



**HAL**  
open science

# Médicaments antirétroviraux et issues de grossesse : approche pharmaco-épidémiologique

Laura Saint-Lary

► **To cite this version:**

Laura Saint-Lary. Médicaments antirétroviraux et issues de grossesse : approche pharmaco-épidémiologique. Médecine humaine et pathologie. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2023. Français. NNT : 2023TOU30229 . tel-04551493

**HAL Id: tel-04551493**

**<https://theses.hal.science/tel-04551493>**

Submitted on 18 Apr 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# THÈSE

En vue de l'obtention du  
**DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE**  
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

---

Présentée et soutenue par  
**Laura SAINT-LARY**

Le 11 décembre 2023

**Médicaments antirétroviraux et issues de grossesse : approche  
pharmaco-épidémiologique**

---

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **PHARMACOLOGIE**

Unité de recherche :

**CERPOP - Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations  
de Toulouse**

Thèse dirigée par

**Agnès SOMMET et Valériane LEROY**

Jury

**Mme Florentia KAGUELIDOU**, Rapporteur

**M. Mahmoud ZUREIK**, Rapporteur

**Mme Jeanne SIBIUDE**, Examinatrice

**M. Antoine PARIENTE**, Examineur

**Mme Agnès SOMMET**, Directrice de thèse

**Mme Valériane LEROY**, Co-directrice de thèse

**M. Cyrille DELPIERRE**, Président

## Remerciements

**Aux membres de mon jury de thèse,**

**A mes rapporteurs de thèse, Florentia Kaguelidou et Mahmoud Zureik,** je suis honorée que vous ayez accepté d'évaluer mes travaux de thèse. Soyez assurés de ma gratitude et de mon profond respect. **A mes examinateurs de thèse, Jeanne Sibiude, Antoine Pariente et Cyrille Delpierre,** je vous remercie sincèrement de participer à mon jury de thèse.

**A mes co-directrices de thèse,**

**A Agnès Sommet, Directrice de thèse,** je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée dès mon arrivée en stage de Master 2. Merci de m'avoir enseignée la rigueur méthodologique, le sens critique et le goût de la pharmacologie. Je vous remercie infiniment pour vos nombreux conseils et encouragements, notamment lors des présentations orales ! Je n'aurai jamais osé me lancer sans votre aide. Enfin, merci pour la bienveillance et la compréhension dont vous avez toujours fait part.

**A Valériane Leroy, Directrice de thèse,** je vous remercie pour l'idée initiale de ce sujet de thèse et de cette belle collaboration avec Agnès. Merci de m'avoir choisie pour ce projet, et de m'avoir fait confiance sur la gestion de celui-ci. J'ai beaucoup appris à vos côtés, notamment dans le domaine du VIH qui vous anime avec passion. Merci pour vos encouragements, vos remarques justes, votre compréhension et votre bienveillance. Enfin, merci pour le soutien apporté dans les recherches (difficiles mais réalisables) de financement !

**A l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales,** merci pour le soutien financier apporté (ANRS n°12433 B112) pour la réalisation de ces travaux de thèse.

**A Christine Damase-Michel, Isabelle Lacroix, Justine Benevent, Anna-Belle Beau, Christophe Vayssière, Alpha Diallo, Laure-Amélie de Monteynard, Christelle Paul, Lucie Marchand, Roland Tubiana, Josiane Warszawski, Laurent Mandelbrot, Claire Rekacewicz, Ventsislava Petrov-Sanchez, Albert Faye, Jeanne Sibiude et François Dabis,** je vous remercie pour votre implication dans mes travaux de thèse, pour votre disponibilité lors de nos nombreux échanges passionnants et pour le partage de vos connaissances dans vos domaines d'expertise. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

**Aux membres de l'ANRS, à Laure-Amélie, Christelle, Noémie, Joséphine, Léna, Séverine et Alpha,** merci pour votre accueil chaleureux durant mes missions au sein de vos locaux.

**Aux membres du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse,** merci pour votre accueil, le partage de connaissances, et les échanges passionnants.

**Aux membres de l'équipe SPHERE,** et plus particulièrement aux membres des axes « Médicaments, grossesse et allaitement » et « Santé globale périnatale, enfants et adolescents en Afrique », je vous remercie de m'avoir intégrée dans vos équipes. Merci pour votre disponibilité. Nos réunions en petit comité m'ont beaucoup apporté sur la réflexion méthodologique, l'interprétation et la valorisation des résultats de ces travaux de thèse.

**A Sandra Bourguin,** merci pour toute l'aide que tu m'as apportée depuis mon arrivée en master. C'est toujours un plaisir de passer le pas de ta porte pour trouver ta bonne humeur communicative et ta bienveillance. **A Gaëlle Barencourt et Florence Fabre,** merci pour votre aide précieuse au sein du service !

**A mes collègues, partenaires de l'Aquarium, de l'étage du CEIP et des étages supérieurs,** merci pour votre soutien depuis mon arrivée dans le service, pour tous les moments d'échange, de partage et de détente gustative !

**A mes amis,** qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de cette thèse. Merci pour votre soutien et tous les moments partagés, essentiels pour se changer les idées ! **A Léna,** ma partenaire de biologie, de soirées étudiantes, et d'escapades marseillaises. Merci pour ton amitié précieuse, construite depuis tant d'années. **A Marie, Zenab et Gaëlle,** mes acolytes avec qui j'ai débuté au sein du service de pharmacologie ! Merci pour tous les bons moments de vie. **A Babeth et Mathieu,** mes piliers depuis le master, merci pour ces milliers de messages échangés. Sans vous, je n'aurais certainement pas eu la motivation et l'envie un peu folle de me lancer dans un doctorat ! Je suis fière de continuer à tisser une amitié solide, malgré les milliers de kilomètres qui nous séparent. Un immense merci à toi **ma Nat,** pour ces innombrables heures au téléphone, vraie thérapie dans nos vies à mille à l'heure ! Grâce à toi, j'apprends à avoir un peu plus de mordant au milieu de ma (trop grande) gentillesse. Merci de me coacher, de me soutenir et de trouver les mots justes. Tu es un exemple de détermination et de persévérance. Merci pour cette amitié et complicité inestimables. Tu es ma sœur née d'une autre mère.

**A mes parents,** je ne saurai jamais comment vous remercier pour toutes ces années où vous m'avez encouragée, rassurée et démontrée que j'étais capable d'accomplir de grandes choses. Merci de m'avoir toujours poussée à aller plus loin. Merci de garder votre porte toujours ouverte pour accueillir ma petite famille, retrouver nos moments familiaux, ou trouver simplement des oreilles attentives.

**A ma petite sœur, Gaëlle,** petite en âge mais grande par l'ambition. Généralement, les grandes sœurs servent à donner l'exemple, dans notre cas c'est toi qui me guides sur la voie de la réussite ! Je suis si fière de ton parcours et de tout ce que tu entreprends. Merci pour cette complicité qui nous lie, pour tous ces moments de rire, pour ces voyages aux quatre coins du monde. Merci pour ton soutien pendant la thèse et l'aide précieuse en tant que marraine ! Je le répète souvent, « tu es mon humain préféré ».

**A Aïdi,** merci pour ces belles années. Elles n'ont pas été assez nombreuses. Merci pour tout le bonheur que tu m'as apporté. Tu es dans mon cœur à tout jamais.

**A mes grands-parents,** merci d'avoir toujours été là pour moi. **A mon grand-père Jean,** tu es un vrai exemple de courage, de dévouement et de persévérance, j'espère être à la hauteur des valeurs que tu m'as inculquées et transmises. **A ma grand-mère Elise,** notre petite reine d'Angleterre du Comminges. Ta douceur, mêlée à ta force de caractère, nous ont inspirés la marque de fabrique de tous les Saint-Lary ! **A ma grand-mère Christiane,** Victor Hugo l'a si justement écrit, « Tu n'es plus là où tu étais, mais tu es partout là où je suis ». Pas un jour ne passe sans que je pense à toi. J'espère que de là où tu me regardes tu es fière de moi !

**A mes tantes, oncles, cousines et cousins,** merci pour tous ces moments conviviaux que je chéris. Note spéciale pour les repas à la Sortie 16 !

**A mes beaux-parents et mes belles-sœurs,** merci pour tous les bons moments et votre aide précieuse ces derniers mois.



**A Milan**, merci de m'avoir suivie et encouragée dans cette folle aventure : un bébé en 2022, une thèse en 2023 ! Merci pour ton soutien infailible, tes encouragements dans les moments de doute. Je mesure la chance que j'ai de t'avoir dans ma vie. Je nous souhaite encore mille et une année de bonheur, il nous faudra au moins tout ce temps pour profiter et accomplir tous nos rêves les plus fous. Je t'aime.

**A Léo**, je ne pouvais finir mes remerciements sans un mot pour toi. Il y a des rencontres qui nous bouleversent à tout jamais, tu en fais partie. Merci de m'avoir choisie comme maman. Merci d'être toi, plein de vie, d'enthousiasme et de caractère bien trempé (de qui tiens-tu cela ? ...). J'espère te transmettre mon envie d'apprendre, ma curiosité et ma détermination. Maman sera toujours là pour toi. Je t'aime d'un amour inconditionnel !

## I) Table des matières

Liste des figures.....	8
Liste des tableaux.....	9
Liste des abréviations.....	10
Résumé des travaux.....	12
Abstract.....	14
I) Introduction.....	16
A) Epidémiologie de l'infection par le VIH.....	16
B) L'infection par le VIH chez la femme enceinte non traitée par médicaments antirétroviraux.....	17
a) La transmission mère-enfant (TME) du VIH.....	17
b) Les issues de grossesses défavorables.....	18
C) La prise en charge des femmes enceintes vivant avec le VIH.....	21
a) Médicaments antirétroviraux.....	21
b) Physiopathologie de l'infection par le VIH.....	21
i. Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI).....	23
ii. Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).....	25
iii. Inhibiteurs de la protéase (IP).....	26
iv. Inhibiteurs de l'intégrase (INI).....	27
v. Inhibiteurs de fusion et inhibiteur du CCR5.....	28
c) Pharmacocinétique et pharmacodynamique des médicaments antirétroviraux pendant la grossesse.....	29
d) Recommandations des traitements antirétroviraux chez les femmes enceintes.....	29
C) Difficultés liées à l'évaluation des conséquences de l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse.....	34
II) Questions de recherche et objectifs.....	36
III) Cadre du doctorat.....	37
IV) Approche multi-source : bases de données utilisées pour ces travaux de thèse.....	38
A) Revue systématique de la littérature et méta-analyse.....	38
B) Sources de données en pharmacovigilance.....	41
a) La pharmacovigilance.....	41
b) La base de données de pharmacovigilance de l'ANRS.....	42
c) La base de données mondiale de pharmacovigilance, Vigibase®.....	44
C) EUROmedicAT.....	46
V) Résultats des travaux de thèse.....	49

A)	Issues de grossesse défavorables et exposition prénatale aux inhibiteurs de la protéase versus inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse chez les femmes enceintes infectées par le VIH : revue systématique de la littérature et méta-analys .....	49
a)	Contexte .....	49
b)	Problématique et objectifs de l'étude.....	49
c)	Méthodes .....	49
d)	Principaux résultats .....	50
e)	Publication n°1 .....	51
B)	Exposition aux médicaments antirétroviraux in utero et issues de grossesse : analyse secondaire des données de pharmacovigilance des recherches sur le VIH promues par l'Inserm-ANRS.....	83
a)	Contexte .....	83
b)	Problématique et objectifs de l'étude.....	83
c)	Méthodes .....	84
d)	Principaux résultats .....	85
e)	Publication n°2 .....	86
C)	Exposition aux inhibiteurs de l'intégrase et anomalies congénitales : étude cas/non-cas à partir de la base de données mondiale de pharmacovigilance Vigibase .....	110
a)	Contexte .....	110
b)	Problématique et objectifs.....	110
c)	Méthodes .....	110
d)	Résultats .....	111
e)	Publication n°3 .....	112
D)	EuroCAARV : European study of Congenital Anomalies associated with Antiretroviral medicine exposure .....	141
a)	Contexte .....	141
b)	Problématique et objectif .....	141
c)	Méthodes .....	142
d)	Résultats .....	143
e)	Discussion des principaux résultats.....	144
f)	Valorisation scientifique.....	164
VI)	Discussion .....	165
A)	Intérêt de l'approche multi-source .....	165
B)	Synthèse des résultats.....	171
C)	Validité externe des résultats.....	172
D)	Aspects méthodologiques .....	174
E)	Généralisation des résultats.....	177

VII)	Perspectives de recherche .....	178
A)	Bases de données médico-administratives .....	178
B)	Etude de cohorte internationale conduite en Afrique Sub-Saharienne.....	180
C)	Etude de cohorte visant à évaluer l'impact de l'exposition médicamenteuse chez les enfants jusqu'à l'âge de 8 ans .....	180
VIII)	Conclusion .....	182
	Références.....	183

## Liste des figures

Figure 1	Estimation mondiale du nombre d'adultes et d'enfants vivants avec le VIH en 2021.	16
Figure 2	Distribution des nouvelles infections par le VIH et de la population, par âge et sexe, en Afrique Sub-Saharienne, en 2020.	17
Figure 3	Cycle de réplication du virus du VIH.	22
Figure 4	Structure du virus du VIH.	23
Figure 5	Mécanisme d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.	24
Figure 6	Mécanisme d'action des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse.	25
Figure 7	Mécanisme d'action des inhibiteurs de protéase.	26
Figure 8	Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'intégrase.	27
Figure 9	Mécanisme d'action du maraviroc.	28
Figure 10	Evolution de la couverture antirétrovirale maternelle et réduction du nombre d'enfants infectés par voie verticale par le VIH depuis 2010.	29
Figure 11	Malformations du tube neural en fonction du traitement antirétroviral maternel et du statut d'infection par le VIH, août 2014-mars 2019 dans l'étude TSEPAMO.	31
Figure 12	Description des risques liés à l'exposition médicamenteuse in utero en fonction des phases de développement du fœtus.	35
Figure 13	Exemple d'un forest-plot, résumant les résultats graphiques d'une méta-analyse.	40
Figure 14	Circuit de déclaration d'un effet indésirable médicamenteux en France, en Europe et dans le Monde.	42
Figure 15	Constitution de la base de données EFEMERIS.	47
Figure 16	Nombre de cas d'anomalies congénitales observés après une exposition aux médicaments antirétroviraux par registres, entre 1995 et 2019.	146
Figure 17	Diagramme de flux résumant la sélection de la population d'étude des analyses principales.	146
Figure 18	Etude de cohorte observationnelle analytique longitudinale de type exposés non-exposés.	166
Figure 19	Etude observationnelle analytique de type cas/témoins.	166
Figure 20	Etude expérimentale, de type essai clinique contrôlé randomisé.	167

## Liste des tableaux

Tableau 1	Synthèse des données d'issues de grossesse défavorables chez les femmes enceintes infectées et non infectées par le VIH, publiées dans une revue systématique de la littérature et méta-analyse en 2016	19
Tableau 2	Evolution des recommandations de l'OMS relatives aux médicaments antirétroviraux chez la femme enceinte entre 2003 et 2023.	33
Tableau 3	Description des données démographiques, maternelles et de naissance des cas d'anomalies congénitales observés pour tout médicament antirétroviral, et chaque médicament présentant plus de 20 cas, dans 14 registres européens entre 1995 et 2019.	147
Tableau 4	Description de l'exposition médicamenteuse aux antirétroviraux, parmi les 173 cas d'anomalies congénitales retrouvés dans 14 registres européens, entre 1995 et 2019.	151
Tableau 5	Nombre et diagnostic des 173 cas d'anomalies congénitales retrouvés dans 14 registres européens, entre 1995 et 2019.	153
Tableau 6	Description des anomalies congénitales observées par sous-groupe d'EUROCAT et par médicament antirétroviral spécifique (n>20), après une exposition aux médicaments antirétroviraux, dans 14 registres européens entre 1995 et 2019.	154
Tableau 7	Reporting odds ratio ajustés estimés dans l'analyse principale pour la confirmation de précédents signaux et la détection de nouveaux signaux entre la survenue d'anomalies congénitales et l'exposition aux médicaments antirétroviraux.	158
Tableau 8	Reporting odds ratio ajustés estimés dans l'analyse de sensibilité incluant 171 cas pour la confirmation de précédents signaux et la détection de nouveaux signaux entre la survenue d'anomalies congénitales et l'exposition aux médicaments antirétroviraux.	161
Tableau 9	Synthèse des études sélectionnées dans l'approche multi-source.	169

## Liste des abréviations

3TC	Lamivudine
ABC	Abacavir
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida et hépatites virales
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN	Acide Ribonucléique
ARV	Antirétroviraux
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
ATZ	Atazanavir
AZT ou ZDV	Zidovudine
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
BTG	Bictegravir
CIM-10	Classification Internationale des Maladies, 10 <sup>ième</sup> version
COBI ou /c	Cobicistat
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CTG	Cabotegravir
D4T	Stavudine
DCI	Dénomination Commune Internationale
DDC	Zalcitabine
DDI	Didanosine
DLV	Delavirdine
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFEMERIS	Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques
EFV	Efavirenz
EIM	Effet indésirable médicamenteux
EMA	European Medicines Agency
ETR	Etravirine
EUROCAARV	European study of Congenital Anomalies associated with Antiretroviral medicine exposure
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabine
FPV	Fosamprenavir
gp	Glycoprotéine
HIC	High Income Countries
IDV	Indinavir
INI	Inhibiteur de l'intégrase
INTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
INNTI	Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteur de la protéase
LPV	Lopinavir
LMIC	Low and Middle Income Countries
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MVC	Maraviroc
NFV	Nelfinavir
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NVP	Nevirapine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé



PI	Protease inhibitor
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirine
RTV ou /r	Ritonavir
Sida	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SQV	Saquinavir
T20	Enfuvitide
TAF	Tenofovir alafenamide fumarate
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
TPV	Tipranavir
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Résumé des travaux

En 2022, environ 38 millions de personnes dans le Monde étaient infectées par le VIH, comprenant 1,2 million de femmes enceintes. De nombreuses études ont mis en évidence un risque plus élevé d'issues de grossesse défavorables chez les femmes vivant avec le VIH par rapport à celles non-infectées. De plus avant l'ère des médicaments antirétroviraux, le risque de transmission mère-enfant du virus était élevé. Depuis 2000, l'OMS a progressivement recommandé les médicaments antirétroviraux, utilisés seuls puis en combinaison, pour réduire le risque de transmission du virus de la mère à l'enfant, puis pour améliorer la santé maternelle, et réduire la transmission sexuelle du VIH. Or, les médicaments antirétroviraux sont aussi associés avec un risque d'issues de grossesse défavorables plus élevé chez les femmes traitées. Depuis la recherche de traitements optimisés, c'est-à-dire mieux tolérés pour les femmes, sans risque de foeto-toxicité, et plus efficaces pour réduire la réplication virale chez les mères et la transmission à l'enfant, n'a cessé de progresser, représentant un enjeu majeur avec la généralisation de l'accès au traitement. Depuis 2004, des programmes d'accès aux médicaments antirétroviraux à large échelle ont été mis en œuvre, tenant compte des bénéfices apportés en termes de santé maternelle et de prévention du risque de transmission de la mère à l'enfant. Ainsi en 2022, la couverture mondiale des médicaments antirétroviraux concernait 82% des femmes enceintes vivant avec le VIH, soit 984 000 femmes. Depuis 2019, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande une combinaison antirétrovirale basée sur le dolutegravir, un inhibiteur de l'intégrase (INI), pour toute personne vivant avec le VIH, présentant la meilleure efficacité et tolérance en comparaison des autres médicaments antirétroviraux. Des combinaisons basées sur un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de la protéase (IP) sont toujours utilisées comme traitement de deuxième ou troisième ligne chez les femmes enceintes. Mes travaux de thèse ont pour objectif d'explorer la relation VIH, médicaments antirétroviraux et issues de grossesse, afin d'évaluer le versant risque de la balance bénéfice-risque de ces médicaments. Les objectifs spécifiques concernent l'évaluation des risques liés à l'utilisation des différents médicaments antirétroviraux sur les issues de grossesse, en utilisant une approche multi-source, basée sur les données de la littérature et de plusieurs bases de données de pharmacovigilance.

