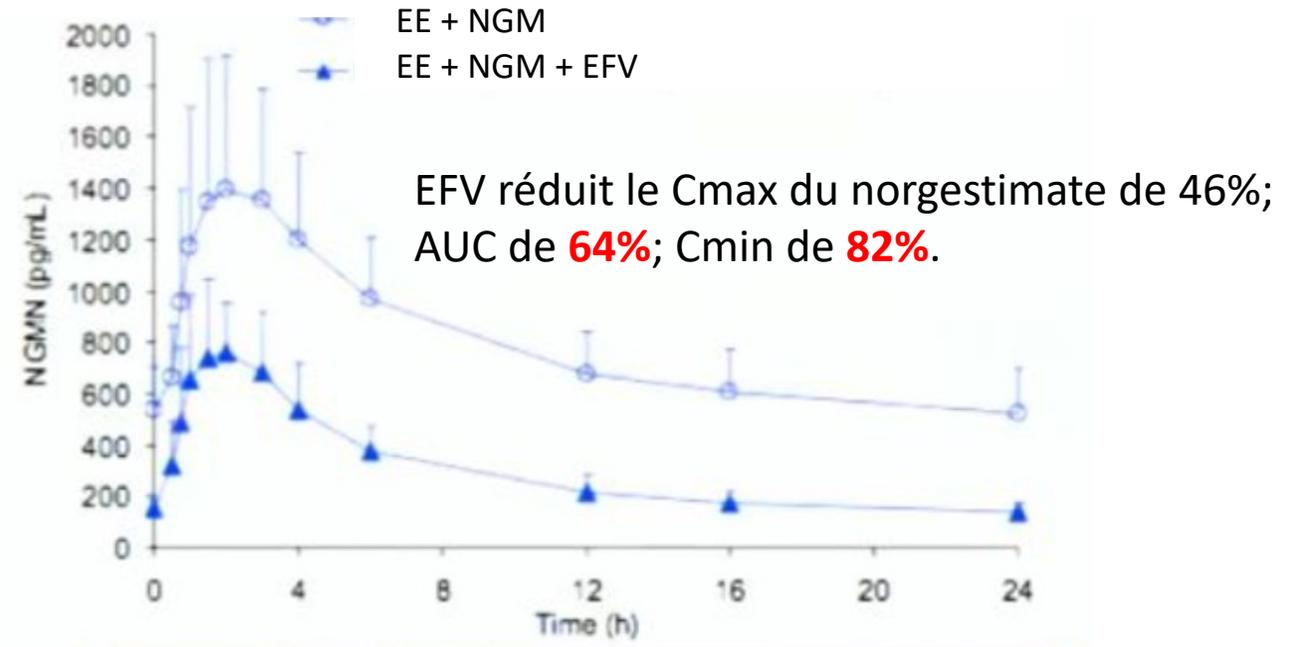
Interactions médicamenteuses entre éfavirenz et contraceptifs

- Étude évaluant l'effet de l'EFV sur le norgestimate (0.25 mg) et l'éthinylestradiol (0.035 mg).

Ethinylestradiol



Norgestimate



=> Une méthode de contraception à effet barrière doit être utilisée en présence d'éfavirenz.



