

Contraception hormonale et risque de VIH : Comprendre les résultats de l'étude ECHO

Florence Lefebvre d'Hellencourt, FHI360

Au nom du Consortium ECHO

Réunion francophone FP2020 – webinar

2 juillet 2019

L'équipe ECHO



Point de départ



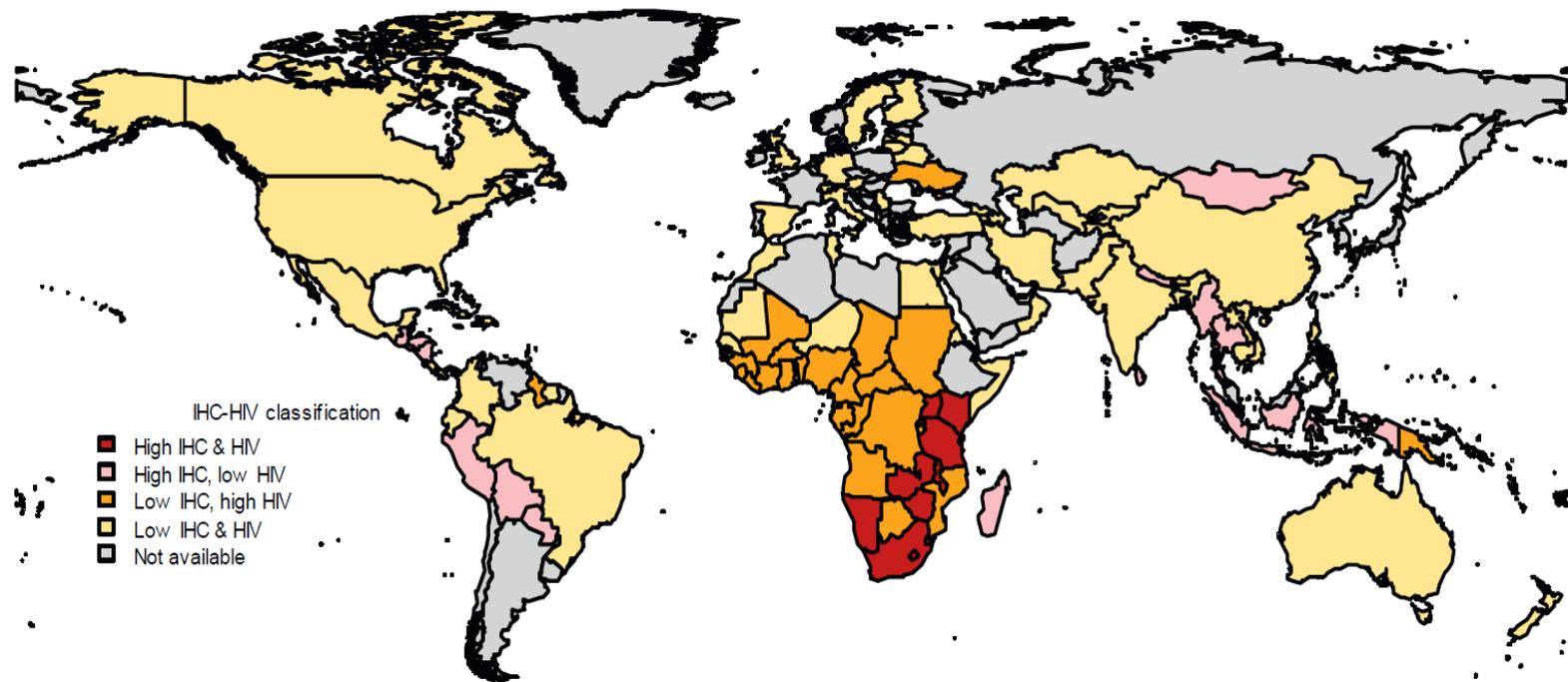
Une contraception sans danger et efficace est essentielle pour la santé et le développement des femmes, des enfants et des familles dans le monde