Le premier travail a consisté à conduire une revue systématique de la littérature et une méta-analyse pour mesurer les risques d'issues de grossesse défavorables après une exposition prénatale aux combinaisons d'IP en comparaison des combinaisons d'INNTI. Aucun risque significatif n'a été mis en évidence pour la majorité des issues de grossesse défavorables évaluées dans la méta-analyse, comprenant 32 études et 45 427 femmes enceintes. Toutefois, une augmentation globale significative du risque de nouveau-nés très petits pour l'âge gestationnel a été retrouvée après une exposition aux combinaisons d'IP (sRR 1,41 [1,08-1,84]) en comparaison des combinaisons d'INNTI, à partir de deux études (publication n°1, BMC Pregnancy and Childbirth, 2023).

La deuxième étude a consisté à conduire une revue rétrospective et exhaustive des issues de grossesses survenues dans les essais et cohortes conduits et répertoriés dans la base de données de pharmacovigilance de l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales). Celle-ci visait à mesurer les risques d'issues de grossesse défavorables après une exposition prénatale aux différentes combinaisons antirétrovirales en comparaison des combinaisons d'INNTI. Aucune augmentation significative du risque d'avortement spontané, de prématurité et de faible poids de

naissance n'a été retrouvée suite à une exposition à l'une des combinaisons antirétrovirales en comparaison des combinaisons d'INNTI, dans cette revue qui incluait 34 études et 918 grossesses. Néanmoins, un risque accru de faible poids de naissance a été observé après une exposition prénatale aux combinaisons INTI exclusives (ORa 6,05 [1,25-29,16]), en comparaison des combinaisons d'INNTI. Toutefois, ce résultat n'a pas été confirmé par les analyses de sensibilité (publication n°2, Br J Clin Pharmacol, 2022).

Enfin, deux approches ont été utilisées à partir des données post-marketing dans l'objectif de détecter des signaux de disproportionnalité relatifs à la survenue d'anomalies congénitales après une exposition prénatale aux médicaments antirétroviraux : la première à partir de la base de données mondiale de pharmacovigilance VigiBase®, et la deuxième à partir de la base de données centrale d'EUROmedicAT (un système européen d'évaluation de la sécurité d'emploi des médicaments pendant la grossesse, au regard du risque d'anomalies congénitales). Au sein de la base de données mondiale de pharmacovigilance VigiBase®, aucun signal de disproportionnalité significatif entre la survenue d'anomalies congénitales et l'exposition aux INI pendant la grossesse n'a été mis en évidence, en comparaison des autres médicaments antirétroviraux, à partir de 520 anomalies congénitales identifiées. Plus spécifiquement, des signaux de disproportionnalité significatifs ont été retrouvés entre les anomalies congénitales des systèmes urinaire et digestif et l'exposition au raltegravir (RORa 3,40 [1,51-7,69] et 4,75 [1,81-12,48] respectivement) ; entre les anomalies congénitales du système urinaire et l'exposition à l'elvitegravir (RORa 3,86 [1,22-12,19]) ; et enfin entre les anomalies de fermeture du tube neural et l'exposition au dolutegravir (RORa 4,71 [1,21-18,36]) (publication n°3, article soumis, 2023). Un signal précédemment identifié dans la littérature scientifique, relatif à la survenue d'anomalies congénitales du cœur et une exposition prénatale à la zidovudine, a été confirmé par l'analyse de la base de données d'EUROmedicAT (aROR 3.66 [1.63-8.23]). Aucun autre signal n'a été en évidence dans les analyses exploratoires (publication n°4, article en cours de rédaction).

Mes travaux de thèse ont montré l'intérêt des données de pharmacovigilance pour explorer le risque tératogène. En effet, les femmes enceintes sont trop souvent exclues des essais cliniques de pré-commercialisation, de sorte que la sécurité de nombreux médicaments pendant la grossesse n'a pas été établie au moment où le médicament est autorisé, ce qui a pour conséquence d'exposer les femmes enceintes après la mise sur le marché à des risques méconnus. La surveillance des effets tératogènes des médicaments est donc essentielle. Mes travaux ont également permis de confirmer certains signaux identifiés dans la littérature, et plus particulièrement d'en identifier de nouveaux qui devront être suivis et confirmés dans de futures études pharmacoépidémiologiques prospectives. Il apparaît nécessaire de poursuivre l'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse chez les femmes vivant avec le VIH. La balance bénéfico-risque reste en faveur de l'utilisation des médicaments antirétroviraux pendant la grossesse, favorisant la santé maternelle, la prévention du risque de transmission de la mère à l'enfant au prix d'un risque d'issues de grossesse défavorables jugé acceptable.

**Mots clés** : VIH, Médicaments antirétroviraux, Issues de grossesse, Pharmacoépidémiologie

## Abstract

In 2022, 38 million people lived with HIV worldwide, of whom 1.2 million were pregnant women. Several studies have reported higher risks of adverse pregnancy outcomes among women living with HIV compared to non-infected women. Moreover, before the era of antiretroviral therapy, the risk of mother-to-child transmission was substantial. Since 2000, WHO has gradually recommended antiretroviral drugs, used alone and then in combination, to reduce the risk of mother-to-child transmission, then to improve maternal health, and to reduce sexual transmission of HIV. Antiretroviral drugs are also associated with higher risks of adverse pregnancy outcomes in treated women. The search for optimized treatments (namely those who were best tolerated in women, without risk of foeto-toxicity, and most effective in viral suppression in mothers and transmission to children) has continued to progress, representing a major challenge with the generalization of access to treatment. Since 2004, large-scale antiretroviral drug access programmes have been implemented, taking into account the benefits in terms of maternal health and prevention of the risk of mother-to-child transmission. In 2022, 82% of pregnant women (984,000 women) had received antiretroviral drugs worldwide. Since 2019, the World Health Organization has recommended an antiretroviral combination based on dolutegravir, an integrase inhibitor (INI), for all adults living with HIV, thanks to the best efficacy and tolerance compared to all other antiretroviral drugs. Combinations based on a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or protease inhibitor (PI) are still used as a second- or third-line treatment in pregnant women. My thesis work aims to explore the relationship between HIV, antiretroviral drugs and pregnancy outcomes, in order to assess the risk side of the benefit-risk balance of these drugs. The specific objectives are related to the risk assessment of the use of different antiretroviral drugs on pregnancy outcomes, using a multi-source approach, based on literature data, and several pharmacovigilance databases.

The first work consisted in conducting a systematic review of the literature and a meta-analysis to measure the risks of adverse pregnancy outcomes after prenatal exposure to PI combinations compared to NNRTI combinations. No significant risks were identified for the majority of adverse pregnancy outcomes assessed in the meta-analysis, including 32 studies and 45,427 pregnant women. However, a significant overall increased risk of very small for gestational age newborns was found after exposure to PI combinations (sRR 1.41 [1.08-1.84]) compared to NNRTI combinations, from two studies (Publication No. 1, BMC Pregnancy and Childbirth, 2023).

The second study consisted in conducting a retrospective and exhaustive review of pregnancy outcomes occurred in trials and cohorts, conducted and listed in the ANRS pharmacovigilance database (National Agency for Research on AIDS and viral hepatitis). This study aimed to measure the risks of adverse pregnancy outcomes after prenatal exposure to different antiretroviral combinations compared to NNRTI combinations. No significant increased risks of spontaneous abortion, prematurity and low birthweight were found after exposure to antiretroviral combinations compared to NNRTI combinations, from an exhaustive cases review in the ANRS pharmacovigilance database, including 34 studies and 918 pregnancies. Nevertheless, an increased risk of low birthweight was observed after prenatal exposure to exclusive NRTI combinations (ORa 6.05 [1.25-29.16]), compared to NNRTI combinations. However, this result was not confirmed by the sensitivity analyses (Publication No. 2, Br J Clin Pharmacol, 2022).

Finally, two approaches were used from post-marketing data to detect disproportionality signals related to congenital anomalies after prenatal exposure to antiretroviral drugs: the first from the global pharmacovigilance database VigiBase®, and the second from the EUROmedICAT central database (a

European system for assessing the safety of medicinal products used during pregnancy and the risk of birth defects). Within the VigiBase® global pharmacovigilance database, no significant signals between congenital anomalies and exposure to INI during pregnancy compared to other antiretroviral drugs were reported from 520 birth defects, identified in the worldwide pharmacovigilance database VigiBase®. However, specific significant signals were reported for raltegravir/elvitegravir/dolutegravir exposure and urinary malformations (aROR 3.40 [1.51-7.69]); 3.86 [1.22-12.19]), digestive malformations (aROR 4.75 [1.81-12.48]), and NTDs (aROR 4.71 [1.21-18.36]) (publication no. 3, article submitted, 2023). A previous signal identified in the literature review, relating to congenital heart defects and prenatal exposure to zidovudine, was confirmed by analysis of the EUROmediCAT central database (aROR 3.66 [1.63-8.23]). No other signals were reported in the exploratory analyses (publication no. 4, article in preparation).

My thesis work has shown the value of pharmacovigilance data to explore teratogenic risk. Indeed, pregnant women are too often excluded from pre-market clinical trials. The safety of many drugs used during pregnancy was not established when the drug is authorized, consequently pregnant women were exposed to unknown risks. Monitoring the teratogenic effects of drugs is essential. My work has also confirmed some signals identified in the literature, and more particularly has identified new ones that will have to be monitored and confirmed in future prospective pharmaco-epidemiological studies. The evaluation of antiretroviral exposure on pregnancy outcomes remains crucial to fully assess the benefit-risk balance. The benefit-risk balance remains in favour of the use of antiretroviral drugs during pregnancy, thanks to the improvement of maternal health, prevention of mother-to-child transmission at the cost of an acceptable risk of adverse pregnancy outcomes.

**Key words:** HIV, antiretroviral drugs, pregnancy outcomes, pharmacoepidemiology

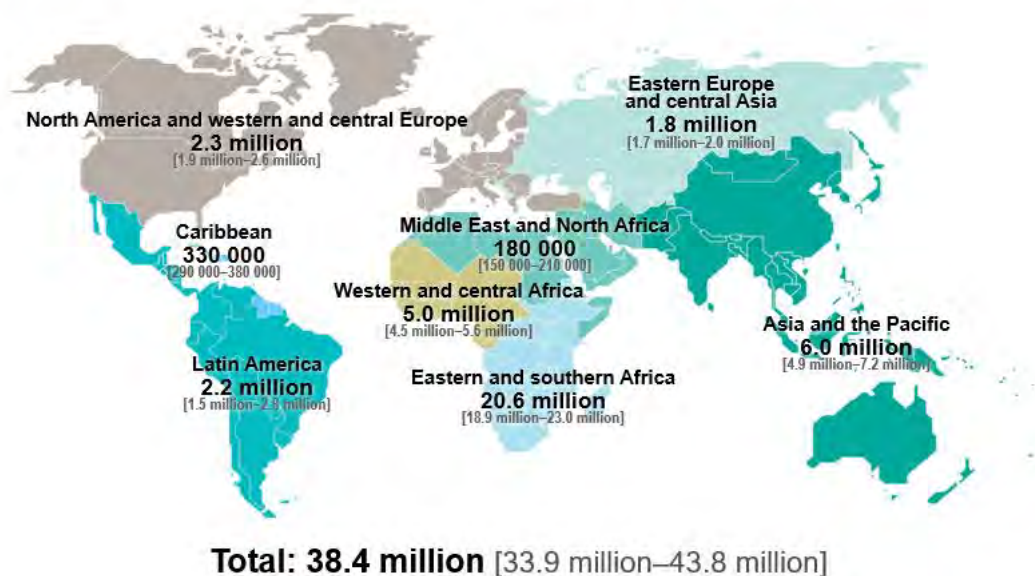
## l) Introduction

### A) Epidémiologie de l'infection par le VIH

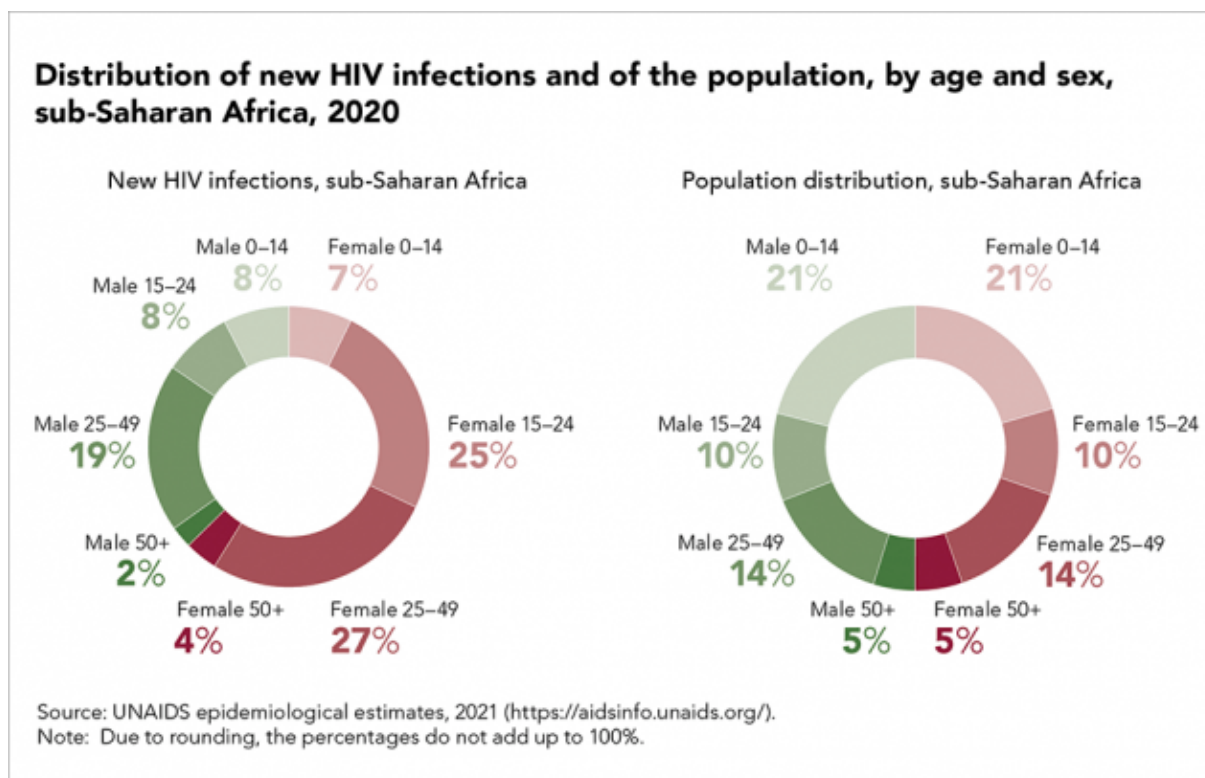
Depuis son apparition, 84,2 millions de personnes ont été infectées par le virus du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) dans le Monde (1). En 2021, environ 38 millions de personnes dans le Monde étaient infectées par le VIH, comprenant 20,7 millions de femmes et jeunes filles ainsi que 1,7 million d'enfants. En 2021, 650 000 décès liés au VIH et 1,5 million de nouvelles infections ont été identifiées (1).

L'épidémie du VIH est plus largement répandue dans les pays à faible et moyen revenu, notamment dans les pays de l'Afrique Sub-Saharienne, où vivent actuellement 50% des personnes infectées par le VIH (figure 1). Dans cette région, six nouvelles infections sur sept sont constatées chez des adolescentes âgées de 15 à 19 ans. Les femmes âgées de 15 à 24 ans sont également deux fois plus à risque d'être infectées par le VIH que les hommes de la même tranche d'âge (figure 2). En Afrique Sub-Saharienne en 2021, environ 4 000 femmes âgées de 15 à 24 ans ont été infectées par le VIH chaque semaine (1). Ainsi, 50% des nouvelles infections mondiales ont été identifiées chez des femmes, allant jusqu'à 63% en Afrique Sub-Saharienne.

#### Adults and children estimated to be living with HIV | 2021



**Figure 1 : Estimation mondiale du nombre d'adultes et d'enfants vivants avec le VIH en 2021.** Source : Diapositives clés sur les données épidémiologiques – Juillet 2022 <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/core-epidemiology-slides>



**Figure 2 : Distribution des nouvelles infections par le VIH et de la population, par âge et sexe, en Afrique Sub-Saharienne, en 2020.**  
 Source [https://www.unaids.org/sites/default/files/styles/webstory\\_ptohoqallerytopimage/public/Distribution-of-new-HIV-infections-and-of-the-population\\_960.png?itok=9x13N-BX](https://www.unaids.org/sites/default/files/styles/webstory_ptohoqallerytopimage/public/Distribution-of-new-HIV-infections-and-of-the-population_960.png?itok=9x13N-BX)

En Afrique sub-Saharienne où l'épidémie est généralisée avec une transmission sexuelle prédominante et une population jeune, le nombre de femmes vivant avec le VIH en âge de procréer, susceptibles d'être enceintes, reste important chaque année. Parmi les 38 million de personnes infectées par le VIH en 2022, 1,2 million étaient des femmes enceintes (2). En France, environ 1 500 naissances de femmes infectées par le VIH sont rapportées chaque année (3).

**B) L'infection par le VIH chez la femme enceinte non traitée par médicaments antirétroviraux**

**a) La transmission mère-enfant (TME) du VIH**

Le VIH peut-être peut être transmis de la mère à l'enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement (4). La voie mère-enfant est aussi appelée transmission verticale.

Avant l'ère des médicaments antirétroviraux, le taux de transmission verticale du virus du VIH était estimé à 15-30% pour les enfants non allaités, et atteignait 45% pour les enfants exposés à l'allaitement maternel (5). Depuis les années 1996, les essais conduits sur la réduction de la transmission mère-enfant ont progressivement montré l'efficacité des médicaments antirétroviraux, seuls puis en



combinaison, pour réduire la transmission verticale (6–8). Depuis, les recommandations de l’OMS ont évolué dans le contexte des preuves croissantes de l’efficacité et de l’innocuité du traitement antirétroviral, et de la nécessité de simplifier et de garantir l’accès aux traitements. Aujourd’hui, grâce aux médicaments antirétroviraux maternels pendant la grossesse et l’allaitement, et les prophylaxies post-exposition chez l’enfant, les taux de transmission verticale du VIH sont inférieurs à 1% dans les pays à haut revenu et 5% dans les pays à faible et moyen revenu (9,10).