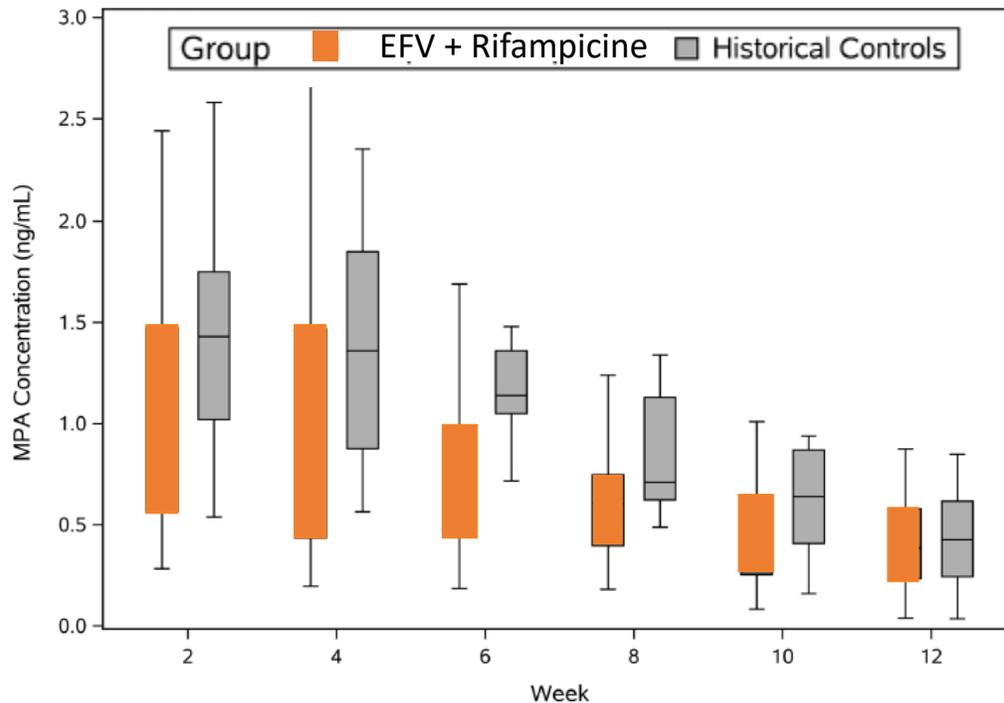
Les contraceptifs administrés par voie non-orale peuvent-ils limiter l'interaction avec l'éfavirenz?

Injectable

Dépo-médroxyprogestérone + EFV: pas de changement significatif de l'hormone contraceptive.



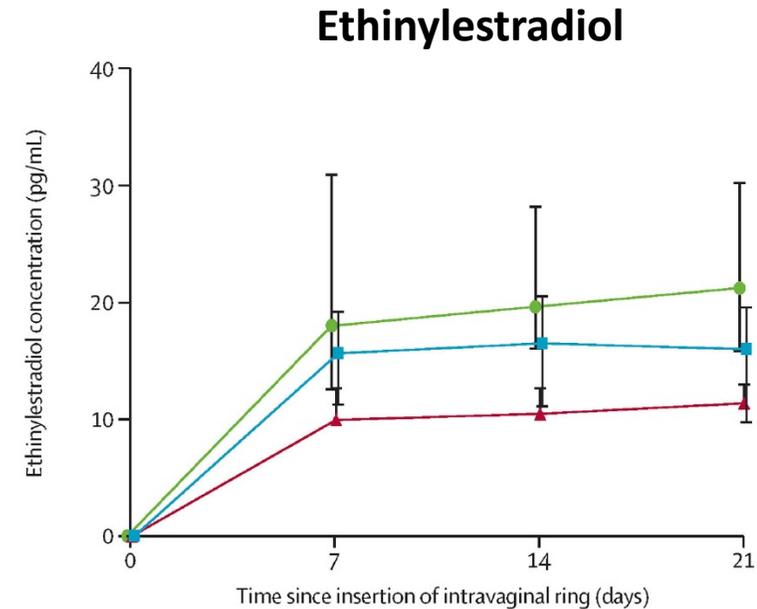
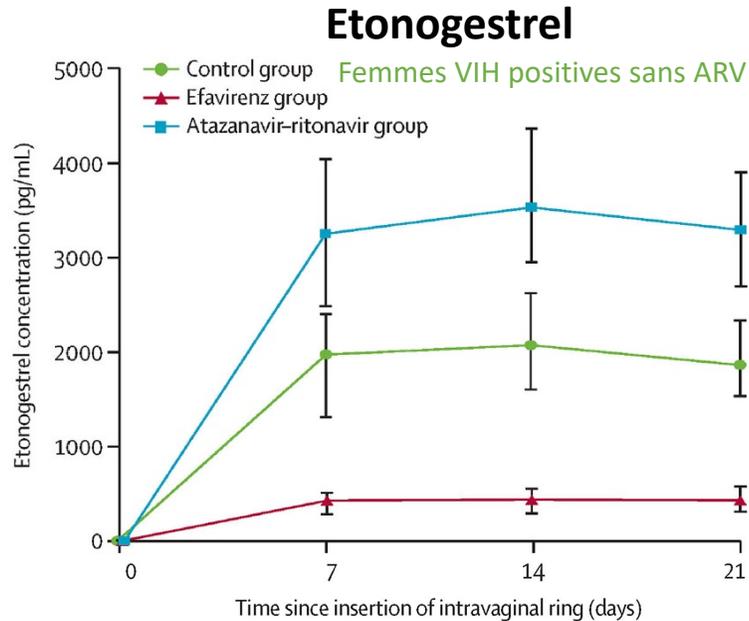
Dépo-médroxyprogestérone + **EFV et rifampicine** peut conduire à des concentrations sous-thérapeutiques 12 semaines post-injection.