Contexte

- Les femmes représentent plus de la moitié des 37 millions de personnes vivant actuellement avec le VIH; près de 600 000 nouvelles infections au VIH surviennent chaque année chez les adolescentes et les femmes en Afrique.
- Les méthodes contraceptives modernes sont utilisées par >700 millions de femmes dans le monde, dont >58 millions de femmes africaines.
- L'utilisation de ces méthodes améliore considérablement la santé des femmes et des enfants en évitant les grossesses non désirées et leurs séquelles, elle contribue à l'autonomisation des femmes et au développement économique et social.

VIH et utilisation du contraceptif injectable

- Le progestatif intramusculaire injectable acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR, également appelé DMPA en anglais) est la méthode contraceptive de prédilection dans de nombreux pays africains, où l'incidence du VIH est élevée.



Source: Butler et al., AIDS 2013

Données factuelles

- 30 ans d'études épidémiologiques et biologiques ont cherché à déterminer s'il existe véritablement un risque accru d'acquisition du VIH associé à l'utilisation d'une contraception hormonale
- Certaines études ont montré que les contraceptifs injectables à progestérone unique, en particulier le progestatif intramusculaire injectable acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR), étaient liés à un risque accru d'acquisition du VIH, mais d'autres études n'ont pas réussi à montrer ce lien – dans les méta-analyses, la taille d'effet était de 40-50% (rapport de risque (HR) de 1,40-1,5)
- Très peu d'études ont été menées pour étudier le lien entre l'acquisition du VIH et l'utilisation d'autres méthodes contraceptives hautement efficaces telles que les dispositifs intra-utérins (DIUs), les implants hormonaux, y compris l'implant au lévonorgestrel (LNG).

Lignes directrices de l'OMS

- L'OMS a examiné à plusieurs reprises les données relatives à l'utilisation des contraceptifs hormonaux, au cours des 10 dernières années.
- En 2017, le manuel d'orientation de l'OMS résumait que les femmes exposées à un risque élevé d'infection par le VIH pouvaient utiliser les injectable a progestatif unique, mais qu'elles devraient être informées:
 - des préoccupations liées à un éventuel risque accru d'acquisition du VIH ;
 - de l'incertitude relative au lien de causalité entre les méthodes contraceptives injectables et un risque accru d'acquisition du VIH ; et
 - de la manière de minimiser le risque d'infection par le VIH, grâce à l'utilisation de préservatifs masculins et féminins et la prophylaxie préexposition, lorsque ces méthodes sont disponibles.



Le droit des femmes à l'information

- Les femmes ont le droit de savoir si certains contraceptifs augmentent leurs risque de contracter le VIH. Ces informations les aideront a faire un choix éclairé sur le contraceptif qu'elles veulent utiliser et sur la méthode de protection contre le VIH dont elles ont besoin.



Un essai randomisé, fournit les données factuelles de la plus haute qualité et permet aux femmes de faire des choix éclairés, il offre des orientations claires aux responsables politiques et aux gestionnaires de programmes ; et contribue à formuler des conseils explicites aux cliniciens.

L'essai ECHO

- ECHO était un essai clinique randomisé multicentrique ouvert comparant l'incidence du VIH et les bénéfices contraceptifs chez des femmes vivant dans des zones de forte incidence du VIH et utilisant une des 3 méthodes de contraception hautement effective toutes déjà commercialisées :
 - l'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR),
 - l'implant au lévonorgestrel (LNG) et
 - le dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre
- **L'objectif principal était de comparer l'incidence du VIH chez les femmes randomisées au DMPA-IM, au DIU cuivre et à l'implant (LNG)**
- Les objectifs secondaires comprenaient la comparaison par méthode randomisée (assignée) du taux de grossesse, la poursuite de la méthode contraceptive, et les événements indésirables graves et les événements indésirables conduisant à l'arrêt de la méthode.
- L'essai a débuté en décembre 2015 et s'est terminé en octobre 2018.