#### **b) Les issues de grossesses défavorables**

L’infection par le VIH chez la femme enceinte non traitée par antirétroviraux est associée à un risque accru d’issues de grossesse défavorables. Une méta-analyse d’études de cohortes prospectives avant l’ère des antirétroviraux (11) montre que l’infection maternelle par le VIH est associée à un risque accru de naissance prématurée (risque relatif [RR] 1,50, [1,24-1,82]), de faible poids de naissance (RR 1,62, [1,41-1,86]), de retard de croissance intra-utérin (RR 1,31, [1,14-1,51]) et de mortinatalité (RR 1,67, [1,05-2,66]). Des études de cohortes rétrospectives suggèrent également un risque accru de faible poids de naissance à terme (RR 2,62, [1,15-5,93]) et de faible poids de naissance prématuré (RR 3,25, [2,12-4,99]). C’est en Afrique sub-Saharienne que l’on trouve les preuves les plus solides et les plus cohérentes de ces associations. Les résultats de cette revue systématique de la littérature et méta-analyse sont résumés dans le tableau 1. Il a été rapporté que le stade d’immunodéficience maternelle était positivement corrélé avec un risque de naissance prématuré (12,13). De plus, après la naissance, les nouveau-nés exposés au VIH durant la grossesse étaient plus à risque de développer des infections des voies respiratoires basses, des gastro-entérites et des infections néonatales à streptococcus B.

**Tableau 1** : Synthèse des données d'issues de grossesse défavorables chez les femmes enceintes infectées non traitées et non infectées par le VIH, publiées dans une revue systématique de la littérature et méta-analyse en 2016 (11)

Cohort design and number of studies, by geographic location	Cases among number of HIV-positive women	Cases among number of HIV-negative women	Total number of women	RR and 95%CI
<b>Preterm birth</b>				
Prospective (n=14)	887/4632 (19.15%)	823/7238 (11.37%)	11870	<b>1.50 (1.24-1.82)</b>
Sub-Saharan Africa (n=11)	812/4229 (19.20%)	769/5907 (13.02%)	10136	<b>1.42 (1.21-1.65)</b>
Asia (n=1)	37/150 (24.67%)	14/152 (9.21%)	302	<b>2.68 (1.51-4.75)</b>
Europe (n=1)	31/151 (20.53%)	38/164 (23.17%)	315	0.89 (0.58-1.35)
The Americas (n=1)	7/102 (6.86%)	2/1015 (0.20%)	1117	<b>34.83 (7.33-165.45)</b>
Retrospective (n=8)	536/2533 (21.16%)	1778/17361 (10.24%)	19894	<b>1.82 (1.41-2.34)</b>
Sub-Saharan Africa (n=3)	131/852 (15.38%)	695/6901 (10.07%)	7753	<b>2.23 (1.57-3.16)</b>
Asia (n=1)	21/247 (8.50%)	386/5488 (7.03%)	5735	1.21 (0.79-1.84)
Europe (n=1)	12/82 (14.63%)	44/302 (14.57%)	384	1.00 (0.56-1.81)
The Americas (n=3)	372/1352 (27.51%)	653/4670 (13.98%)	6022	<b>1.91 (1.23-2.95)</b>
<b>Low-birth-weight</b>				
Prospective (n=16)	825/4963 (16.62%)	813/8419 (9.66%)	13382	<b>1.62 (1.41-1.86)</b>
Sub-Saharan Africa (n=12)	679/4360 (15.57%)	502/6012 (8.35%)	10372	<b>1.69 (1.43-2.00)</b>
Asia (n=1)	32/150 (21.33%)	15/152 (9.87%)	302	<b>2.16 (1.22-3.82)</b>
Europe (n=1)	49/153 (32.03%)	43/164 (26.22%)	317	1.22 (0.86-1.73)
The Americas (n=2)	65/300 (21.67%)	253/2091 (12.10%)	2391	1.34 (0.86-2.09)
Retrospective (n=9)	794/3921 (20.25%)	1792/18907 (9.48%)	22828	<b>1.93 (1.48-2.52)</b>
Sub-Saharan Africa (n=5)	362/2303 (15.72%)	767/8365 (9.17%)	10668	<b>1.89 (1.29-2.76)</b>
Asia (n=1)	32/266 (12.03%)	419/5872 (7.14%)	6138	<b>1.69 (1.20-2.36)</b>
The Americas (n=3)	400/1352 (29.59%)	606/4670 (19.98%)	6022	<b>2.09 (1.33-3.29)</b>
<b>Small for gestational age</b>				
Prospective (n=4)	347/2024 (17.14%)	347/3062 (11.33%)	5086	<b>1.31 (1.14-1.51)</b>
Sub-Saharan Africa (n=3)	339/1874 (18.09%)	341/2910 (11.72%)	4784	<b>1.33 (1.13-1.57)</b>
Asia (n=1)	8/150 (5.33%)	6/152 (3.95%)	302	1.35 (0.48-3.80)
Retrospective (n=3)	135/752 (17.95%)	914/8477 (10.78%)	9229	<b>2.08 (1.26-3.46)</b>
Sub-Saharan Africa (n=2)	42/189 (22.22%)	675/6225 (10.84%)	6414	<b>2.50 (1.04-5.97)</b>
The Americas (n=1)	93/563 (16.52%)	239/2252 (10.61%)	2815	<b>1.56 (1.25-1.94)</b>
<b>Stillbirth</b>				
Prospective (n=2)	44/583 (7.55%)	26/585 (4.44%)	1168	<b>1.67 (1.05-2.66)</b>

Sub-Saharan Africa (n=2)	44/583 (7.55%)	26/585 (4.44%)	1168	<b>1.67 (1.05-2.66)</b>
--------------------------	----------------	----------------	------	-------------------------

CI95%: Confidence interval; HIV: Human Immunodeficiency Virus; RR: Relative risk.

### **C) La prise en charge des femmes enceintes vivant avec le VIH**

A partir des données de la littérature scientifique, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a progressivement recommandé depuis les années 2000 (14) la poursuite ou l'initiation d'un traitement antirétroviral, utilisés seul puis en combinaison, chez toute femme enceinte vivant avec le VIH au long cours, pour sa propre santé (réduction de la charge virale), et également pour prévenir la transmission sexuelle et la transmission de la mère à l'enfant (PTME) (15). Depuis la recherche de traitements optimisés, c'est-à-dire ceux les mieux tolérés pour les femmes, sans risque de foeto-toxicité, et plus efficaces pour réduire la réplication virale chez les mères et la transmission à l'enfant, n'a cessé de progresser, représentant un enjeu majeur avec la généralisation de l'accès au traitement (16,17). D'autres mesures de prévention sont également recommandées pour diminuer le risque de transmission verticale du VIH, dans les contextes où cela est réalisable, c'est-à-dire en proposant un accouchement par césarienne si la charge virale en fin de grossesse est supérieure à 1000 copies/mL, et en substituant l'allaitement par d'autres alternatives pour réduire la transmission postnatale (4,18).

Les choix des médicaments à utiliser et du moment pour débiter le traitement s'intègrent dans une stratégie qui doit tenir compte des aspects virologiques, fœtaux et obstétricaux, de l'évaluation des bénéfices et des risques connus des médicaments, et de l'adhésion de la femme, au mieux avant la grossesse (suivi préconceptionnel).

#### **a) Médicaments antirétroviraux**

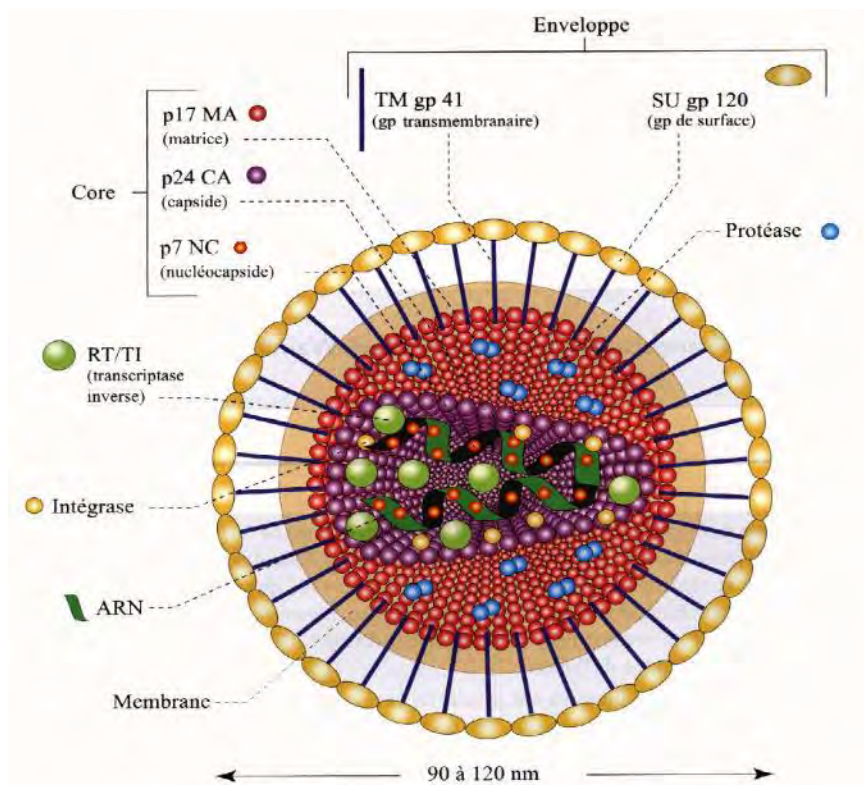
Les médicaments antirétroviraux agissent à différentes étapes du cycle de réplication du virus du VIH. Ces médicaments sont généralement utilisés sous forme de combinaisons, pour assurer une meilleure efficacité et prévenir des formes de résistances. Une étude a montré que les trithérapies sont nécessaires pour garantir une suppression virologique efficace à long terme, sans résistance (19). Majoritairement, les trithérapies sont composées de deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse, associés à un médicament antirétroviral d'une autre classe thérapeutique (inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, inhibiteur de la protéase, inhibiteur de l'intégrase, inhibiteur de fusion ou inhibiteur du récepteur CCR5).

#### **b) Physiopathologie de l'infection par le VIH**

Le virus du VIH est un rétrovirus (virus à ARN) de la famille des Lentivirus (20,21), entraînant une infection lente du système immunitaire avec une longue période d'incubation. Le stade le plus avancé de cette maladie entraîne une immunodépression caractérisée, nommée Sida (Syndrome d'Immunodéficience Acquise) (22), et se traduit en l'absence de traitement par l'apparition de maladies opportunistes (parasitaires, fongiques, bactériennes et virales) ainsi que des cancers, des co-infections avec une tuberculose ou d'autres maladies considérées graves.

Les cellules cibles du VIH expriment à leur surface des récepteurs CD4, ayant une forte affinité pour la glycoprotéine d'enveloppe gp 120. Principalement, les cellules cibles sont les lymphocytes T CD4+, les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules folliculaires dendritiques, les cellules de Langerhans cutanées et les cellules microgliales cérébrales (23). La réplication du virus du VIH a ainsi lieu dans de nombreux tissus et liquides biologiques possédant ces cellules (ganglions lymphatiques, intestin, cerveau, sang, etc).

La structure du virus du VIH est représentée dans la figure 3. Le virus du VIH est composé d'une enveloppe possédant deux glycoprotéines (gp) : la gp120 se fixant au récepteur cellulaire et la gp41, elle-même liée à la gp120, permettant la fusion avec la membrane de la cellule hôte. Il possède également une nucléocapside formée par la protéine p24, contenant la transcriptase inverse, la protéase, l'intégrase et l'ARN viral. L'ARN viral est composé de trois gènes (20,21) : le gène gag, codant pour la synthèse de protéines du core (capside, nucléocapside et matrice) (p7, 17 et 24) ; le gène pol, codant pour les enzymes de réplication, c'est-à-dire la transcriptase inverse (p66/51), la protéase (p11) et l'intégrase (p32) ; et le gène env, codant pour les glycoprotéines de surface (gp41, 120 et 160).



**Figure 3 : Structure du virus du VIH.** Source : Françoise Brun-Vezinet et Mark Wainberg. HIV : Structure, Multiplication et Physiopathologie. Traité de virologie p320, Jean Marie Huraux, 2003, Edition ESTEM 699p.

Le cycle de réplication du virus du VIH est composé de plusieurs étapes, allant de l'attachement et la fusion du virus à la libération et maturation d'un nouveau virus (Figure 4) (24). La connaissance du cycle de réplication du virus du VIH est essentielle pour appréhender les cibles potentielles des médicaments antirétroviraux.

La première étape du cycle de réplication concerne l'attachement et la fusion du virus du VIH. La glycoprotéine virale de surface gp120, présente sur la membrane cellulaire, se lie spécifiquement aux protéines CD4 (25) de plusieurs cellules cibles, notamment les lymphocytes T, monocytes, macrophages, et cellules dendritiques, ainsi qu'aux récepteurs CXCR4 et CCR5. La glycoprotéine virale transmembranaire gp41, liée à gp120, pénètre dans la cellule hôte par un système d'endocytose (fusion entre les membranes cellulaires du virus et de la cellule hôte). La deuxième étape du cycle de réplication porte sur la décapsidation du virus du VIH et la transcription de l'ADN pro-viral. Une fois pénétrée dans le cytoplasme de la cellule hôte, une décapsidation du virus du VIH se produit, libérant l'ARN double-brin et trois enzymes essentielles au cycle de réplication : la transcriptase inverse, la

protéase et l'intégrase. L'ARN viral est ensuite transcrit en ADN pro-viral double brin grâce à une enzyme, la transcriptase inverse. Lors de la troisième étape, l'ADN pro-viral s'introduit dans le noyau de la cellule hôte. Grâce à l'effet d'une enzyme nommée intégrase, cet ADN s'insère dans le chromosome de la cellule hôte. La quatrième étape du cycle de réplication concerne la transcription de l'ADN viral en ARN viral, grâce à une ARN polymérase de la cellule hôte. L'ARN viral est ensuite transporté du noyau vers le cytoplasme, permettant la production d'ARN messagers qui vont être traduits en précurseurs protéiques. Ces derniers vont être transformés en protéines virales constitutives du rétrovirus et en réplique du matériel génomique viral, grâce à l'effet des enzymes nommées protéases. L'assemblage de l'ARN viral aux protéines virales, formant un virus encapsidé, constitue la cinquième étape du cycle de réplication. Enfin, le nouveau virus est libéré dans le milieu extracellulaire, par bourgeonnement de la membrane de la cellule hôte.

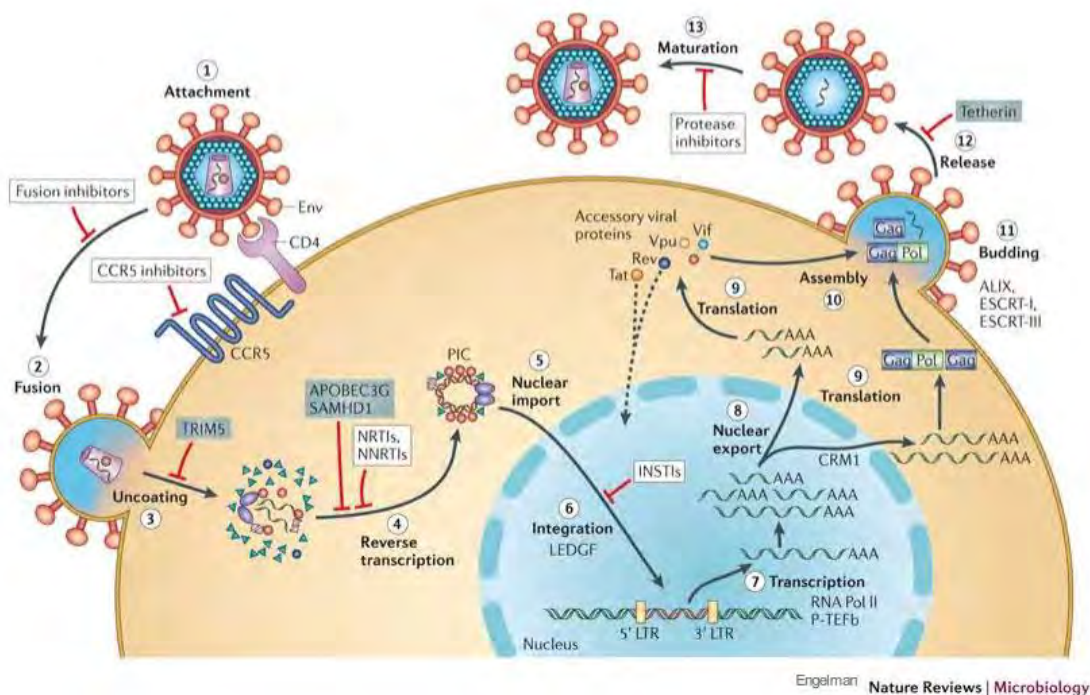


Figure 4 : Cycle de réplication du virus du VIH. Source : <https://www.nature.com/articles/nrmicro2747>

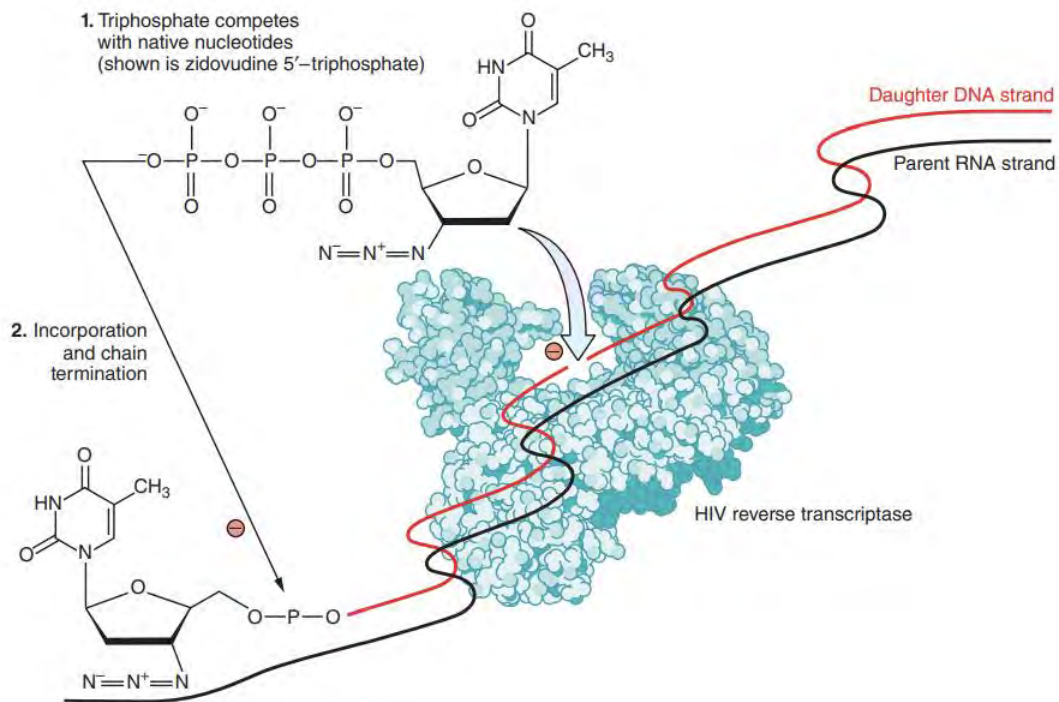
### i. Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)

Il s'agit de la première classe de médicaments antirétroviraux commercialisés en 1987, comprenant la zidovudine (AZT), la zalcitabine (ddC), la didanosine (ddI), la stavudine (d4T), la lamivudine (3TC), l'emtricitabine (FTC), l'abacavir (ABC), et le tenofovir (TAF/TDF). Ces médicaments sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2. Ce sont des analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, excepté le tenofovir qui est un analogue nucléotidique. Pour rappel, la transcriptase inverse convertit l'ARN en ADN proviral, qui sera incorporé dans le chromosome de la cellule hôte. Les INTI agissent donc à un stade précoce du cycle de réplication virale, sur les cellules nouvellement infectées (26,27).