Une administration de dépo-médroxyprogestérone plus fréquente (chaque 8-10 semaines) est nécessaire chez des femmes recevant EFV + rifampicine.

Les contraceptifs administrés par voie non-orale peuvent-ils limiter l'interaction avec l'éfavirenz?

Anneau vaginal

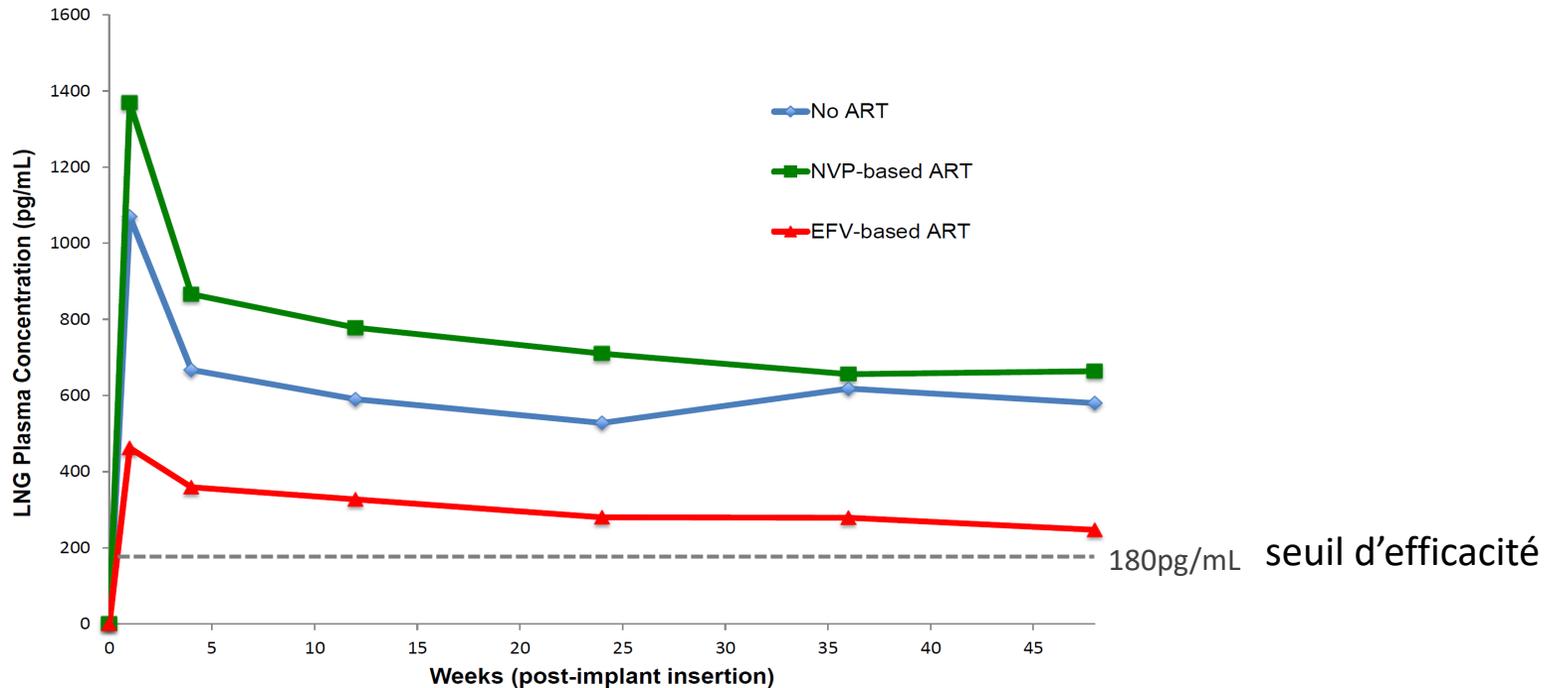


Efavirenz diminue l'exposition d'étonogestrel de 79% et celle de l'éthinylestradiol de 59% par rapport au groupe contrôle. ATV/r augmente l'exposition du lévonogestrel de 71% et réduit celle de l'éthinylestradiol de 38%. Le taux de progesterone est demeuré undetectable sous ATV/r mais pas sous d'éfavirenz (efficacité de la contraception est potentiellement compromise).