L'essai ECHO : pourquoi avoir choisi ces méthodes de contraception?



AMPR
(DMPA-IM)

L'AMPR (DMPA-IM)

- Le DMPA-IM a été inclus dans l'essai parce que c'est le contraceptif dont les données d'observation existantes suggèrent qu'il pourrait augmenter la susceptibilité au VIH, de plus, il est couramment utilisé dans de nombreux pays africains où la prévalence du VIH est élevée.



Copper IUD

Le DIU au cuivre

- Nous avons inclus le DIU en cuivre pour avoir un comparateur contraceptif non hormonal très efficace

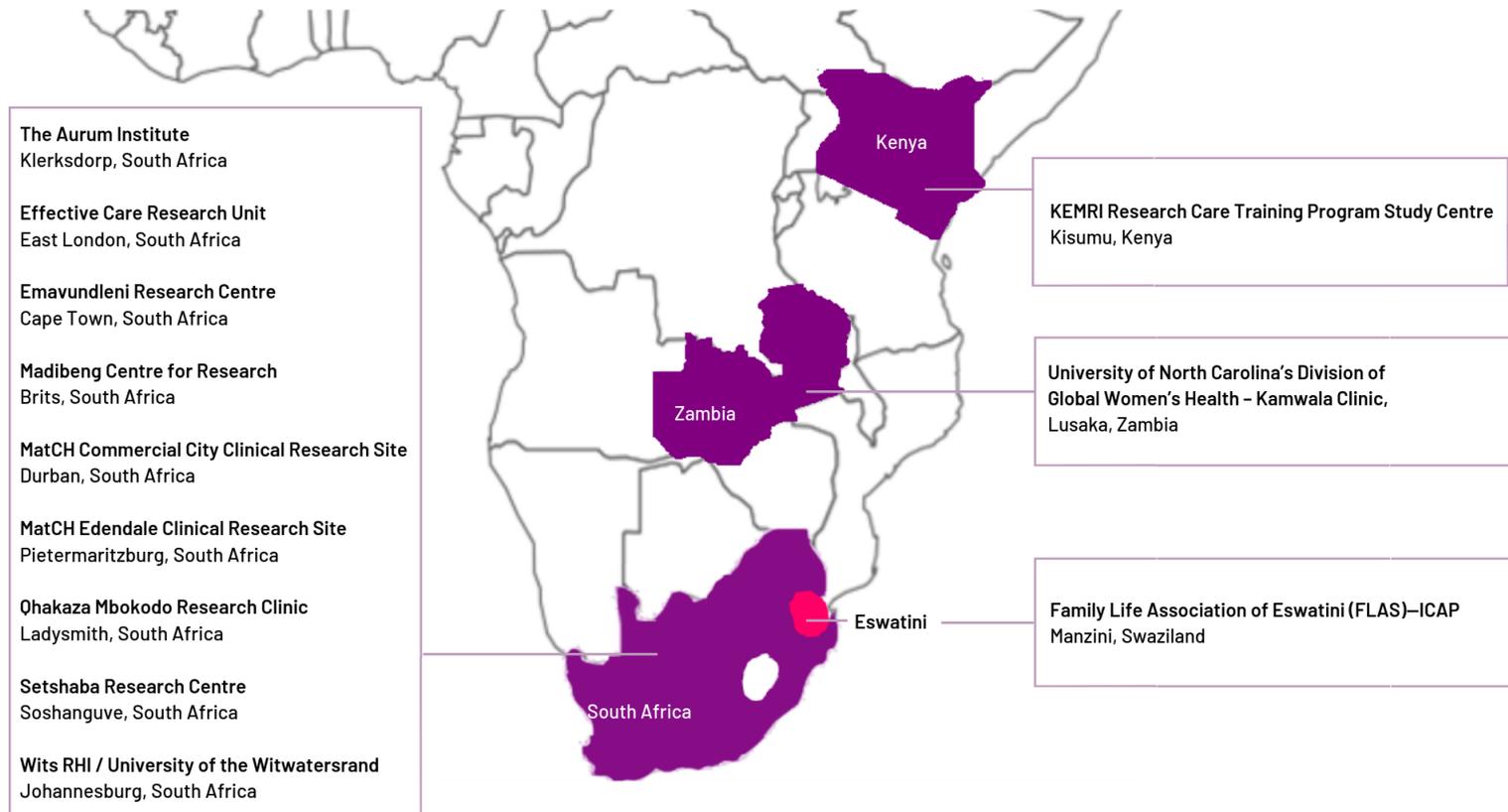


LNG implant

L'implant Jadelle (LNG)

- L'implant LNG a été inclus pour représenter un autre contraceptif à base de progestatif et parce que l'utilisation de méthodes de contraception réversibles à action prolongée comme les implants est en forte augmentation en Afrique. L'hormone levonorgestrel fait également partie de nombreuses pilules contraceptives orales et de technologies de prévention polyvalente en cours de développement.

Les sites de l'étude ECHO: 12 sites, 4 pays



Dépistage

- Critères d'éligibilité
 - Souhaite un moyen de contraception efficace
 - Non enceinte
 - VIH négative
 - Agée de 16 à 35 ans
 - Accepte d'utiliser la méthode assignée pendant 18mois
 - Rapporte ne pas avoir utilisé de contraception injectable, intra-utérine ou d'implant dans les 6 derniers mois et,
 - Donne son consentement éclairé