Ils nécessitent pour être actifs d'être phosphorylés par des kinases dans le milieu intracellulaire, sous forme de dérivés mono-, di- ou tri-phosphorylés. Ils rentrent ensuite en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse et inhibent son action. Les dérivés tri-phosphorylés vont entrer en



compétition avec les nucléosides tri-phosphorylés naturels lors de l'incorporation dans la chaîne d'ADN, et vont arrêter prématurément la synthèse de l'ADN en s'intégrant en « terminateur de chaîne », supprimant le groupement 3'-hydroxyle. Ils bloquent ainsi la fabrication d'ADN pro-viral. Le mécanisme d'action des INTI est résumé dans la figure 5.



**Figure 5 : Mécanisme d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (28)**

Concernant la pharmacocinétique des INTI, ils présentent une bonne biodisponibilité, comprise entre 50 à 90%. Leur fixation aux protéines plasmatiques est faible (moins de 5%) et ils ne sont peu, voire pas, métabolisés au niveau hépatique, excepté pour la zidovudine et l'abacavir qui ont des liaisons modérées aux protéines plasmatiques et une métabolisation hépatique d'environ 80%. La métabolisation des INTI est réalisée au niveau rénal, où ils subissent une filtration glomérulaire et/ou une sécrétion tubulaire active. Leur demi-vie plasmatique est plutôt courte (inférieure à 3 heures), alors que la demi-vie intracellulaire du dérivé tri-phosphorylé est longue, permettant une prise unique quotidienne de ces médicaments. Ils présentent également une bonne diffusion tissulaire.

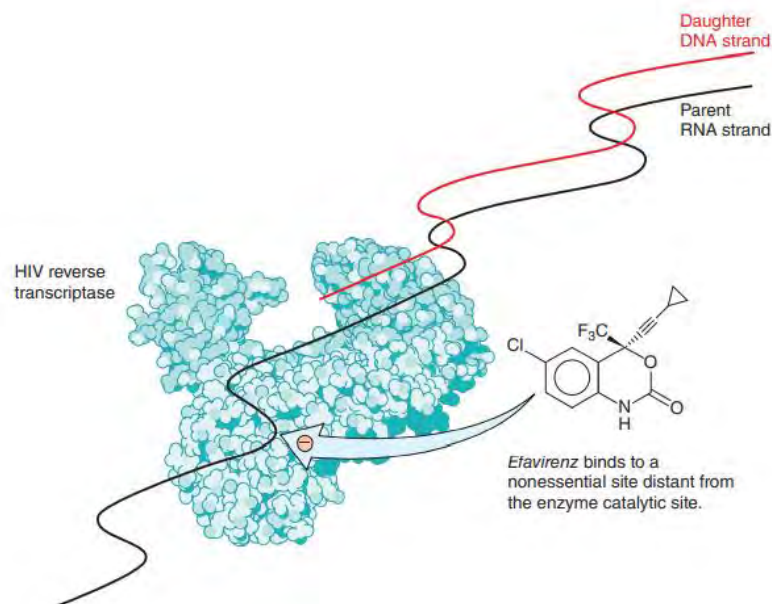
Il existe peu d'interactions médicamenteuses avec les INTI. Toutefois, certaines combinaisons d'INTI ne sont pas recommandées, telles que la zidovudine et stavudine (antagonisme cellulaire), la didanosine et stavudine (risque accru d'acidose lactique, de dysfonctionnement hépatique, pancréatite, ou neuropathie périphérique) ou encore la didanosine et le tenofovir disoproxil fumarate (diminution du succès virologique). De plus, les médicaments présentant un risque accru de toxicité hématologique, néphrologique ou neuropathique peuvent potentialiser les risques liés à l'utilisation de certains INTI (zidovudine, tenofovir, didanosine ou encore stavudine). Des résistances sont également observées à la suite de mutations de la transcriptase inverse, qui bloquent l'intégration des INTI dans l'ADN viral ou qui excisent l'analogue déjà fixé. On parle alors de résistance croisée.



Les INTI présentent un effet indésirable de classe, la toxicité mitochondriale, due à leur affinité pour l'ADN-polymérase  $\gamma$  mitochondriale (29,30). L'inhibition de celle-ci entraîne une augmentation de la production de lactates. L'emtricitabine phosphorylée, la lamivudine et le tenofovir ont une affinité plus faible pour l'ADN-polymérase  $\gamma$  mitochondriale, et sont dépourvus de toxicité mitochondriale. Les enfants exposés in utero à ces médicaments présentent un risque accru de développer une hyperlactémie ou encore une atteinte neurologique. D'autre part, des neuropathies périphériques, atteintes digestives (pancréatite, nausées, vomissement, diarrhée, atteinte hépatique) et toxicités hématologiques ont également été reportées comme principaux effets indésirables de ces médicaments (26). Dans le cas spécifique de l'abacavir, une hypersensibilité grave a été identifiée chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B5701 (31).

## ii. Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Cette classe antirétrovirale est constituée de cinq médicaments : l'efavirenz (EFV), la nevirapine (NVP), l'etravirine (ETR), la delavirdine (DLV) et la rilpivirine (RPV). Ils n'agissent que sur le VIH-1. Ces médicaments ont un mécanisme d'action proche des INTI. Ils inhibent la transcriptase inverse par liaison directe non compétitive sur le site catalytique de cette enzyme (poche hydrophobe de la sous-unité p66), bloquant la polymérisation de l'ADN viral. Par ailleurs, ils ne nécessitent pas d'activation intracellulaire comme les INTI, et non pas d'effet sur l'ADN-polymérase  $\gamma$  mitochondriale (32). La figure 6 présente le mécanisme d'action des INNTI.



**Figure 6 : Mécanisme d'action des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (28)**

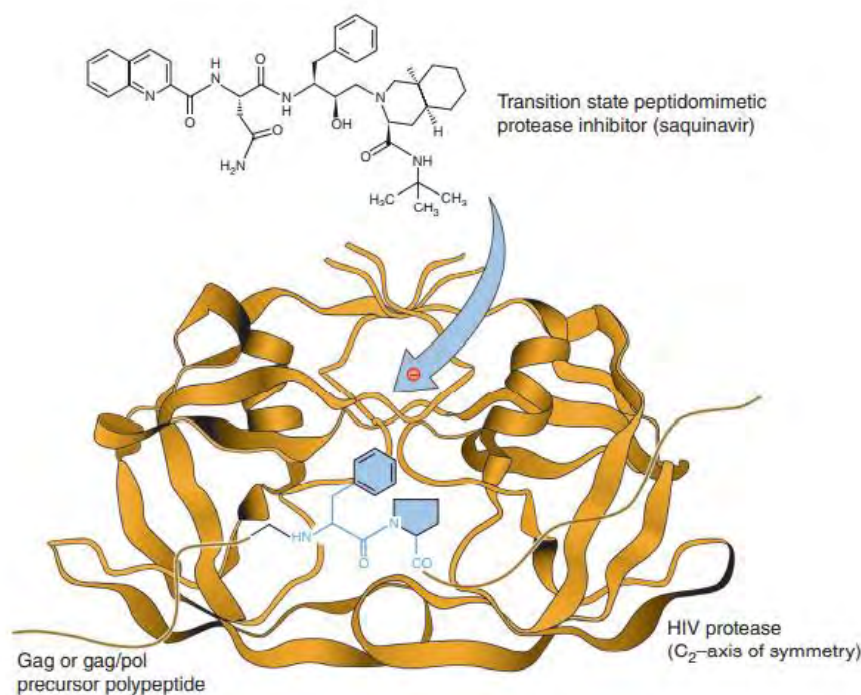
Les INNTI présentent une biodisponibilité variable, avec une absorption digestive rapide. Leur fixation aux protéines plasmatiques est importante (60-99%). Ces médicaments ont pour caractéristique un métabolisme important par le cytochrome p450 3A4, responsable d'interactions médicamenteuses pouvant altérer leurs efficacités. Ils sont majoritairement éliminés par voie biliaire. Leur demi-vie plasmatique est longue comme les INTI, permettant une prise quotidienne unique. Ces médicaments sont également soumis à des mutations de résistance dues à leur faible barrière génétique. Les résistances sont généralement croisées, surtout entre la nevirapine et l'efavirenz. De ce fait, ces

médicaments doivent toujours être associés à deux autres médicaments antirétroviraux d'autres classes thérapeutiques dans les trithérapies.

Compte tenu du métabolisme important par le cytochrome CYP450 3A4, ces médicaments sont sujets à des interactions médicamenteuses, pouvant entraîner différents effets indésirables. Les principaux effets indésirables identifiés sont une hépatotoxicité ; des éruptions cutanéomuqueuses, notamment pour la nevirapine ; et des troubles neurologiques/neuropsychiatriques (vertiges, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, dépressions), plus généralement pour l'efavirenz.

### iii. Inhibiteurs de la protéase (IP)

L'atazanavir (ATZ), le darunavir (DRV), le fosamprenavir (FPV), le lopinavir (LPV), le saquinavir (SQV), le tipranavir (TPV) et le nelfinavir (NFV) sont des inhibiteurs de la protéase. Ces peptidomimétiques se lient spécifiquement et réversiblement sur le site actif de la protéase, entraînant la production de particules virales immatures non infectieuses (33). Ils ne nécessitent pas d'activation métabolique intracellulaire. Comme les INNTI, ils ne sont actifs que sur le VIH-1. Le mécanisme d'action des IP est présenté dans la figure 7.



**Figure 7 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de protéase (28)**

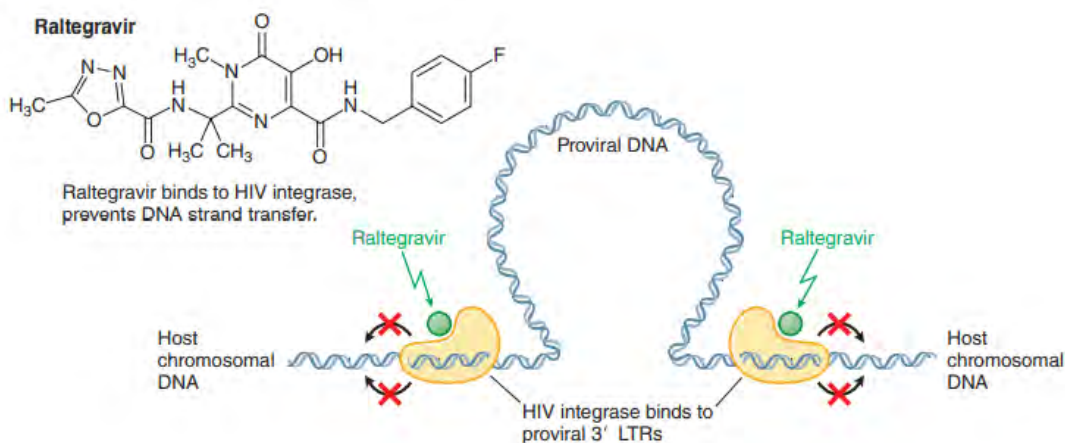
Les IP sont généralement utilisés avec des boosters. Un booster est une molécule ayant la propriété d'augmenter la concentration plasmatique d'un médicament auquel il est associé, notamment par inhibition des cytochromes P450 intestinaux et hépatiques. Le ritonavir, à faible dose (100 à 200mg/jour) est utilisé dans cet objectif, et non comme antirétroviral (34). C'est un inhibiteur important du CYP3A qui augmente de façon significative les concentrations plasmatiques des IP auquel il est associé. Le cobicistat, est également utilisé pour son effet booster, grâce à son action d'inhibiteur sélectif du cytochrome CYP450 3A4 (35). Il est mieux toléré que le ritonavir (36).

Les IP présentent une biodisponibilité variable, selon l'administration conjointe ou non d'un booster. Leur fixation aux protéines plasmatiques est importante. Ces médicaments sont métabolisés par le cytochrome p450 3A4/5, responsable d'interactions médicamenteuses. Ils sont majoritairement éliminés par voie biliaire, fécale et urinaire. Leur demi-vie plasmatique est également dépendante de l'utilisation conjointe ou non d'un booster : l'utilisation d'un booster permet une prise quotidienne unique.

Comme les INNTI, ces médicaments sont sujets à des interactions médicamenteuses liées au métabolisme important par le cytochrome CYP450 3A4, pouvant entraîner différents effets indésirables. Toutefois, l'utilisation d'un booster permet de limiter ces interactions en inhibant les cytochromes P450. Les effets indésirables reportés concernent des lipodystrophies, troubles urinaires (lithiases et cristalluries) et éruptions cutanées (37–39). Plus particulièrement, l'atazanavir inhibe directement l'enzyme hépatique UGT1A1 (Uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1), entraînant un risque accru d'hyperbilirubinémie (40–42).

#### iv. Inhibiteurs de l'intégrase (INI)

Cette classe médicamenteuse se compose du raltegravir (RAL), dolutegravir (DTG), cabotegravir (CTG), bictégravir (BIC) et de l'elvitegravir (EVG). En bloquant l'enzyme intégrase, les inhibiteurs perturbent l'intégration de l'ADN du VIH dans l'ADN de la cellule hôte. Contrairement aux autres classes antirétrovirales, ces médicaments agissent directement sur les mécanismes d'actions viraux et non sur les mécanismes de la cellule hôte (43). De ce fait, ils présentent un meilleur profil de sécurité d'emploi que les autres médicaments antirétroviraux, et induisent une diminution plus rapide de la charge virale. Leur mécanisme d'action est décrit dans la figure 8.



**Figure 8 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'intégrase (28)**

Les INI ont une biodisponibilité variable. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques et sont métabolisés par le cytochrome CYP3A4 et l'enzyme hépatique UGT1A1/3. L'élimination a lieu par voie biliaire. Leur demi-vie est plutôt courte, excepté pour le cabotegravir. Contrairement aux autres médicaments antirétroviraux, les INI ne sont pas soumis aux interactions médicamenteuses, excepté pour l'elvitegravir lorsqu'il est boosté avec le cobicistat, puissant inhibiteur du cytochrome CYP3A4 (35). Ils sont toutefois sensibles aux inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques.

Ces médicaments sont d'apparition plus récente, et font désormais parti des lignes antirétrovirales recommandées par l'OMS du fait de leur meilleure efficacité, tolérance et sécurité d'emploi, en comparaison des autres médicaments antirétroviraux (10). Des troubles neuropsychiques (vertiges, maux de tête, insomnie, dépression ...), des nausées, diarrhées, élévations de la créatinine ou encore myopathies ont été reportés comme principaux effets indésirables (44).

#### v. Inhibiteurs de fusion et inhibiteur du CCR5

Les inhibiteurs de fusion perturbent l'entrée du VIH dans de nouveaux lymphocytes. L'enfuvirtide (T20) est à ce jour le seul représentant de cette famille, peptide de 36 acides aminés (45,46). Il agit uniquement sur le VIH-1. En se liant au domaine HR1 de la glycoprotéine gp41, il bloque le réarrangement structural et la fusion des membranes du virus et de la cellule cible, ainsi que la libération de la capsid virale dans le cytoplasme. Les résistances à ce médicament sont liées aux mutations de la glycoprotéine gp41 et ne sont donc pas croisées. Sa demi-vie est plutôt courte et la liaison aux protéines plasmatiques est importante. L'élimination est faite par une hydrolyse en acides aminés. Il est administré par voie sous-cutanée. Les réactions d'irritation au site d'injection sont très fréquentes (98 % des patients). D'autres effets indésirables ont été rapportés, comme des pneumonies et lymphadénopathies.

Comme les inhibiteurs de fusion, les inhibiteurs du CCR5 bloquent l'entrée du virus du VIH. Le maraviroc (MVC) est un antagoniste du corécepteur CCR5 du VIH (47,48). Ce médicament bloque spécifiquement la liaison du corécepteur CCR5 et la pénétration du virus dans les cellules cibles. Il agit sur le VIH-1 et le VIH-2 à tropisme CCR5. Le mécanisme d'action du maraviroc est résumé dans la figure 9. La résistance à ce médicament peut être liée à la sélection du corécepteur CXCR4 ou aux mutations de la glycoprotéine gp120. La biodisponibilité est variable. Le maraviroc est métabolisé au niveau hépatique (CYP3A4) et éliminé par voie biliaire. Sa demi-vie est longue. Il est sensible aux inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome CYP3A4. Quelques effets indésirables ont été déclarés : hypotension orthostatique, nausées, diarrhées, fatigue, céphalées, atteintes hépatiques.

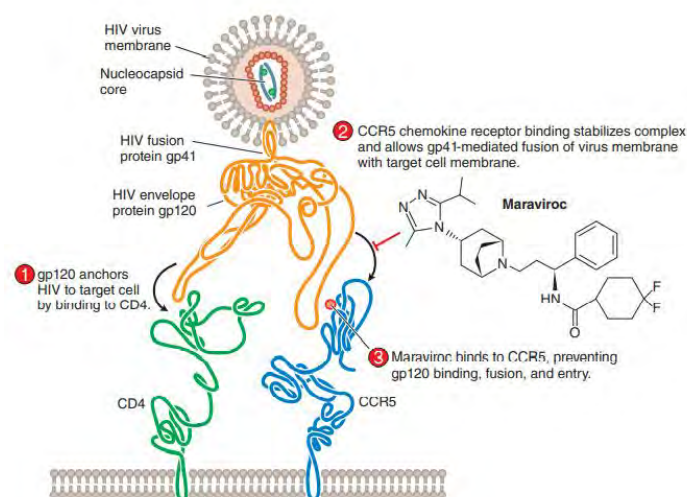


Figure 9 : Mécanisme d'action du maraviroc (28)

### c) Pharmacocinétique et pharmacodynamique des médicaments antirétroviraux pendant la grossesse

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments antirétroviraux peuvent être modifiées au cours de la grossesse, en lien avec les changements physiologiques, anatomiques et métaboliques. En effet, les concentrations plasmatiques des IP sont diminuées durant la grossesse, notamment pendant le troisième trimestre. Cette diminution porte sur la fraction fixée aux protéines plasmatiques (49). Afin de garantir une efficacité suffisante des IP, les posologies doivent être adaptées (50) : par exemple, le darunavir/ritonavir doit être utilisé à une posologie de 800/100 mg en une prise par jour durant les deux premiers trimestres puis 600/100 mg deux fois par jour au cours du troisième trimestre (49) ; le lopinavir/ritonavir doit être reçu en deux prises par jour (50,51) et l'atazanavir en une prise par jour (52), sans changement de posologie initial. Par ailleurs, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des INTI et des INNTI n'est pas modifiée lors de la grossesse, n'induisant pas de changement dans le nombre de prises ou la posologie de ces médicaments (50).