=> Une méthode de contraception à effet barrière doit être utilisée en présence d'éfavirenz.

Les contraceptifs administrés par voie non-orale peuvent-ils limiter l'interaction avec l'éfavirenz?

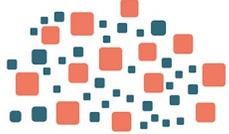
Implant



Efavirenz diminue l'exposition de lévonorgestrel de 45-57% par rapport au groupe contrôle. 3 grossesses (15%) se sont produites dans le groupe de patientes sous éfavirenz.

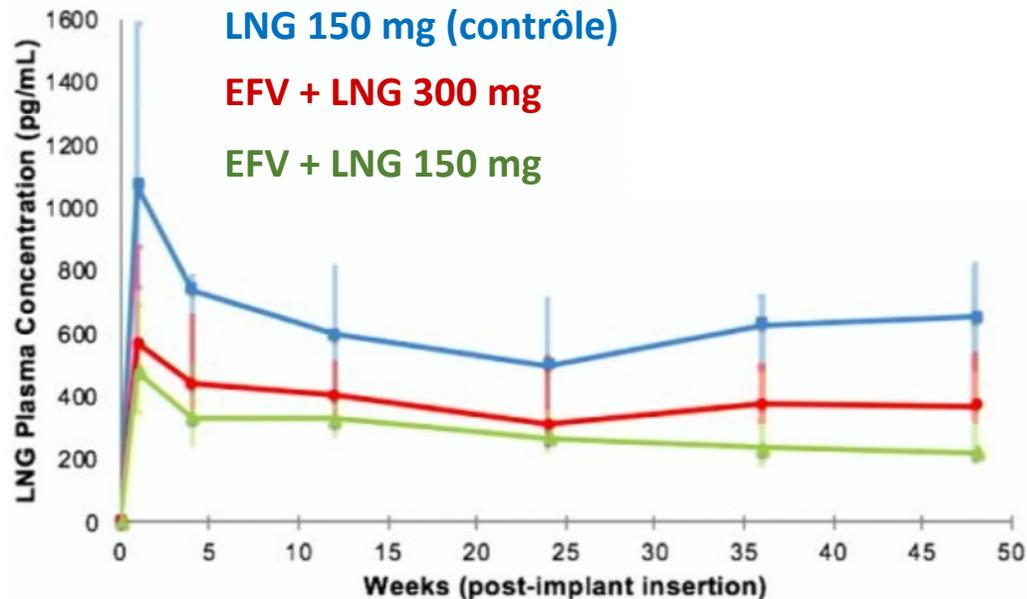
Névirapine ne diminue pas l'exposition de lévonorgestrel.

=> Une méthode de contraception à effet barrière doit être utilisée en présence d'éfavirenz.



L'interaction peut-elle être compensée en doublant la dose de l'implant?

Implant de lévonorgestrel administré à une double dose 300 mg (implant dans chaque bras) en présence d'éfavirenz. Groupe contrôle = femmes VIH positives sans antirétroviral et recevant l'implant à une dose de 150 mg.



- Doublement de la dose d'implant permet de compenser seulement partiellement l'interaction. L'exposition du lévonorgestrel est réduite de 34% (300 mg LNG) et de 57% (150 mg LNG) en présence d'éfavirenz par rapport au contrôle.
- L'efficacité de cette approche demeure incertaine (taux de progestérone ≥ 3 ng/mL mesuré chez 25% des femmes recevant une double dose de lévonorgestrel).