Les femmes recrutées pour cet essai l'ont été en raison de leur résidence dans des zones à haut risque de VIH, mais non pour leurs caractéristiques individuelles de risque de VIH (c'est-à-dire que l'on n'a pas recruté spécifiquement de travailleuses du sexe, de femmes à antécédents d'IST ou autodéclarant un comportement à risque élevé.)

Suivi

- Les visites de suivi se sont échelonnées : un mois après le recrutement, pour traiter les effets secondaires des contraceptifs, puis tous les trimestres pendant 18 mois, y compris avec des tests de dépistage du VIH, des conseils sur la contraception et une surveillance des effets indésirables
 - Lors des visites de conseil, il était rappelé aux femmes qu'elles pouvaient à tout moment décider d'arrêter leur méthode assignée, choisir une autre méthode de l'étude, une méthode contraceptive différente, ou pas de méthode du tout.
 - Les femmes qui choisissaient de mettre fin à leur méthode assignée étaient invitées à rester dans l'essai.
 - En 2017, toutes les femmes de l'étude ont reçu des informations actualisées basées sur la parution du manuel d'orientation de l'OMS.

Prévention du VIH

À chaque visite, les participantes ont reçu un ensemble complet de services de prévention du VIH, y compris des conseils en matière de réduction de risque de VIH, des tests de dépistage et de prise en charge du VIH et des ISTs entre partenaires et participantes, et des préservatifs. Enfin, la prophylaxie pré-exposition (PrEP) a aussi été distribuée à mesure qu'elle s'est vue autorisée comme moyen de prévention du VIH au niveau national.