La pharmacocinétique et pharmacodynamique des médicaments plus récents, comme les INI, utilisés pendant la grossesse sont encore aujourd'hui peu évaluées. Certaines études ont mis en évidence des diminutions de concentrations plasmatiques des INI (53–56), notamment lors du troisième trimestre, comme les IP. Toutefois, aucun changement de posologie n'est indiqué afin de garantir l'efficacité de ces médicaments.

### d) Recommandations des traitements antirétroviraux chez les femmes enceintes

L'OMS a émis des recommandations quant à l'utilisation des médicaments antirétroviraux pendant la grossesse, dans l'objectif de favoriser la santé maternelle, de prévenir le risque de transmission verticale et les risques d'issues de grossesse défavorables. Ainsi en 2022, la couverture mondiale des médicaments antirétroviraux était de 28,1 millions de personnes, dont 82% des femmes enceintes infectées par le VIH (soit 984 000 femmes) (Figure 10) (1,2). Cet accès aux traitements antirétroviraux s'est accompagné d'une réduction de la mortalité liée au VIH et de la transmission mère-enfant du VIH (57). En Afrique, 1,5 million de femmes enceintes sont exposées aux médicaments antirétroviraux chaque année.

Maternal ART and **New Infections in Children** Globally, 2010-2021

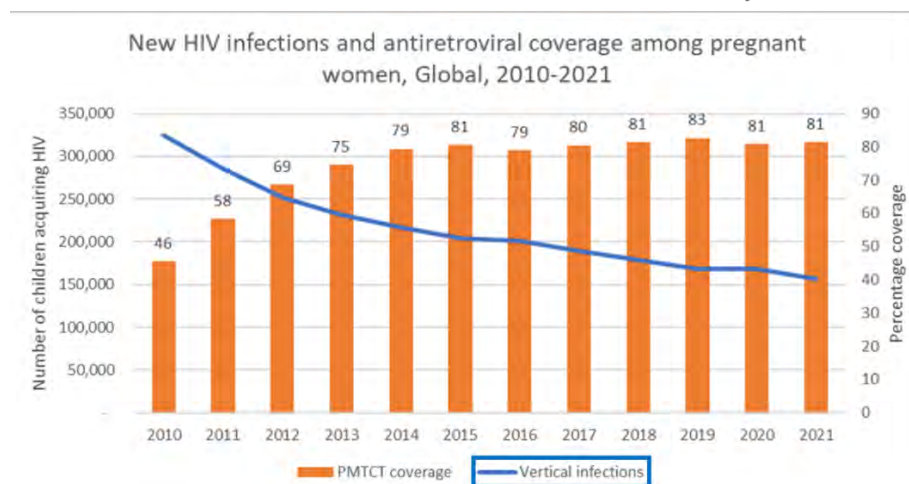


Figure 10 : Evolution de la couverture antirétrovirale maternelle et réduction du nombre d'enfants infectés par voie verticale par le VIH depuis 2010. Source: UNAIDS epidemiological estimates 2022: [aidsinfo.unaids.org](https://aidsinfo.unaids.org)



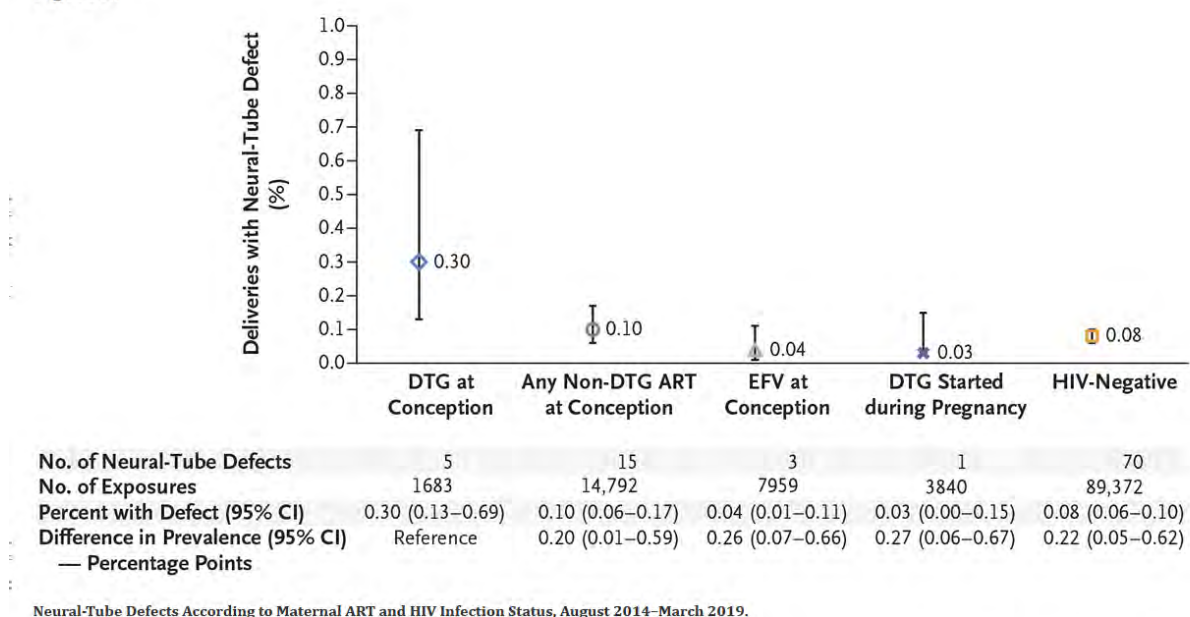
Compte tenu du développement de nouveaux médicaments depuis l'apparition du premier antirétroviral en 1987, l'OMS revoit régulièrement ces recommandations de traitement en termes d'efficacité, de sécurité d'emploi et de coût. Ces recommandations sont adaptées pour chaque population spécifique : les adultes, les femmes enceintes, les adolescents et les enfants. Concernant les femmes enceintes, les recommandations tiennent compte de l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments pour la santé maternelle et fœtale. Les données de tératogénicité, de foeto-toxicité, de passage transplacentaire, et d'issues de grossesse sont évaluées.

Ainsi, depuis les années 2000, les recommandations ont évolué. De 2003 à 2019 (58–63), l'OMS recommandait en première intention des trithérapies basées sur un INNTI, deuxième classe de médicaments antirétroviraux disponibles après la découverte des INTI. Ces trithérapies ont fait l'objet d'un avis favorable grâce aux données d'efficacité et de sécurité d'emploi, bien qu'un doute ait été émis concernant un potentiel risque tératogène de l'efavirenz (EFV) en 2002 (64,65). En effet, des risques d'anomalies congénitales (anomalie de fermeture du tube neural, anencéphalie, microphthalmie et fente palatine) après une exposition au premier trimestre de grossesse à l'EFV avaient été signalés, à partir de données issues d'études animales chez des singes exposés in utero à l'EFV à des doses similaires à celles utilisées chez l'homme (66) et à partir de quelques cas identifiés chez des nouveau-nés exposés lors du premier trimestre de la grossesse (64,65,67). Ce premier signal de pharmacovigilance n'a finalement pas été confirmé dans des études de plus grande envergure, et notamment dans une revue systématique de la littérature et méta-analyse. En effet, cette étude n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque d'anomalies congénitales, parmi les 2026 naissances vivantes exposées au premier trimestre de grossesse à l'EFV (68). Jusqu'en 2019, l'EFV a donc été recommandé comme traitement de première intention.

En 2018, l'OMS a recommandé une trithérapie basée sur deux INTI (tenofovir/lamivudine (ou emtricitabine)) et un INI, le dolutegravir (DTG). Le groupe de développement des recommandations de l'OMS (the WHO GDG (Guidelines Development Group)) a publié un avis favorable concernant une transition vers des trithérapies basées sur le DTG (69), suite à des données encourageantes sur une réduction plus efficace de la charge virale, et des taux plus faibles d'arrêt de traitement et d'effets indésirables médicamenteux. Cependant, lors d'une analyse intermédiaire réalisée au cours du suivi de l'étude Tsepamo (cohorte de surveillance de femmes enceintes au Botswana) en 2018, un signal de pharmacovigilance a été émis concernant une augmentation du nombre de cas d'anomalies de fermeture du tube neural chez des femmes ayant reçu des trithérapies basées sur le DTG lors de la période préconceptionnelle et/ou avant la huitième semaine de grossesse (69–72). Entre 2018 et 2019, le nombre de femmes enceintes exposées au DTG avant la conception a augmenté, alors que seul un cas supplémentaire d'anomalie de fermeture du tube neural a été déclaré. De ce fait, la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural observée après exposition prénatale au DTG au sein de l'étude Tsepamo a diminué de 0.9% (4/426) à 0.3% (5/1683) (70). L'étude Tsepamo a mis en évidence une prévalence des anomalies de fermeture du tube neural de 0.3% dans le cas d'une exposition aux combinaisons basées sur le DTG à la conception, en comparaison des combinaisons non-DTG (0.1%) (figure 11). Des données plus récentes sont désormais disponibles et indiquent une prévalence de 0.11% (10/5860) après exposition prénatale aux combinaisons basées sur le DTG à la conception, avec des résultats similaires après une exposition aux combinaisons non-DTG (0.11%, 25/23664) (<https://programme.aids2022.org/Abstract/Abstract/?abstractid=12759>). Compte tenu du faible risque d'anomalie congénitale et des données favorables d'efficacité et de sécurité d'emploi en

comparaison des autres médicaments antirétroviraux préexistants, l'OMS recommande désormais le DTG comme traitement antirétroviral de première intention (73,74).

Figure 2.



There were 7 additional infants with neural-tube defects in the full cohort: 3 born to women who started non-DTG ART during pregnancy, 3 born to HIV-infected women who did not receive ART during pregnancy, and 1 born to a woman of unknown HIV infection status who did not receive ART. Photographs for confirmation of the neural-tube defect were available for 4 of the 5 infants exposed to DTG from conception, 8 of 15 of those exposed to non-DTG ART from conception, 2 of 3 of those exposed to EFV from conception, 1 of 1 exposed to DTG treatment that was started in pregnancy, and 42 of 70 born to HIV-negative mothers. Among the infants exposed to DTG that was initiated during pregnancy, the median gestational age at the time of treatment initiation was 19 weeks (interquartile range, 13 to 25).

**Figure 11 : Malformations du tube neural en fonction du traitement antirétroviral maternel et du statut d'infection par le VIH, août 2014-mars 2019 dans l'étude TSEPAMO (70).**

Les traitements de seconde intention reposent principalement sur des trithérapies basées sur des IP, pour lesquelles des données d'efficacité ont été notamment rapportées. Leur sécurité d'emploi durant la grossesse est quant à elle contradictoire selon les études retrouvées dans la littérature : certaines études ont rapporté des risques accrus de prématurité et de faible poids de naissance en comparaison de la première classe de référence (75–79), les INNTI, alors que d'autres études n'ont pas retrouvé ces résultats (80,81). Par conséquent, ces trithérapies sont recommandées en seconde intention. L'ensemble de ces recommandations sont résumées dans le tableau 2.

Les recommandations de l'OMS sont également établies en fonction des issues de grossesse observées. Les données sur les issues de grossesse tiennent compte du niveau de passage transplacentaire des médicaments. Les INTI, INNTI et INI passent facilement la barrière placentaire et se concentrent dans le liquide amniotique, contrairement au maraviroc, à l'enfuvirtide et aux IP qui présentent respectivement un passage transplacentaire intermédiaire et négligeable (82). Les données de la littérature ont rapporté différents risques d'issues de grossesse défavorables en fonction des classes médicamenteuses antirétrovirales utilisées. Premièrement, après une exposition prénatale aux INNTI, des taux plus importants de prématurité ont été signalés (76,83,84). Deuxièmement, des risques accrus de prématurité et de faible poids de naissance ont été décrits après exposition prénatale aux IP, ce résultat étant toutefois contradictoire selon les études comme évoqué précédemment (85–87). Troisièmement, hormis le signal relatif aux anomalies de fermeture du tube neural, aucune augmentation significative des risques d'issues de grossesse défavorables n'a été mise en évidence



après une exposition aux INI, en comparaison des INNTI (72,88–94). Enfin, l'enfuvirtide et le maraviroc étant peu utilisés durant la grossesse, il n'existe à ce jour peu, voire pas, de données relatives aux issues de grossesse. Une étude rétrospective incluant sept femmes exposées à l'enfuvirtide durant la grossesse n'a pas décrit de cas de prématurité ou de malformations (95). De façon générale, bien qu'il existe certains risques d'issues de grossesse défavorables selon les médicaments utilisés, la balance bénéfice/risque reste en faveur de l'utilisation de ces médicaments in utero, les risques étant considérés faibles en comparaison du bénéfice apporté pour la santé maternelle et fœtale (réduction de la charge virale, du risque de transmission verticale et des taux d'issues de grossesse défavorables en comparaison des femmes naïves aux médicaments antirétroviraux).

**Tableau 2 :** Evolution des recommandations de l’OMS relatives aux médicaments antirétroviraux chez la femme enceinte entre 2003 et 2023

Years	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen	Special circumstances	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Since 07/2019	TDF + 3TC (or FTC) + DTG	TDF + 3TC + EFV 400 mg	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg AZT + 3TC + EFV 600 mg TDF + 3TC (or FTC) + PI/r TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAF + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG	TDF + 3TC (or FTC) + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r
				TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	AZT + 3TC + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r or DRV/r)
				AZT + 3TC + EFV (or NVP)	TDF + 3TC (or FTC) + DTG	TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r (or LPV/r or DRV/r)
2016 - 2019	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + NVP	Concerns: Regimens containing ABC and boosted PI	2 NRTIs + EFV (or NVP)	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r	2 NRTIs + DRV/r
2013 - 2016	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + NVP	Concerns: Regimens containing ABC, d4T and boosted PI	2NRTIs+ EFV (or NVP)	AZT + 3TC + LPV/r AZT + 3TC + ATV/r	TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r TDF + 3TC (or FTC) + LPV/r
2010 - 2013	AZT + 3TC + EFV or NVP	TDF + 3TC (or FTC) + EFV or NVP	Concerns: Regimens containing d4T	AZT + 3TC + EFV (or NVP)	TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r or (LPV/r)	
				TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	AZT + 3TC + ATV/r or (LPV/r)	
2006 - 2010	AZT (or d4T) + 3TC (or FTC) + EFV or NVP	TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + EFV or NVP	Concerns: Regimens containing EFV in first trimester	AZT (or d4T) + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	TDF (or ddl) + ABC + PI/r	TDF + 3TC (+/-AZT) + PI/r
				TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	TDF (or ddl) + 3TC (+/-AZT) + PI/r	
2003 - 2006	d4T + 3TC + NVP	ZDV + 3TC + NVP	Concerns: Regimens containing EFV	d4T + 3TC + NVP	ZDV (or TDF or ABC) + 3TC + LPV/r (or SQV/r)	ZDV (or TDF or ABC) + 3TC + IDV/r (or NFV)
				ZDV + 3TC + NVP	D4T + 3TC + LPV/r (or NFV)	D4T + 3TC + ABC

ABC : abacavir ; ATV : atazanavir ; AZT ou ZDV : zidovudine ; D4T : stavudine ; DDI : didanosine ; DRV : darunavir ; DTG : dolutegravir ; EFV : efavirenz ; FTC : emtricitabine ; IDV : indinavir ; LPV : lopinavir ; NFV : nelfinavir ; NRTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; NVP : nevirapine ; PI : inhibiteurs de la protéase ; RAL : raltegravir ; /r : ritonavir ; SQV : saquinavir ; TAF : tenofovir alafenamide fumarate ; TDF : tenofovir disoproxil fumarate ; 3TC : lamivudine.

### **C) Difficultés liées à l'évaluation des conséquences de l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse**

L'évaluation des conséquences de l'exposition médicamenteuse durant la grossesse reste encore aujourd'hui complexe. Plusieurs difficultés sont à prendre en compte.

Premièrement, des spécificités propres à la grossesse doivent être considérées. Diverses modifications physiologiques interviennent (augmentation du volume sanguin ; modification des taux de perfusion hépatique et rénale ; augmentation de la filtration glomérulaire, ...). Celles-ci induisent des changements pharmacocinétiques modifiant la biodisponibilité, le métabolisme et l'élimination des médicaments. Les activités du cytochrome CYP150 3A4, impliqué dans le mécanisme d'action de la majorité des médicaments antirétroviraux, sont augmentées. De ce fait, les données recueillies au sein de population plus large, comme les adultes par exemple, ne peuvent pas être systématiquement généralisées à la population spécifique des femmes enceintes. De plus, l'exposition médicamenteuse est soumise au passage transplacentaire. Le placenta possède différents transporteurs qui contrôlent le passage transplacentaire des médicaments, notamment les transporteurs ABCB1 et ABCG2 localisés au niveau de la membrane du syncytiotrophoblaste et les transporteurs de solutés (SLC). D'autres transporteurs semblent être impliqués dans le passage transplacentaire spécifique des médicaments antirétroviraux, avec des niveaux de preuves moins importants. De plus, les taux de passage transplacentaires varient selon les médicaments utilisés. Par exemple, dans le cas des médicaments antirétroviraux, les INTI, INNTI et INI passent facilement la barrière placentaire alors que le maraviroc, l'enfuvirtide et les IP présentent un passage transplacentaire intermédiaire et négligeable (82). Enfin, la chronologie de l'organogénèse est à prendre en compte pour évaluer les effets de l'exposition médicamenteuse. La majorité des organes se forment au cours du premier trimestre de grossesse, période où le risque malformatif est le plus important (96). Des risques liés à la morphogénèse, tels que des faibles poids de naissance, des retards de croissance intra-utérin ou encore des naissances prématurées, sont plus susceptibles d'intervenir lors d'une exposition médicamenteuse au deuxième et troisième trimestre de grossesse. La description des différents risques liés à l'exposition médicamenteuse in utero selon la chronologie du développement de l'embryon et du fœtus est résumée dans la figure 12.