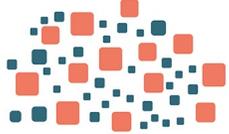
Nombre de grossesses sous EFV-implant versus autres méthodes contraceptives

Pregnancy incidence per 100 women-years, grouped by contraceptive method and antiretroviral therapy (ART) regimen combinations

Contraceptive method and ART regimen combinations	Number of pregnancies	Women-years of follow-up	Unadjusted pregnancy rate [§] per 100 women-years (95% CI)	Adjusted pregnancy rate [#] per 100 women-years (95% CI)	Adjusted pregnancy rate ratios [#] per 100 women-years (95% CI)
Implant	86	3047	3.0 (2.3–3.6) [*]	1.4 (1.1–1.8) ^{**}	
Nevirapine-based ART	34	1648	2.2 (1.4–2.9)	1.1 (0.72–1.5)	Ref.
Efavirenz-based ART	21	375	5.8 (3.3–8.4)	3.3 (1.8–4.8)	3.0 (1.3–4.6)
Lopinavir/ritonavir-based ART	2	126	1.7 (0–4.1)	0.95 (0–2.3)	0.86 (0–2.1)
No ART	29	897	3.4 (2.1–4.6)	1.3 (0.82–1.8)	1.2 (0.60–1.8)
Depomedroxyprogesterone acetate (DMPA)	631	7406	8.9 (8.2–9.6) [*]	4.3 (3.7–4.9) ^{**}	
Nevirapine-based ART	320	3983	8.4 (7.5–9.3)	4.5 (3.7–5.2)	Ref.
Efavirenz-based ART	76	842	9.4 (7.3–11.5)	5.4 (4.0–6.8)	1.2 (0.91–1.5)
Lopinavir/ritonavir-based ART	20	299	7.2 (4.1–10.3)	4.5 (2.5–6.5)	1.0 (0.56–1.5)
No ART	215	2275	9.8 (8.5–11.0)	3.9 (3.2–4.6)	0.87 (0.72–1.0)

x1.6

Bien que le risque de grossesse sous éfavirenz-implant est 3 fois plus élevé par rapport à la névirapine, ce risque demeure moins élevé par rapport à d'autres méthodes contraceptives à l'exception des stérilets.



Influence du poids sur DMPA et sur la contraception d'urgence

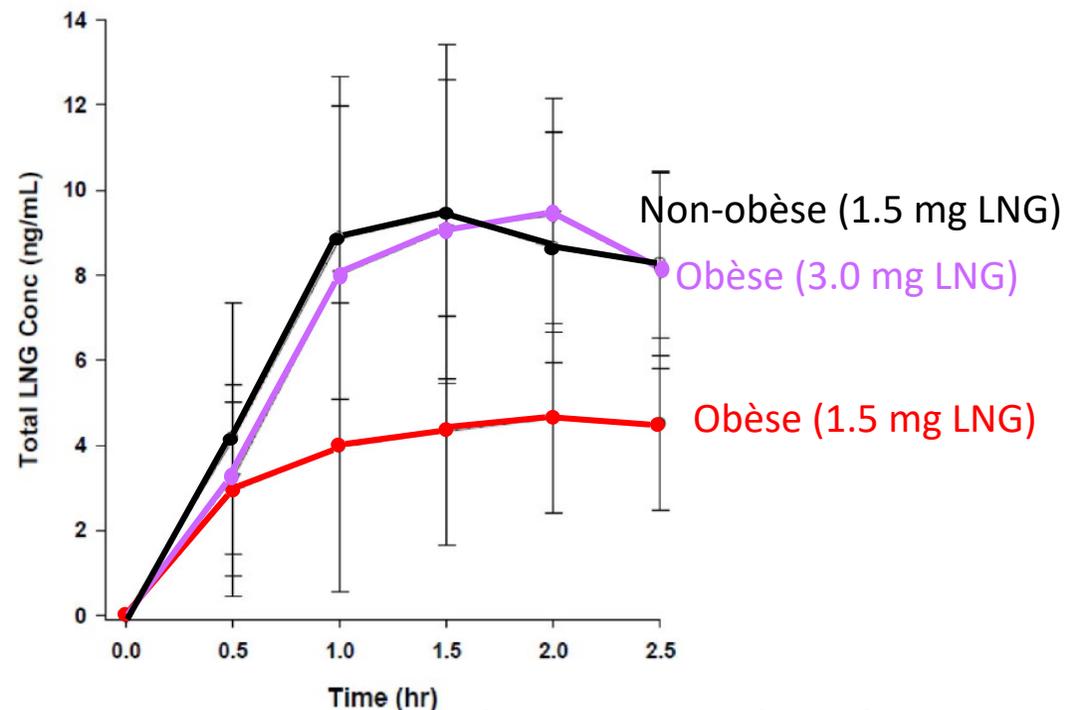
Analyse pharmacocinétique de population a montré un risque d'exposition sous-thérapeutique de dépo médroxy-progestérone (DMPA) 12 semaines post-administration chez des femmes avec un poids élevé.