L'essai ECHO
est dédié à la mémoire de
Dr. Ward Cates

1942 - 2016

Président – groupe de recherche
FHI 360



Les résultats de l'essai ECHO



Conception Statistique

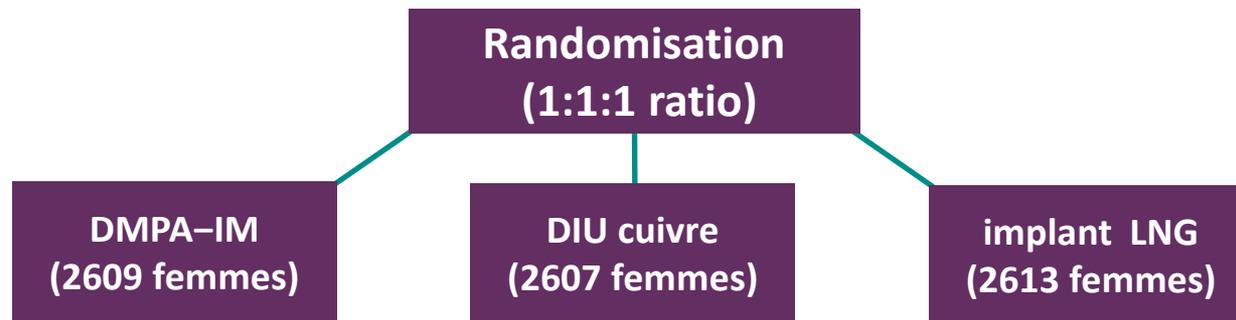
- L'essai a été conçu avec 80% de puissance pour détecter une augmentation de 50% du risque de VIH pour chaque méthode contraceptive par rapport à chacune des autres

DMPA-IM / DIU cuivre | DMPA-IM / implant LNG | DIU cuivre/ implant LNG

- Nous avons choisi le chiffre de 50 % d'augmentation du risque de VIH suite à de multiples réunions de travail entre différents intervenants afin de déterminer une différence significative qui éclairerait le changement de politique

Recrutement et affectation de la randomisation

7829 femmes âgées entre 16-35 ans, souhaitant un moyen de contraception et acceptant d'être randomisées



Eswatini	Kenya	Afrique du Sud	Zambie
502	901	5768	658

Caractéristiques des participantes



Age moyen 23 (gamme d'âge 16-35), 63% <25 ans



La plupart (81%) n'étaient pas mariées & la plupart (81%) avaient été au moins une fois enceinte



La moitié n'avaient pas utilisé de préservatif lors de leur dernier rapport sexuel, mais seules 7% rapportaient >1 partenaire dans les 3 derniers

STI

Les ISTs étaient communes: 18% avaient une infection *C. trachomatis*, 5% *N. gonorrhoeae*, et 38% HSV-2



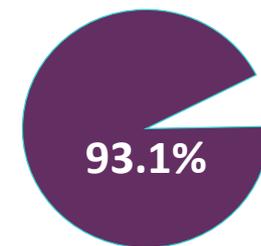
Les niveaux de MPA dans les échantillons de sang ont été testés dans un sous-groupe des participantes à la visite de recrutement – 13% avaient des niveaux laissant suggérer une utilisation potentielle au cours des 6 mois précédents

Suivi

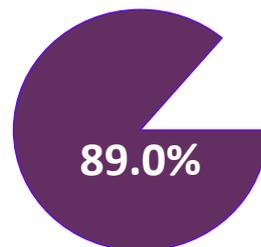
- 99 % ont effectué au moins un test de dépistage du VIH après la randomisation, et la rétention était de 93,6 % lors de la dernière visite de l'étude.
- 7785 / 7829 femmes (99.4%) ont accepté leur méthode de randomisation à la visite de recrutement
 - Des 44 femmes qui ont décliné leur méthode, aucune n'a refusé le DMPA, 36 (1.4%) ont refusé le DIU cuivre, 8 (.3 %) ont refusé l'implant LNG
- Les participantes ont utilisé leur méthode pendant 92% du temps pendant lequel elles étaient dans l'étude