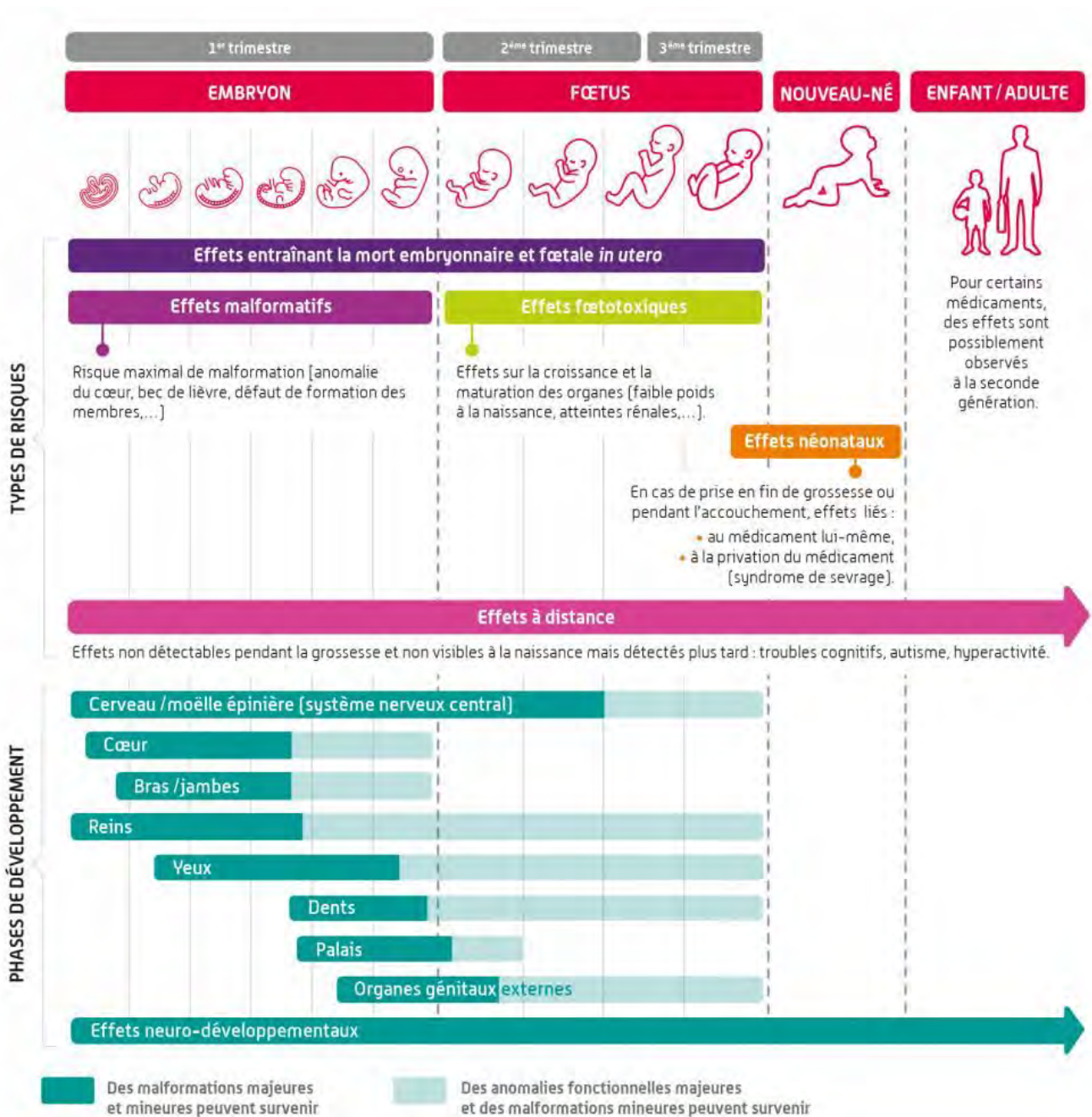


Figure 12 : Description des risques liés à l'exposition médicamenteuse in utero en fonction des phases de développement du fœtus. Source : ANSM – Les risques de la prise de médicaments lors de votre grossesse. [https://ansm.sante.fr/media/cache/block\\_slider/uploads/2021/03/19/schema-risques-grossesse.jpg](https://ansm.sante.fr/media/cache/block_slider/uploads/2021/03/19/schema-risques-grossesse.jpg)

Deuxièmement, pour des questions éthiques visant à protéger la foetotoxicité, les femmes enceintes sont généralement exclues des essais cliniques de pré-commercialisation, de sorte que la sécurité de nombreux médicaments pendant la grossesse n'a pas été établie au moment où le médicament est autorisé, ce qui a pour conséquence d'exposer les femmes enceintes après la mise sur le marché à des risques méconnus. La surveillance des effets tératogènes des médicaments est donc essentielle. Les rares essais cliniques menés chez les femmes enceintes vivant avec le VIH avaient pour objectif d'évaluer le risque de transmission du virus du VIH de la mère à l'enfant, et ont permis de démontrer l'efficacité des médicaments antirétroviraux dans la PTME (9,10). La majorité des essais ont été conduits chez des adultes infectés par le VIH, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments antirétroviraux. A partir de ces études, des recommandations ont été éditées concernant

les traitements les plus efficaces pour tout adulte, incluant les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes. Peu de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité des médicaments sont disponibles à partir des études expérimentales chez les femmes enceintes, soulignant l'iniquité des résultats issus de la recherche. La majorité des données recueillies dans le cadre de la grossesse sont issues d'études menées post-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), dans des études dites observationnelles. Par ailleurs, une étude conduite à partir de la base de données EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des MÉdicaments et de leurs RISques) a montré que les femmes étaient exposées à environ neuf principes actifs différents durant leur grossesse, pouvant aller jusqu'à 79 médicaments différents (97). Malgré le peu de données disponibles, il apparaît donc essentiel d'évaluer l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse et d'améliorer la connaissance du risque médicamenteux chez les femmes enceintes vivant avec le VIH. Une autre question éthique tient compte de l'égalité d'accès aux soins pour les maladies ayant des traitements disponibles. Ainsi, dans le cas des maladies chroniques nécessitant un traitement de longue durée comme le VIH, les événements évalués dans les études sont comparés entre deux groupes de patients exposés à des médicaments différents, ou à des doses différentes d'un même médicament. Dans les études conduites sur le VIH, la quasi-totalité des patients reçoivent des médicaments antirétroviraux. Le fait de ne pas comparer les événements entre des patients vivant avec le VIH exposés ou non-exposés aux médicaments antirétroviraux ne permet pas d'imputer de façon certaine leurs survenues à l'exposition seule aux médicaments. D'autres paramètres doivent être pris en compte, comme une charge virale indétectable par exemple.

Enfin, une dernière difficulté repose sur la nécessité d'inclure un grand nombre de patients au sein des études afin d'obtenir une puissance statistique suffisante permettant d'observer des événements rares, tels que les anomalies congénitales. Il est estimé que 2 à 4% des naissances présentent une anomalie congénitale en France, dont 4 à 5% des cas pourraient être attribués aux expositions médicamenteuses (98).

## II) Questions de recherche et objectifs

Le sujet de thèse soulève différentes questions et hypothèses relatives à l'effet de l'exposition aux médicaments antirétroviraux, à différentes périodes anténatales, sur les issues de grossesse.

### **Quel est l'effet de l'exposition maternelle aux médicaments antirétroviraux sur les issues de grossesse ?**

Quelles issues de grossesse sont observées après une exposition in utero aux médicaments antirétroviraux ? Ces issues de grossesse sont-elles différentes selon les classes médicamenteuses utilisées et les périodes d'exposition ?

Ces questions de recherche amènent à formuler différentes hypothèses :

1. La survenue d'issues de grossesse défavorables est différente selon le type de régime antirétroviral maternel reçu, selon les médicaments utilisés dans ces régimes, mais aussi selon la période d'exposition. Les risques malformatifs sont plus importants lors d'une exposition in utero au premier trimestre.
2. Les taux d'issues de grossesse défavorables sont plus importants suite à une exposition aux régimes antirétroviraux de deuxième et troisième intention, toujours utilisés en pratique clinique, en comparaison aux régimes antirétroviraux de première intention recommandés

chez la femme enceinte (publication n°1 : régime basé sur un IP versus régime basé sur un INNTI, publication n°2 : tout régime antirétroviral versus régime basé sur un INNTI).

3. Les signaux identifiés dans la littérature relatifs au risque malformatif après une exposition au dolutegravir, un INI, peuvent être observés pour la classe médicamenteuse globale des INI (publication n°3).
4. La survenue d'anomalies congénitales peut être différente selon les médicaments antirétroviraux utilisés (publication n°4).

Ainsi, l'objectif global de cette thèse est d'explorer la relation VIH-grossesse-médicaments antirétroviraux, afin d'évaluer le versant risque de la balance bénéfice-risque de ces médicaments dans des contextes de recherche et de vie réelle. Les objectifs spécifiques sont d'évaluer les risques liés à l'utilisation des médicaments antirétroviraux sur les issues de grossesse, en utilisant une approche multi-source.

### III) Cadre du doctorat

Suite à ma formation en Master 2 Recherche en Santé Publique - Epidémiologie Clinique à l'Université Paul Sabatier Toulouse III, j'ai intégré l'unité mixte Inserm 1047 LEASP (Laboratoire d'Epidémiologie et Analyse en Santé Publique) en février 2018 au sein des équipes de recherche SPHERE (Santé périnatale, pédiatrique et des adolescents) et émergente de pharmaco-épidémiologie.

Mes travaux de thèse ont été conduits au sein de cette même unité, devenue l'unité mixte Inserm 1295 CERPOP (Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations) - Unité Toulouse III Paul Sabatier, suite au nouveau projet quadriennal de l'Inserm (2021-2025), incluant différentes équipes de recherche :

- Equipe vieillissement : Axe « MAINTAIN » (MAIntain Functions and INTrinsec capacities with Aging : Preventive and Personalized INterventional Research) et Axe « ARTERRE » (Atherosclerosis Risk and Treatment Evaluation towards Risk Reduction Epidemiology) ;
- Equipe SPHERE : Santé périnatale, pédiatrique et des adolescents : approche épidémiologique et évaluative ;
- Equipe EQUITY : Incorporation biologique, inégalités sociales, épidémiologie du cours de la vie, cancer et maladies chroniques, interventions, méthodologie ;
- Equipe BIOETHICS : Trajectoires d'innovations en santé : enjeux bioéthiques et sociétaux.

Je travaille au sein de l'équipe SPHERE (Santé périnatale, pédiatrique et des adolescents : approche épidémiologique et évaluative) sous la co-direction du Pr Agnès Sommet, chef de service de pharmacologie et méthodologiste, et du Dr Valériane Leroy, médecin de santé publique et directrice de recherche 2 à l'Inserm. L'objectif global de cette équipe de recherche est d'étudier les déterminants de santé de l'enfant et de la mère, allant de la grossesse aux différents âges du développement de l'enfant et de l'adolescent. Pour répondre à cet objectif, cinq axes de recherche ont été élaborés, dont deux s'intègrent dans le cadre de ma thèse. Premièrement, l'axe « Médicaments, grossesse et allaitement », animé par le Dr Christine Damase-Michel, s'intéresse à la surveillance de l'exposition in utero des médicaments. Cet axe, anciennement inclus au sein de l'équipe émergente de pharmaco-épidémiologie, a rejoint l'équipe SPHERE dans le nouveau projet quadriennal de l'Inserm. Des études de pharmaco-épidémiologie sont conduites dans le but de quantifier des risques tératogènes et foetotoxiques, d'évaluer des effets à long terme de l'exposition médicamenteuse in utero et

d'identifier des « profils à risque » de patientes enceintes utilisatrices de médicaments. Des collaborations sont réalisées au niveau régional (CHU de Toulouse, Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Haute-Garonne, Protection Maternelle et Infantile), national (Caisse Nationale d'Assurance Maladie, réseau REGARDS (REproduction Gestation And Risk of DrugS)), et européen (registre européen de malformations EuroMediCAT, IMI CONCEPTION). Deuxièmement, l'axe « Santé globale périnatale, enfants et adolescents en Afrique », dirigé par le Dr Valériane Leroy, aborde des problématiques en lien avec le développement, l'intégration et l'évaluation de stratégies de prévention et de prise en charge de maladies infectieuses, telles que le VIH. Les recherches menées au sein de cet axe sont issues de nombreuses collaborations nationales (ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales) et internationales (OMS, NICHD (National Institute of Child Health and Human Development), UNITAID, EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnerships), Fondation Pierre Fabre). Mon sujet de thèse allie des méthodes de pharmaco-épidémiologie développées dans l'axe « Médicaments, grossesse et allaitement » aux problématiques de l'infection par le VIH chez les femmes enceintes.

Pour ces travaux de thèse, j'ai bénéficié du financement d'une bourse doctorale de l'ANRS (ANRS n°12433 B112, années 2020-2023).

Durant la thèse, j'ai réalisé différentes tâches telles que l'extraction, le nettoyage, la complétude et l'analyse de bases de données (utilisation de logiciels statistiques : Stata®, SAS®) ; la recherche de références bibliographiques ; la rédaction de fiche concept, de protocoles de recherche, de résumés et d'articles scientifiques ; la préparation de posters et présentations orales pour des congrès scientifiques.

## IV) Approche multi-source : bases de données utilisées pour ces travaux de thèse

L'exposition médicamenteuse in utero peut être évaluée à partir de différentes sources de données, recueillies dans des contextes de recherche ou de vie réelle. Les grandes sources de données identifiées regroupent les essais cliniques, la pharmacovigilance, les études de cohorte, les bases de données médico-administratives ou encore les registres de malformations. Ces travaux de thèse se basent sur une approche multi-source, visant à exploiter différentes bases de données pour répondre à une même question de recherche.

### A) Revue systématique de la littérature et méta-analyse

Les revues systématiques de la littérature et méta-analyses ont pour objectif de résumer et combiner les résultats de plusieurs études, portant sur une même question de recherche et répondant aux mêmes critères d'inclusion préalablement définis. En combinant les résultats pour un événement donné, la puissance statistique globale est augmentée, permettant d'améliorer la précision de l'estimation d'un effet. Il est ainsi possible d'expliquer la variabilité des résultats déclarés d'une étude à l'autre, en identifiant notamment les biais des études présentant des résultats très différents. Celles-ci sont donc particulièrement utiles dans le cas de résultats discordants observés à partir de plusieurs études. Ceci a été constaté par exemple pour l'exposition in utero aux IP et le risque accru de prématurité et/ou de faible poids de naissance.

Plusieurs types de méta-analyses peuvent être réalisés. Dans ce travail de thèse, une méta-analyse exhaustive sur données agrégées de la littérature a été choisie, se basant sur une recherche et l'inclusion de toute étude en lien avec le sujet de recherche, quel que soit les résultats obtenus. Les données individuelles n'étant pas disponibles dans les publications, les données agrégées par issues de grossesse ont été évaluées.

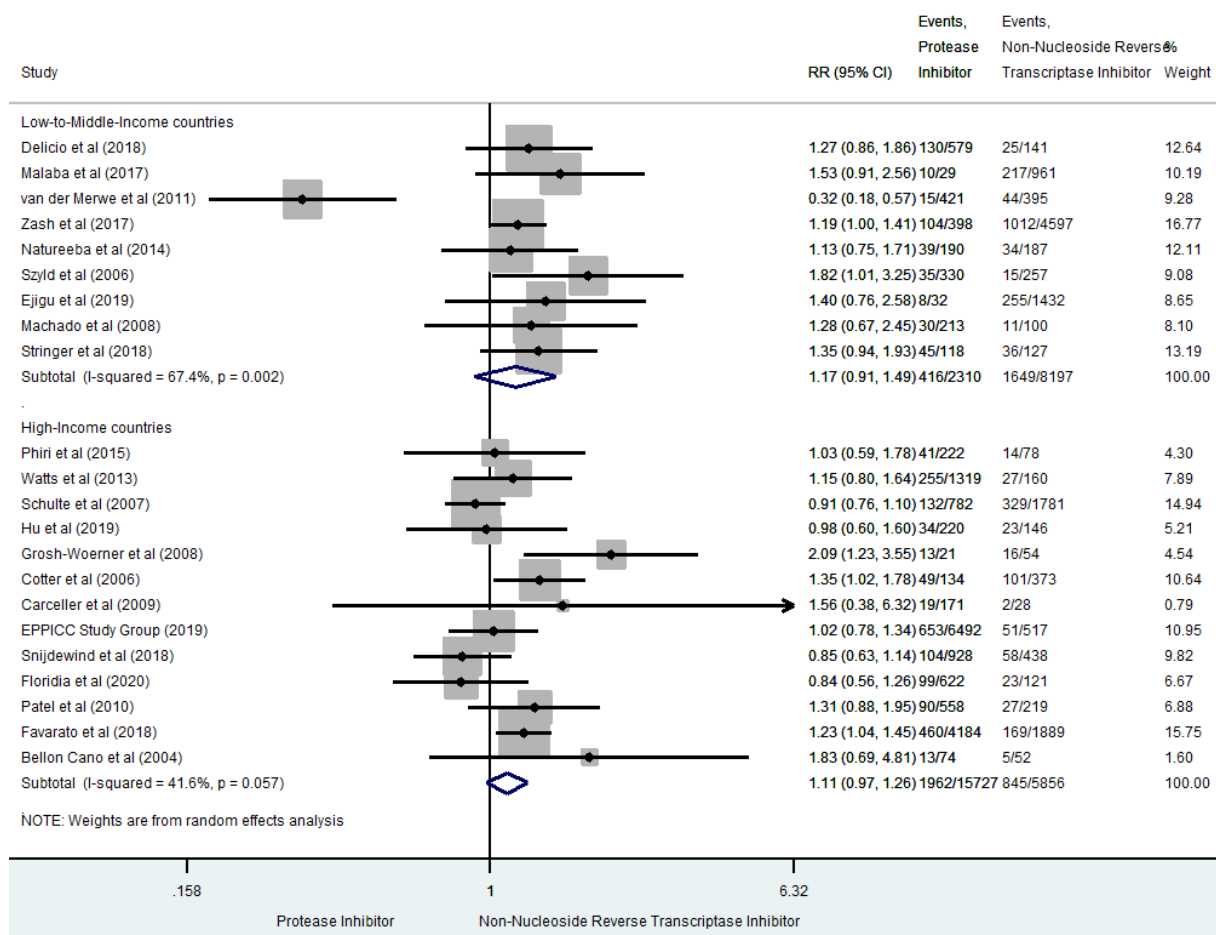
Le protocole appliqué à ce type d'étude débute par une justification de la question de recherche, résumant le contexte dans lequel s'inscrit le sujet de la méta-analyse. Avant de débiter les recherches bibliographiques, des critères d'inclusion et de non-inclusion sont définis en termes de population d'étude, d'intervention, de comparateur et d'outcomes (critères PICO). La population peut être définie à partir d'une pathologie et/ou de ces caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, etc). L'intervention correspond généralement à une exposition médicamenteuse, qui est comparée à une autre exposition médicamenteuse parmi la même population cible. La comparaison entre deux expositions peut être réalisée de façon directe ou indirecte : dans cette thèse, des comparaisons directes entre les deux traitements ont été sélectionnées, dans le but de comparer des patients inclus selon les mêmes critères d'inclusion et soumis aux mêmes conditions d'étude. Enfin, les outcomes (autrement dit les événements) correspondent aux critères d'évaluation principaux qui sont investigués. Ils sont décrits selon leurs natures, leurs unités de mesure et les moyens de les évaluer.