% de femmes avec exposition de DMPA sous-thérapeutique (<0.1 ng/mL) à la 12 semaine post-injection.

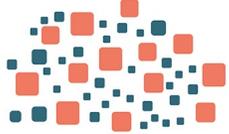
Femme pesant	40 kg	60 kg	80 kg	100 kg	120 kg
DMPA seul	2.3	2.9	3.9	4.2	4.7
DMPA + EFV	3.7	5.0	5.9	7.0	8.0
DMPA + EFV + RIF	4.9	6.1	8.0	10.6	12.0

⇒ DMPA devrait être administré chaque 8-10 semaines chez des femmes avec un poids élevé.

Effet du poids sur l'exposition du lévonorgestrel

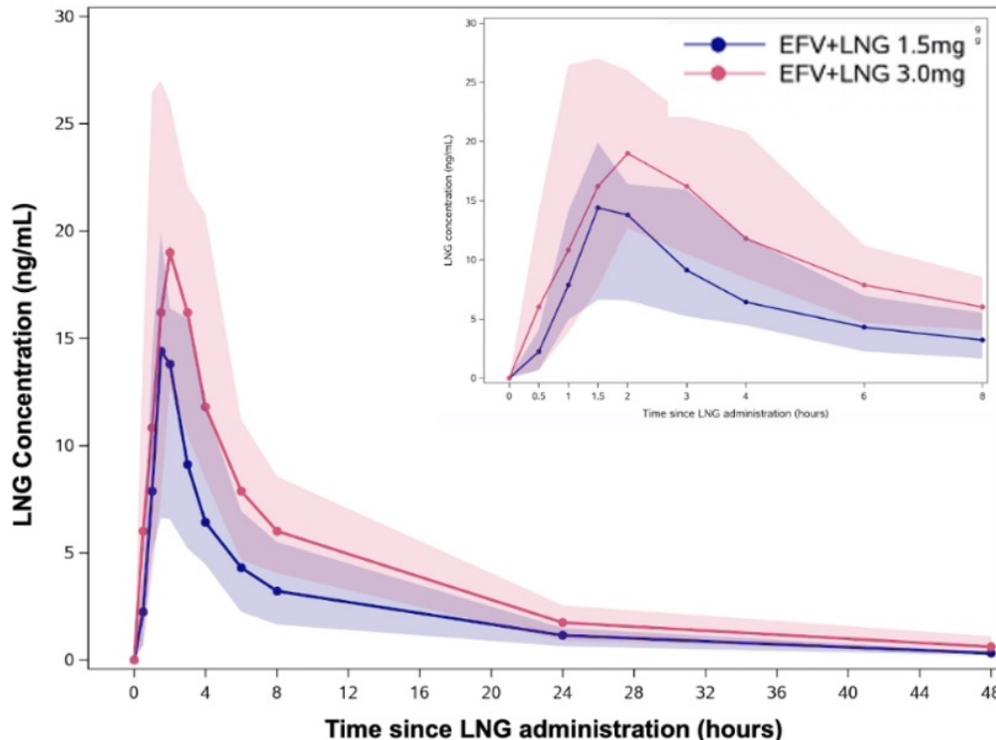


⇒ Doublement de la dose de lévonorgestrel (3 mg) chez les femmes obèses permet d'obtenir des concentrations comparables aux femmes non-obèses.



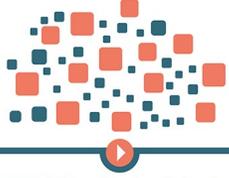
Effet de l'éfavirenz sur la contraception d'urgence

Etude évaluant l'effet de l'éfavirenz sur l'exposition du lévonorgestrel administré à une dose de 1.5 mg ou 3 mg.