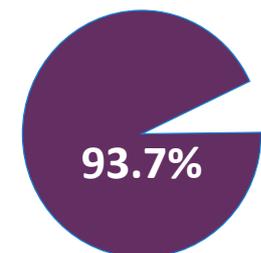
DMPA-IM



DIU
cuivre



Implant
LNG

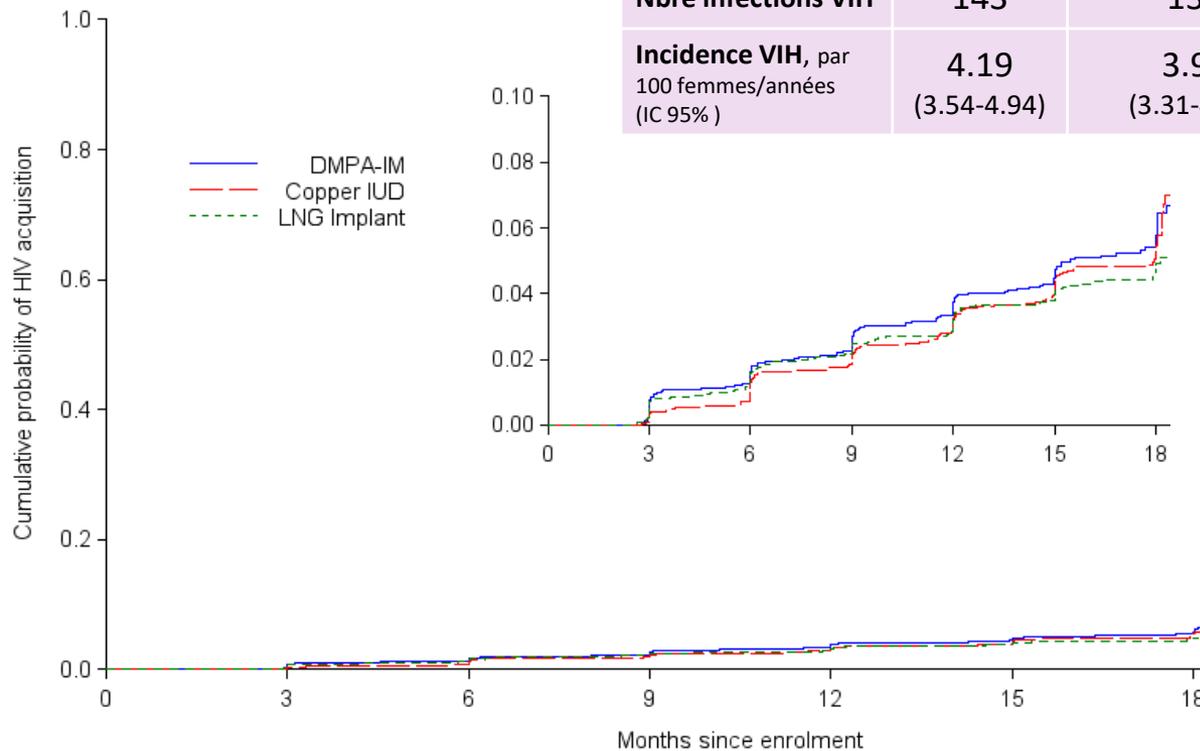


Taux de nouvelles infections au VIH



- Au total, **397 des 7829** femmes ont contracté le VIH au cours de l'étude
- Le taux global de nouvelles infections au VIH était de 3.81% par an (IC 95% 3.45-4.21).

Incidence VIH



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18
DMPA-IM	2556	2555	2478	2412	2341	2077	1595
Copper IUD	2571	2571	2539	2492	2440	2158	1656
LNG Implant	2588	2587	2534	2484	2442	2166	1670

Analyse selon l'Intention de traiter

	DMPA-IM	DIU cuivre (Copper IUD)	Implant LNG
Nbre infections VIH	143	138	116
Incidence VIH, par 100 femmes/années (IC 95%)	4.19 (3.54-4.94)	3.94 (3.31-4.66)	3.31 (2.74-3.98)

Incidence VIH – analyse selon l'intention de traiter

Analyse selon l'intention de traiter			
	DMPA-IM	DIU cuivre (Copper IUD)	Implant LNG
Nbr infections VIH	143	138	116
Incidence VIH , par 100 femmes/années (IC 95%)	4.19 (3.54-4.94)	3.94 (3.31-4.66)	3.31 (2.74-3.98)