Les recherches bibliographiques sont effectuées à partir de mots clés, tels que les mots MeSH dans PubMed. Les mots clés sont déterminés en lien avec la pathologie, les médicaments et les événements d'intérêt. Par exemple dans cette thèse, des mots clés en lien avec les termes « VIH », « antirétroviraux » et « issues de grossesse » ont été utilisés. La sélection des références bibliographiques est réalisée à partir d'études publiées et non publiées, indépendamment de leurs résultats, afin de garantir l'exhaustivité et la représentativité des résultats de la méta-analyse. Les études publiées sont recherchées dans plusieurs bases de données bibliographiques, telles que PubMed, Embase, Cochrane Library, ou encore Google Scholar. La recherche de littérature grise se base sur des résumés de conférences en lien avec le sujet ou encore des registres d'essais cliniques. La sélection des études peut être définie selon une période, une zone géographique, un schéma d'étude ou encore une langue de publication. Également, les études sont sélectionnées selon leur score de qualité méthodologique : en effet, les études de faible qualité méthodologique ne sont pas incluses dans les méta-analyses, dans le but de ne pas introduire de biais dans l'estimation du résultat global. De nombreuses échelles mesurant la qualité méthodologique ont été développées selon les différents schémas d'étude. Elles sont choisies par les auteurs en fonction de critères correspondant à leurs recherches. Enfin, la sélection des études est validée par une double lecture de deux évaluateurs, tout comme l'évaluation de la qualité méthodologique des études. Le processus de sélection des études est résumé dans un diagramme de flux.

Un plan d'analyse statistique est défini au préalable dans le protocole. Après l'extraction des données, celles-ci sont décrites dans des tableaux résumant les principales caractéristiques des études (auteurs, période et lieu d'étude, schéma d'étude, critères d'inclusion et d'exclusion, taille d'échantillon, traitements reçus, résultats pour l'événement d'intérêt, score de qualité méthodologique, ...). Dans un second temps, l'association entre la survenue de l'événement et de l'exposition d'intérêt est évaluée grâce à des tableaux de contingence, permettant d'estimer un effet global à partir d'odds ratio, de risque relatif ou encore de différence de risque, associés à leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%). Les associations entre la survenue de l'événement et de l'exposition d'intérêt peuvent être déterminées grâce à un modèle à effets aléatoires. Ce modèle permet de prendre en compte une certaine variabilité de l'effet du traitement en tenant compte des caractéristiques de chaque étude (par exemple, le nombre de sujets inclus), en considérant ainsi les effets traitements de chaque étude



comme similaires et non identiques, comme dans les modèles à effet fixe (99,100). L'ensemble de ces résultats est représenté sous forme de forest-plot. Sur chaque figure, les différents éléments correspondent respectivement à l'estimation de l'effet (point) et son IC95% associé (barres d'erreurs), au poids de l'étude (surface des boîtes), à l'effet combiné global (losange) et à son IC95% associé (largeur du losange). Un exemple de forest-plot est présenté dans la figure 13.



**Figure 13 : Exemple d'un forest-plot, résumant les résultats graphiques d'une méta-analyse.**

Pour valider la robustesse des résultats observés dans l'analyse principale, il est possible de réaliser des analyses en sous-groupes, par exemple par classes d'âge, par zone géographique ou encore par type d'études conduites. Dans le même objectif, différentes analyses de sensibilité peuvent être effectuées. L'une d'entre elles consiste à inclure uniquement les études de bonne qualité méthodologique, afin de tester les conséquences de l'inclusion des études de moyenne qualité. Une autre analyse de sensibilité se base sur la recherche d'hétérogénéité entre les études. En effet, un test d'hétérogénéité est appliqué afin de s'assurer que tous les résultats des études peuvent être considérés similaires. La présence d'hétérogénéité entre les études est évaluée au moyen de la statistique du  $I^2$ , dont l'estimation dans les modèles à effets aléatoires est basée sur la méthode de Cochrane-Mantel-Hanszel, avec un seuil de signification fixé à 10% (101). Si le test d'hétérogénéité est non-significatif, le regroupement des études est considéré légitime. Dans le cas contraire, une recherche graphique des études en cause est effectuée et une analyse de sensibilité excluant ces études est appliquée. Enfin, la présence de biais de publication et de la non-prise en compte de résultats négatifs est examinée grâce à un funnel-plot et au test asymétrique d'Egger (102). Un seuil de signification au risque alpha de 5% est fixé pour l'ensemble des analyses, excepté la recherche d'hétérogénéité entre les études.

Les principales limites des méta-analyses reposent sur les biais pouvant être introduits lors de la sélection des études (étude de faible qualité méthodologique), par la présence de biais de publication ou d'hétérogénéité entre les études, ou encore par l'impossibilité d'ajuster sur des facteurs individuels dans le cas des méta-analyses sur données agrégées. Également, il est possible que certaines méta-analyses ne permettent pas de conclure sur un effet global, notamment lorsque l'hétérogénéité entre les études est importante, et ce malgré l'augmentation de la puissance statistique. Ces méta-analyses dit non-concluantes compromettent l'intérêt initial de combiner des résultats de différentes études, notamment face à des résultats contradictoires.

## **B) Sources de données en pharmacovigilance**

### **a) La pharmacovigilance**

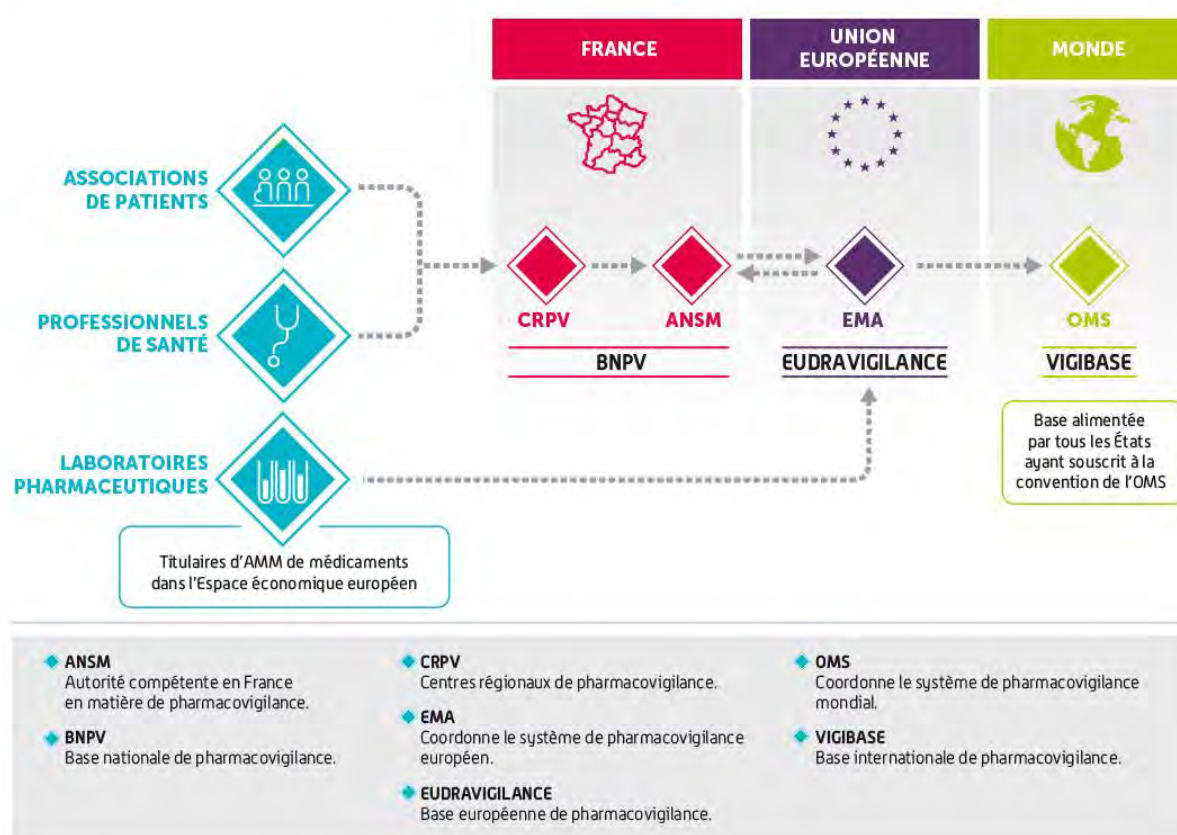
L'utilisation des médicaments s'est vue entachée de différents scandales sanitaires (103). En 1937 aux Etats-Unis, les solvants à base de sulfanilamide ont causé la mort de plusieurs centaines de personnes. En 1961, un lien de causalité a été mis en évidence entre l'exposition pendant la grossesse à la thalidomide, un antiémétique, et la survenue d'anomalies congénitales grave de type agénésies et phocomélie, caractérisées par l'absence ou le raccourcissement de la racine d'un ou des membres. A la suite de ces scandales, l'OMS a créé un programme de surveillance internationale des médicaments en 1968 (104), s'appuyant sur les centres de pharmacovigilance des pays membres. En juillet 2023, 155 pays membres et 21 pays associés participaient à ce programme (105,106).

La pharmacovigilance est définie comme la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments (définition de l'OMS, 2002, (107)). Un effet indésirable médicamenteux (EIM) est quant à lui défini comme toute « réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique » (définition de l'OMS, 1972, (108)). Un EIM peut présenter un caractère attendu ou inattendu, grave ou non grave. Les critères de gravité concernent toute hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation, invalidité ou une incapacité significative, anomalie ou malformation congénitale, mise en jeu du pronostic vital ou décès survenus à la suite de l'exposition à un médicament.

Un EIM peut être déclaré par un professionnel de santé, un patient ou association de patients, ou un industriel pharmaceutique. En France, les EIM sont déclarés auprès des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), où ils vont être analysés et transférés au centre national de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Ces EIM sont recueillis dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le centre national est chargé de transmettre les EIM au centre de l'agence européenne du médicament (EMA), où les données sont collectées dans EudraVigilance®. Les industries pharmaceutiques quant à elles déclarent directement les EIM auprès de l'EMA. Enfin, l'ensemble des données de pharmacovigilance sont transmises à l'OMS pour constituer la base de données mondiale de pharmacovigilance, VigiBase®. Le circuit de déclaration d'un EIM est résumé dans la figure 14.

## DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES D'UN MÉDICAMENT (PHARMACOVIGILANCE) :

France/Europe/Monde



**Figure 14 : Circuit de déclaration d'un effet indésirable médicamenteux en France, en Europe et dans le Monde.**  
 Source : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/03/schema-effets-indesirables-2.jpg>

### b) La base de données de pharmacovigilance de l'ANRS

L'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) est une agence autonome de recherche française de l'Inserm, créée en 1988, placée sous la tutelle du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et du ministère des Solidarités et de la Santé. Cette agence est responsable de l'animation, l'évaluation, la coordination et le financement de recherches sur l'ensemble des maladies infectieuses, incluant notamment le VIH/Sida. Elle est promotrice de recherches cliniques et d'études de cohorte sur le VIH, chez les adultes (dont les femmes enceintes) et les enfants, en France et à l'échelle internationale. L'ANRS s'intéresse à différents domaines de la recherche, allant de la recherche fondamentale, la recherche clinique, la recherche en santé publique/sciences sociales et jusqu'à la recherche de vaccins. La mise en place de ses recherches a permis de mettre en évidence des résultats majeurs dans la connaissance de l'infection par le VIH et la prise en charge des personnes infectées, et ainsi permettre d'améliorer leur santé. Par exemple dans le contexte de la grossesse, l'étude ANRS 024/ACTG 076 a permis de démontrer que l'utilisation de la zidovudine chez des femmes enceintes infectées par le VIH, n'ayant pas reçu de médicaments antirétroviraux pendant la grossesse, réduisait de deux tiers la transmission verticale du VIH (6).

Un système de pharmacovigilance a été mis en place au sein de cette agence pour notifier systématiquement tous les événements indésirables survenant lors de la conduite de ses recherches interventionnelles et observationnelles. La survenue d'une grossesse et ses issues de grossesse, ainsi que les événements indésirables observés chez des femmes recrutées à l'occasion d'une grossesse font partie des indicateurs de pharmacovigilance, visant à améliorer les informations sur la sécurité des médicaments utilisés pendant la grossesse. Ainsi, l'ensemble des grossesses survenues dans les études conduites hors grossesse (déclaration comme événement indésirable) et dans les études menées spécifiquement chez les femmes enceintes (recueil de l'ensemble des données) sont recensées.

Le système de pharmacovigilance de l'ANRS permet de collecter différents types de données exploitables pour les recherches en pharmaco-épidémiologie. D'une part, des données spécifiques à l'étude sont recueillies : nom de la recherche, lieu et période de déroulement, schéma d'étude, études ciblant ou non les femmes enceintes, critères d'inclusion et d'exclusion de la population d'étude. Dans le cadre de la grossesse, le nombre de grossesses déclarées parmi le nombre de femmes incluses est également utilisé. D'autre part, des données relatives à l'exposition médicamenteuse sont disponibles : les médicaments antirétroviraux et/ou combinaisons antirétrovirales reçues avec la date de début et la date de fin d'utilisation dans le cas où celles-ci n'étaient plus en cours au moment de l'accouchement, et la période d'initiation des combinaisons antirétrovirales par rapport à la date de début de grossesse (pré ou post-conceptionnelle, en distinguant le début et la fin de grossesse). Enfin, des informations propres à chaque grossesse sont recueillies : l'âge maternel, la date de début et de fin de grossesse, ainsi que les issues de grossesse. Les données sont anonymisées et standardisées. Le codage des issues de grossesse et des effets indésirables est réalisé selon le dictionnaire médical pour les activités réglementées MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), alors que le codage des médicaments est effectué selon le système de classification anatomique ATC de l'OMS (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System).

Travailler sur les données recueillies au sein de la base de données de pharmacovigilance de l'ANRS est un atout majeur. Jusqu'alors, les données de grossesse de cette base de données n'avaient pas été exploitées. Le travail du service de Vigilance permet d'assurer un suivi de chaque grossesse survenant dans les études promues par l'ANRS. Les données recueillies sont exhaustives, standardisées, issues d'études menées au niveau national et international, au sein de tout type et schéma d'étude. De plus, la base de données est régulièrement mise à jour et complétée grâce à un retour aux dossiers patients au sein du service de Vigilance. Enfin, l'ANRS étant une agence de recherche spécialisée sur le VIH/Sida, les hépatites virales et les maladies infectieuses émergentes, elle garantit un accès aux médicaments antirétroviraux les plus récents et les plus adaptés, afin d'améliorer la santé des patients inclus. De ce fait, les données disponibles au cours du temps sont représentatives de l'évolution de l'utilisation des médicaments antirétroviraux chez les personnes vivant avec le VIH.

L'utilisation de cette source de données présente certaines limites. Premièrement, aucune définition standardisée n'est disponible à ce jour pour les différentes issues de grossesse défavorables. La plupart d'entre elles sont basées sur des estimations de l'âge gestationnel : selon le nombre de semaines d'aménorrhée, l'issue de grossesse peut être catégorisée comme avortement induit (avant 14 semaine d'aménorrhée) (109), avortement spontané (avant 22 semaine d'aménorrhée) (110), mortalité (à partir de 22 semaine d'aménorrhée) (111) ou prématurité (entre 28 et 37 semaines d'aménorrhée) (112). Par conséquent, certaines issues de grossesse défavorables peuvent être soumises à un biais de

classification, dû à l'absence de définition standardisée communiquée par l'ANRS aux investigateurs. De plus, l'estimation de l'âge gestationnel repose sur des méthodes hétérogènes. Celles-ci sont généralement basées sur la date de dernières règles, qui est déclarative et sujette à un biais de mémorisation, et doivent être confirmées par échographie (113). Deuxièmement, des issues de grossesse défavorables peuvent survenir plus tardivement durant le développement de l'enfant, comme par exemple les anomalies congénitales. La majorité des protocoles d'étude n'incluent pas de suivi des enfants nés de mères incluses dans les études promues par l'ANRS. De ce fait, certaines issues de grossesse peuvent ne pas être déclarées dans la base de données de pharmacovigilance. Troisièmement, les études étant conduites au niveau national et international, les conditions d'observation des issues de grossesse peuvent être différentes : en effet, l'accès aux échographies ou certains appareils de mesure n'est pas garanti dans tout pays à faible et moyen revenu, pouvant entraîner des différences dans les déclarations d'issues de grossesse. Enfin, malgré le travail de complétude de la base de données à partir des dossiers patients, les fiches de déclarations de fin de grossesse ne sont pas systématiquement envoyées au service de Vigilance. Ainsi, certaines issues de grossesse, généralement favorables, ne sont pas recueillies.

### **c) La base de données mondiale de pharmacovigilance, Vigibase®**

La base de données internationale de pharmacovigilance VigiBase® a été créée en 1978 par l'OMS. Celle-ci est gérée par le Centre de surveillance d'Uppsala. En juillet 2023, cette source de données comptait 155 pays membres et 21 pays membres associés participant au Programme international de surveillance des médicaments de l'OMS (104,106), et plus de 30 millions de notifications spontanées des cas individuels, couvrant 99% de la population mondiale.

Cette base de données recense les notifications spontanées des cas individuels pour lesquels un effet indésirable médicamenteux a été déclaré. Celle-ci est mise à jour de façon continue. Les données sont anonymisées et standardisées. Les informations fournies concernent le contexte de notification (date, lieu, déclarant, qualité de la déclaration selon le score VigiGrade), le cas individuel (âge, sexe, données démographiques et administratives), l'exposition médicamenteuse (dénomination commune internationale (DCI), posologie, voie d'administration, dates de début et de fin d'exposition, imputabilité du médicament (médicament considéré suspect et/ou concomitant), la description de l'effet indésirable (terme MedDRA, dates de début et de fin de l'événement, gravité et critères associés, ainsi que l'issue (décès ou rétablissement)). La standardisation des données concerne plus particulièrement le codage des médicaments selon le système de classification anatomique de l'OMS (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System), et le codage des effets indésirables selon la classification MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) et la classification internationale des maladies (CIM-10).

Cette source de données peut être utilisée dans l'objectif de mettre en évidence un lien entre la notification d'effets indésirables et un médicament d'intérêt. Ce lien est mesuré à partir d'études de disproportionnalité, spécifiques aux bases de données de pharmacovigilance regroupant des notifications d'effets indésirables médicamenteux, pour lesquelles différentes méthodes sont applicables. Premièrement, des méthodes fréquentistes, comprenant les études cas/non-cas (estimation de Reporting Odds Ratio (ROR)) et les études du Proportional Reporting Ratio (PPR), peuvent être envisagées. Aussi, des méthodes bayésiennes peuvent être exploitées, comme la méthode Multi-item Gamma Poisson Shrinker (MGPS) utilisée par la FDA (Food and Drug Administration) ou la méthode Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) utilisée par

l'OMS. Dans ces travaux de thèse, je me suis intéressée aux méthodes fréquentistes, et notamment à la réalisation d'études cas/non-cas avec l'estimation de ROR.

Les études cas/non-cas s'appuient sur l'analyse de tableau de contingence sur les fréquences de notifications pour les cas et les non-cas. Un cas est défini à partir de la notification d'un effet indésirable médicamenteux d'intérêt, les autres effets indésirables notifiés définissent les non-cas. Le tableau de contingence est construit comme suit :

Exposition \ Effet indésirable	Effet indésirable d'intérêt	Autres effets indésirables
Médicament d'intérêt	a	b
Autres médicaments	c	d

A : Nombre de notifications présentant l'effet indésirable d'intérêt après exposition au médicament d'intérêt.