PK Parameter	ACTG 5375		Praditpan et al. ¹
	LNG 1.5mg + EFV (n=17); Median (Q1, Q3)	LNG 3mg + EFV (n=35); Median (Q1, Q3)	LNG 1.5mg alone (n=16); GM (IQR) ²
C_{max} (ng/mL)	15.1 (11.2, 24.0)	24.9 (16.2, 29.6)	18.2 (8.3)
C _{48h} (ng/mL)	0.3 (0.2, 0.4)	0.6 (0.3, 1.1)	≈2.5*
AUC _{0-24h} (h*ng/mL)	81.6 (56.1, 128.5)	153.4 (100.1, 190.5)	208.5 (74.2)
AUC _{0-48h} (h*ng/mL)	99.0 (66.4, 141.3)	180.3 (106.9, 216.8)	312.8 (134.6)
T _{max} (h)	1.5 (1.5, 2.1)	2 (1.5, 3.0)	2 (2)
CL/F (L/h)	12.6 (10.4, 21.1)	15.2 (12.6, 27.7)	4.8 (1.9)
T _{1/2} (h)	12.1 (8.6, 13.7)	11.8 (10.6, 13.8)	27 (9.6)

- L'efficacité de la contraception d'urgence est liée à C_{max}. Un doublement de la dose de lévonorgestrel (3 mg) permet de compenser l'effet d'induction de l'éfavirenz sur C_{max} sans entraîner d'effets secondaires.
- => Il est recommandé de doubler la dose de la contraception d'urgence à base de lévonorgestrel en présence d'éfavirenz.



En développement: méthodes associant contraception + PrEP

Méthodes associant contraception et traitement préventif = multipurpose prevention technologies

Pharmacokinetics, safety, and vaginal bleeding associated with continuous versus cyclic 90-day use of dapivirine and levonorgestrel vaginal rings for multipurpose prevention of HIV and pregnancy

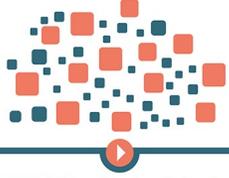
Sharon ACHILLES, University of Pittsburgh, United States

Randomized, placebo-controlled trial of safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of 90-day intravaginal rings (IVRs) releasing tenofovir (TFV) with and without levonorgestrel (LNG) among women in Western Kenya

Nelly MUGO, University of Washington, Kenya Medical Research Institute, Kenya

A phase I study to assess safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a topical multipurpose prevention insert containing tenofovir alafenamide fumarate and elvitegravir dosed vaginally

Andrea THURMAN, CONRAD, United States

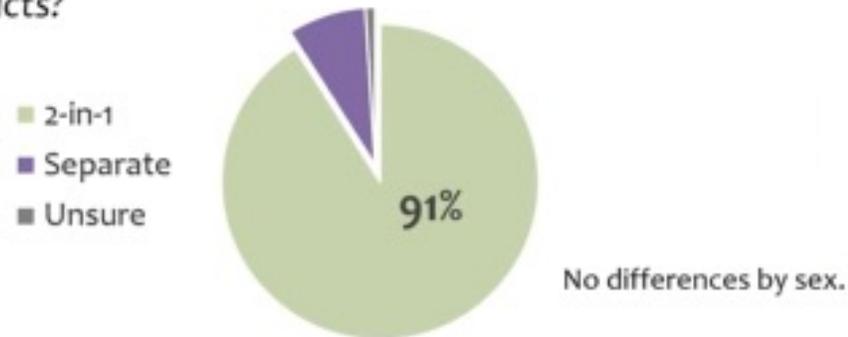


Perception des «multipurpose prevention technologies»: interview de couples

400 couples recrutés en Uganda/Zimbabwe interviewés par rapport à leur perception/préférence sur méthodes contraception et prévention VIH.

Interest in Dual Purpose Prevention

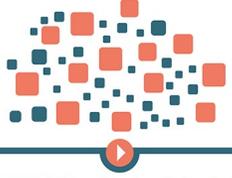
Thinking about your current circumstances, would you prefer to use a “2 in 1” or two separate products?



- **Ease of use:** 1 thing to remember instead of 2
- **Framing:** Avoid topic of HIV prevention with partner by saying product is just for family planning
- **Access burden:** Fewer clinic visits



- **Side effects:** Simultaneous use of two medicines
- **Pregnancy desire** necessitates product switch
- **Drug volume:** Too much in the body



AFRANUM
Modules de formation numérique AFRAVIH

Résumé

- Les interactions qui peuvent conduire à une perte de l'efficacité de la contraception hormonale se produisent essentiellement avec l'éfavirenz.
- Plusieurs contraceptifs hormonaux peuvent être utilisés avec les autres antirétroviraux, ils sont généralement bien tolérés chez les femmes VIH positives.

Merci pour votre attention !