DMPA-IM contre DIU cuivre	DMPA-IM contre Implant LNG	DIU cuivre contre Implant LNG
HR = 1.04	HR = 1.23	HR = 1.18
IC 96% = 0.82-1.33	IC 96% = 0.95-1.59	IC 96% = 0.91-1.53
p = 0.72	p = 0.097	p = 0.19

Grossesses

Analyse primaire selon intention de traiter

	DMPA-IM	DIU cuivre (Copper IUD)	Implant LNG
Nbr de grossesses	61	116	78
Incidence grossesses, par 100 femmes/années	1.75	3.27	2.19

Analyse d'usage continu (Continuous use analysis)

	DMPA-IM	DIUC cuivre (Copper IUD)	Implant LNG
Nbr de grossesses	18	35	21
Incidence grossesses, par 100 femmes/années	0.61	1.11	0.63

- Les taux de grossesse ont été faibles, dans les trois groupes, et la plupart des grossesses (71 %) sont survenues chez les femmes qui avaient précédemment cessé leur méthode randomisée.
- Toutes les méthodes avaient une efficacité contraceptive élevée - les taux de grossesse des deux méthodes hormonales ont été statistiquement inférieurs au DIU.

Evènements indésirables (EI)

- Les évènements indésirables graves ont été rares dans tous les groupes
- Les évènements indésirables qui ont entraîné l'arrêt de la méthode ont été relativement rares (7 % des femmes dans l'ensemble) et plus fréquents chez les femmes randomisées à l'implant LNG ou au DIU cuivre qu'au DMPA-IM

	DMPA-IM	DIU cuivre	LNG Implant
EIG	49 (1.88%)	92 (3.53%)	78 (2.99%)
EI qui ont entraîné l'arrêt de la méthode	109 (4.18%)	218 (8.36%)	226 (8.65%)

ECHO en résumé

- Cet essai randomisé multi-pays a mesuré l'incidence du VIH chez les femmes africaines affectées à une des trois méthodes contraceptives hautement efficaces.
- L'acceptation initiale de la méthode randomisée, la continuation contraceptive et la rétention ont été très élevées pour les trois méthodes.
- Les trois méthodes ont été efficaces pour prévenir la grossesse et ont été bien tolérées.
- L'incidence du VIH a été élevée dans les trois groupes.

Discussion – risque VIH

- Nous avons conçu cet essai pour détecter une augmentation de 50% de l'incidence du VIH pour chacune des méthodes contraceptives par rapport à chacune des autres. Aucune des comparaisons n'a montré d'augmentation de 50 % de l'incidence du VIH.
- Selon la conception de cette étude, une augmentation observée d'environ 30% de l'incidence du VIH aurait été jugée statistiquement significative, et les rapports de risque inférieurs à environ 1,17 auraient exclu une augmentation de 50 % du risque, selon un intervalle de confiance de 96%.

Discussion – risque VIH

- Nous avons conçu cet essai pour détecter une augmentation de 50% de l'incidence au VIH pour chacune des méthodes contraceptives par rapport à chacune des autres. Aucune des comparaisons n'a montré d'augmentation de 50 % de l'incidence du VIH.
- Le DMPA-IM et le DIU cuivre montrent un risque comparable au VIH, avec un rapport de risque de 1.04.

**DMPA-IM /
DIU cuivre**

HR = 1.04

IC 96% = 0.82-1.33

p = 0.72

Discussion – risque VIH

- Nous avons conçu cet essai pour détecter une augmentation de 50% de l'incidence au VIH pour chacune des méthodes contraceptives par rapport à chacune des autres. Aucune des comparaisons n'a montré d'augmentation de 50 % de l'incidence du VIH.
- Le DMPA-IM et le DIU cuivre ont eu des estimations de rapport de risque entre 1,17 et 1,30 par rapport à l'implant LNG, même si les ICs comprennent l'hypothèse nulle (pas de différence) ainsi qu'une augmentation de 50%.

DMPA-IM vs. LNG Implant	Copper IUD vs. LNG Implant
HR = 1.23	HR = 1.18
IC 96% = 0.95-1.59	IC 96% = 0.91-1.53
p = 0.097	p = 0.19

Discussion – et les autres méthodes de contraception?

- Nous avons choisi d'inclure trois méthodes contraceptives hautement efficaces, disponibles dans la région africaine, dont une méthode non hormonale et deux méthodes différentes de progestatif unique, pour raisons logistiques et financières.
- Nos résultats ne peuvent pas être généralisés à d'autres méthodes contraceptives non incluses dans l'étude (par ex., NET-En, DMPA-SC, autres DIUs contenant des hormones, etc.)
- Nous avons recruté des femmes qui souhaitaient une contraception efficace et notre essai n'incluait pas de groupe placebo ou sans contraceptif. L'objectif principal était de comparer les risques relatifs et les avantages des différentes méthodes l'une vis-à-vis de l'autre et non de les comparer à un groupe qui n'aurait pas utilisé de méthode contraceptive.

Discussion – incidence VIH

- Malgré une intervention individualisée de prévention du VIH offerte à toutes les participantes tout au long du programme de suivi, en appui d'un programme national de prévention et de traitement du VIH, une incidence alarmante du VIH a été observée dans cette population pendant l'étude. La prévalence d'ISTs au recrutement était également très élevée.
- Nos résultats soulignent le besoin critique de davantage d'efforts de prévention et de gestion du VIH et des ISTs pour les femmes africaines, y compris la nécessité d'offrir la PrEP et la prévention du VIH en intégration des services contraceptifs.

Conclusions

- De nombreuses femmes en Afrique courent un risque élevé d'infection par le VIH et de morbidité et de mortalité dues à une grossesse non désirée.
- Cet essai randomisé bien exécuté n'a pas trouvé de différence substantielle dans le risque d'acquisition du VIH entre les méthodes évaluées, et toutes les méthodes étaient sûres et très efficaces.
- Ces résultats soulignent l'importance du besoin d'un accès continu et accru à ces trois méthodes contraceptives, ainsi que d'un choix contraceptif élargi, complété par des services de prévention du VIH et des IST de haute qualité.

Remerciements

- Nous remercions les femmes qui ont participé à cette étude, leur motivation et leur dévouement et nous remercions les communautés qui ont participé à cet effort. Nous sommes reconnaissants aux membres du Conseil de surveillance des données et de la sécurité de l'essai, au Groupe consultatif communautaire global et aux conseils consultatifs communautaires locaux de chaque site d'essai. Nous remercions les comités d'éthique pour leur supervision, leur expertise et leur conseil.

Nous remercions les bailleurs de fonds de l'essai ECHO qui nous ont fait confiance pour investir dans cette étude d'importance globale.

BILL & MELINDA
GATES foundation



Contraceptifs donnés par l'USAID et la République d'Afrique du Sud

Site web - www.echo-consortium.com



HOME ABOUT ECHO ECHO STUDY STUDY PRODUCTS RESOURCES MEDIA CONTACT



Résultats publiés dans *The Lancet* :

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31288-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31288-7/fulltext)

Comment l'OMS va-t-elle prendre en compte les nouvelles données factuelles présentées par ECHO ?

Synthèse des données factuelles

- Valeurs et Préférences
- Etudes parues depuis la revue de 2016
- Qu'est-ce qu'ECHO apporte de plus aux données déjà existantes?

Développement de guides d'orientation

- Groupe de travail (GDT) sollicité
- Réunion du GDT 29-30 Juillet 2019
- Révision des recommandations anticipée pour août 2019

Support technique

- Communication des résultats et réponse immédiate aux politiques en cours
- Renforcement de l'intégration PF/VIH
- Soutien de l'accès au choix et à l'option des méthodes de contraception