B : Nombre de notifications présentant d'autres effets indésirables après exposition au médicament d'intérêt.

C : Nombre de notifications présentant l'effet indésirable d'intérêt après exposition à d'autres médicaments qu'à celui d'intérêt.

D : Nombre de notifications présentant d'autres effets indésirables après exposition à d'autres médicaments qu'à celui d'intérêt.

Les cas correspondent aux cases a et c, les non-cas aux case b et d. Le calcul de disproportionnalité se fait entre le rapport des côtes de notifications des personnes exposées et non exposées au médicament d'intérêt. En d'autres termes, le ROR et son intervalle de confiance à 95% (IC95%) se calculent comme suit :

$$\text{ROR} = \frac{a*d}{b*c} ; \text{IC95\% ROR} = \text{ROR} * e^{+/-1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$$

L'interprétation d'un ROR se fait selon la force de disproportionnalité : si la valeur du ROR est inférieure ou égale à 1, on considère qu'il n'y a pas de signal de disproportionnalité car l'effet indésirable d'intérêt est autant ou moins cité avec le médicament d'intérêt qu'avec les autres médicaments. Par ailleurs, si la valeur du ROR est supérieure à 1 et que la borne inférieure de l'IC95% est supérieure à 1, on estime qu'il existe un signal de disproportionnalité statistiquement significatif, c'est-à-dire que l'effet indésirable d'intérêt est plus notifié avec le médicament d'intérêt qu'avec les autres médicaments. Plus la valeur du ROR est importante, plus la force de disproportionnalité est élevée. Le ROR peut être ajusté sur différents facteurs de confusion, tels que l'âge, la date et le lieu de notification, le déclarant, ou les comédications, grâce à un modèle de régression logistique multivarié.

Les études de disproportionnalité présentent plusieurs avantages. Premièrement, elles permettent l'étude d'événements rares, grâce à la grande envergure et exhaustivité de la base de données. Deuxièmement, les notifications d'effets indésirables ont généralement lieu après la commercialisation d'un médicament, les données disponibles sont ainsi recueillies dans des conditions réelles d'utilisation du médicament, à la différence d'un essai clinique par exemple. Troisièmement, ce type d'étude permet de détecter des signaux de disproportionnalité précocement, dès la commercialisation d'un médicament. Ces signaux sont particulièrement importants dans la surveillance post-AMM des médicaments, afin de poursuivre leurs surveillances dans des études de pharmaco-épidémiologie.

Plusieurs limites sont également inhérentes à cette source de données. Les effets indésirables médicamenteux sont majoritairement sous-notifiés : en France, il est estimé que seulement 5 à 10%

des effets indésirables médicamenteux sont documentés. De plus, la sous-notification est dépendante de différents facteurs, tels que le statut du déclarant, les habitudes de notification et d'utilisation des médicaments par lieu, le temps (délai après la commercialisation ou la médiatisation d'un médicament) ou encore la gravité de l'effet indésirable médicamenteux. Enfin, les bases de données de pharmacovigilance étant basées sur des notifications spontanées d'effets indésirables, le nombre de personnes réellement exposés au médicament n'est pas disponible. De ce fait, il n'est pas possible d'estimer une prévalence d'un effet indésirable d'intérêt.

### **C) EUROmediCAT**

EUROmediCAT est un consortium de recherche créé au niveau européen depuis 2011, dont l'objectif est d'améliorer les connaissances sur la sécurité d'emploi des médicaments pendant la grossesse, en évaluant notamment les risques d'anomalies congénitales. En effet, l'AMM d'un médicament se base principalement sur des données de tératogénicité issues d'études animales. Un système de surveillance post-AMM des anomalies congénitales a donc été mis en place en 1979 à partir du réseau européen EUROCAT, constitué de registres de malformations (36 membres et 6 membres associés dans 21 pays européens, couvrant 25% des naissances européennes en juillet 2023) (114). Ces registres de sources multiples et de haute qualité ont été créés après le signal de pharmacovigilance relatif aux anomalies congénitales déclarées après une exposition in utero à la thalidomide, dans l'objectif de détecter le plus précocement possible un nouveau signal de pharmacovigilance ou tout autre effet indésirable après l'AMM d'un médicament.

Les registres membres d'EUROCAT collectant des données sur l'exposition médicamenteuse sont éligibles pour la base de données centralisée d'EUROmediCAT. En juillet 2023, 25 registres de 17 pays étaient inclus. Une description de chaque registre membre est disponible sur <http://www.euromedicat.eu/content/Partners-Registry-Descriptions-February-2017.pdf>. Les données sont disponibles à partir de 1995 et sont transmises chaque année. En juillet 2023, la base de données centrale d'EUROmediCAT couvrait une population de 13,2 millions de naissances (1995-2019), dont 35 931 cas d'anomalies congénitales.

En plus des registres de malformations, d'autres bases de données partenaires participent au projet EUROmediCAT, comme par exemple la base de données départementale EFEMERIS en Haute-Garonne (Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques). Ces sources de données n'alimentent pas la base de données centrale d'EUROmediCAT, mais peuvent participer aux études menées en fournissant des données agrégées. EFEMERIS a été créée dans l'objectif de détecter les médicaments à risque pour le fœtus, d'assurer un rôle d'alerte des effets malformatifs, et d'apporter des informations sur des médicaments encore mal évalués. Elle a pu être constituée par le croisement de quatre sources préexistantes. Premièrement, les données de la CPAM (Caisse Primaire d'Assurance Maladie) de la Haute-Garonne apportent des informations sur les prescriptions médicamenteuses pendant la grossesse (code ATC, date de prescription (jour, mois, années), nombre de boîtes dispensées). L'exposition médicamenteuse est codée selon le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) de l'OMS. Deuxièmement, les données de la PMI (Protection Maternelle et Infantile), s'appuyant sur les certificats de santé obligatoires des enfants à 8 jours, 9 mois et 2 ans, permettent d'obtenir des données sur les issues de grossesse (poids, taille, APGAR, âge gestationnel à la naissance, pathologies néonatales, anomalies congénitales, mortinatalité et mortalité néonatale), ainsi que des données maternelles (données socio-démographiques, pathologies en cours



de grossesse, antécédents dont les affections longue durée incluant le VIH). Troisièmement, les données du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal regroupent des informations sur les anomalies congénitales mineures et majeures, ayant entraîné une interruption médicale de grossesse (identification de l'anomalie congénitale, date de l'interruption de grossesse). Enfin, les données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Toulouse fournissent des informations sur les interruptions de grossesse pratiquées en Haute-Garonne (type d'interruption (interruption volontaire de grossesse, fausse couche, interruption médicale de grossesse, mortinatalité) et la date de survenue). Le regroupement des quatre sources de données constituant EFEMERIS est résumé dans la figure 15. Les données des couples mères-issues de grossesse sont associées grâce à un numéro anonymisé. EFEMERIS permet ainsi d'obtenir des données relatives aux femmes enceintes prises en charge par le régime général de l'Assurance Maladie, ayant accouché ou subi une interruption de grossesse en Haute-Garonne, du 1<sup>er</sup> juillet 2004 au 31 décembre 2020. En février 2023, la base de données regroupait plus de 169 000 couples mères-issues de grossesse.

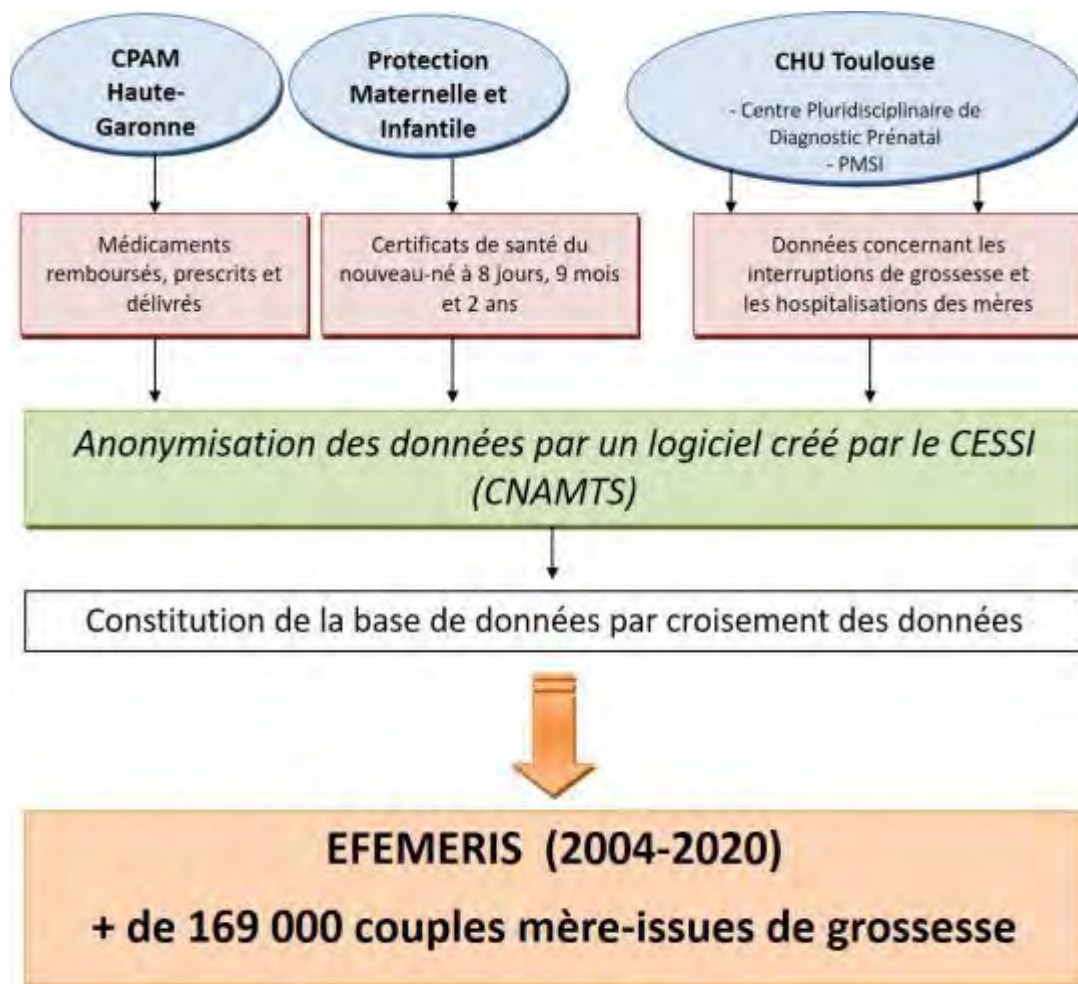


Figure 15 : Constitution de la base de données EFEMERIS. Source : <http://www.efemeris.fr/>

Dans la base de données centrale d'EUROmedICAT, les données transmises par les registres fournissent des informations anonymisées sur le registre lui-même (numéro de centre, localisation), la mère (âge, maladie chronique, antécédents familiaux, diabète gestationnel, maladie diagnostiquée avant ou en cours de grossesse), l'exposition médicamenteuse maternelle (traitements reçus avant



et/ou pendant la grossesse, traitements reçus plus particulièrement au premier trimestre de grossesse) et le nouveau-né (naissance unique ou multiple, âge gestationnel à la naissance, date de naissance, genre, poids de naissance, issues de grossesses dont les anomalies congénitales, âge au diagnostic de l'anomalie congénitale). L'ensemble des données recueillies sont décrites dans le guide EUROCAT 1.4 (115). L'exposition médicamenteuse est codée selon le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) de l'OMS : celle-ci est obtenue à partir des dossiers médicaux, des prescriptions ou encore lors d'entretiens avec les mères après la naissance (116). L'exposition médicamenteuse au premier trimestre de grossesse est définie selon le guide d'EUROCAT (115) comme la période entre le premier jour des dernières règles et la douzième semaine d'aménorrhée complète (soit du jour 0 au jour 83). Les cas d'anomalies congénitales concernent les naissances vivantes, les décès néonataux et les morts fœtales à partir de 20 semaines d'aménorrhée, ainsi que les interruptions de grossesse pour anomalie congénitale (quelle que soit la semaine d'aménorrhée). Les anomalies congénitales sont codées selon la classification internationale des maladies de l'OMS (ICD9 740-759 et ICD10 Q00-Q99). Des informations relatives aux différentes issues de grossesse peuvent également être renseignées lors de la déclaration d'une anomalie congénitale : mort-né (fœtus né sans signe de vie après 24 (117) ou 28 (111) semaines d'aménorrhée selon les définitions nationales en Europe), naissance prématurée, faible poids de naissance, décès néonatal précoce (décès avant une semaine de vie (118)).

Cette source de données présente plusieurs avantages : elle est exhaustive et peut être utilisée pour des études d'évaluation et de détection de signaux de pharmacovigilance, de façon ponctuelle ou périodique, grâce à des études cas/non-cas. A la différence d'autres sources de données de pharmacovigilance, comme VigiBase<sup>®</sup>, EUROmedCAT ne repose pas sur des notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux. La déclaration des effets indésirables tels que les anomalies congénitales est réalisée de façon systématique, limitant leurs sous-déclarations et donc leurs sous-estimations. Le codage des anomalies congénitales est également standardisé entre les différents registres et ainsi plus fiable au sein de cette base, les informations provenant de registres spécifiques de malformations. De plus, une des conditions principales pour être éligible à cette base de données est de fournir des informations relatives à l'exposition médicamenteuse lors du premier trimestre de grossesse, période de l'organogénèse considérée la plus à risque. Les autres sources de données ne possèdent généralement pas ou peu ce type de données, ce qui constitue un avantage majeur.

Certaines limites peuvent cependant être soulignées. Les données issues des registres de malformations fournissent des informations précises sur les cas d'anomalies congénitales (diagnostic, date de diagnostic, évolution etc), mais des données manquantes sont à noter. En effet, des données manquantes sur la durée et la dose, ou encore l'adhérence au traitement ont été rapportées. De plus, les expositions médicamenteuses ne sont pas nécessairement documentées de la même façon entre les différents registres. Également, les issues de grossesse associées ne sont pas systématiquement documentées, l'issue de grossesse d'intérêt étant les malformations. D'autre part, les études cas-témoins réalisées à partir de cette source de données sont basées sur des témoins contrôles présentant également des anomalies congénitales. En effet, aucune donnée sur les nouveau-nés non malformés n'a été recueillie. Seuls des contrôles malformés peuvent être utilisés comme comparaison dans les études cas-témoins, ce qui ne correspond pas exactement à la définition initiale d'un témoin.

## V) Résultats des travaux de thèse

### **A) Issues de grossesse défavorables et exposition prénatale aux inhibiteurs de la protéase versus inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse chez les femmes enceintes infectées par le VIH : revue systématique de la littérature et méta-analyse**

#### **a) Contexte**

Comme abordé dans l'introduction, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande depuis 2015 l'initiation ou la poursuite des médicaments antirétroviraux pour toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris les femmes enceintes (15). Jusqu'en 2019, l'OMS recommandait des combinaisons basées sur un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) comme traitement de première intention, tandis que les combinaisons basées sur un inhibiteur de la protéase (IP) étaient recommandées comme traitement de deuxième ou troisième intention, en raison d'informations incomplètes concernant les risques liés à leurs utilisations pendant la grossesse (63). A partir de 2019, l'OMS a recommandé une transition des combinaisons INNTI vers des combinaisons basées sur le dolutégravir (DTG), un inhibiteur de l'intégrase, chez tous les adultes vivant avec le VIH, en raison d'une réduction plus efficace de la charge virale du VIH. Toutefois, les combinaisons INNTI et IP sont encore utilisées en pratique clinique. Les combinaisons IP constituent toujours une alternative importante comme traitement de seconde ou troisième intention pour les femmes enceintes, qui nécessitent encore à l'heure actuelle d'être investiguées, en raison de résultats contradictoires quant à leur sécurité d'emploi durant la grossesse. En effet, plusieurs études ont rapporté une association entre les combinaisons IP et un risque de naissance prématurée, alors que d'autres études n'ont pas trouvé ce résultat (85–87,119,120).

#### **b) Problématique et objectifs de l'étude**

Face à ces résultats contradictoires retrouvés dans la littérature scientifique, il apparaît crucial d'investiguer les risques d'issues de grossesse défavorables après l'utilisation des combinaisons IP, en comparaison des combinaisons INNTI, traitement de référence chez les femmes enceintes durant de nombreuses années (2003-2019). Pour répondre à cette problématique, une revue systématique de la littérature et méta-analyse a été réalisée dans l'objectif d'évaluer le risque d'issues de grossesse défavorables associées à l'exposition prénatale à des combinaisons IP, en comparaison des combinaisons INNTI, chez les femmes enceintes vivant avec le VIH.

#### **c) Méthodes**

Une revue systématique et méta-analyse a été effectuée conformément aux lignes directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis) (121). Le protocole de cette revue a été enregistré dans PROSPERO, le registre international prospectif des revues systématiques (CRD42022306896). Les recherches bibliographiques se sont appuyées sur des études publiées et non publiées entre le 01/01/2002 et le 29/10/2021, à partir de quatre bases de données de la littérature scientifique (PubMed, Reprotox, Clinical Trial Registry (clinicaltrials.gov)) et des résumés de conférences sur le VIH (Conference on Retroviruses and Opportunists Infections, International AIDS Society, European AIDS Clinical Society, British HIV Association and International

Workshop on HIV Pediatrics). Pour être éligibles, les études de cohorte et essais cliniques devaient inclure des femmes enceintes vivant avec le VIH, exposées pendant la grossesse à des trithérapies basées sur un IP ou un INNTI, et pour lesquelles des issues de grossesse étaient documentées. L'exposition in utero était définie comme toute trithérapie (2INTI + 1IP ou 1INNTI) initiée avant ou pendant la grossesse, et poursuivie jusqu'à l'accouchement. Les issues de grossesse évaluées, selon les définitions de l'OMS, étaient la prématurité (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée) et grande prématurité (naissance avant 32 semaines d'aménorrhée) (112), le faible poids de naissance (inférieur à 2500g) et très faible poids de naissance (poids de naissance inférieur à 1500g) (122), les nouveau-nés petits (poids de naissance inférieur au 10<sup>ième</sup> percentile des courbes de croissance) et très petits pour l'âge gestationnel (poids de naissance inférieur au 3<sup>ième</sup> percentile des courbes de croissance) (123), la mortinatalité (fœtus né sans signe de vie après 28 semaines d'aménorrhée) (111), les anomalies congénitales (altération lors du développement embryonnaire) (124) et les avortements spontanés (fœtus né sans signe de vie avant 22 semaines d'aménorrhée) (125). L'âge gestationnel était estimé à partir de la date de dernières règles, et confirmé par échographie lorsque celle-ci était disponible. Seules les études de moyenne et bonne qualité méthodologique ont été incluses (score d'Oxford supérieur à trois (101) pour les essais cliniques et score de Newcastle-Ottawa supérieur à quatre (126) pour les études de cohorte).

Des risques relatifs (RR) ont été estimés pour évaluer les risques de chaque issue de grossesse défavorable séparément, en comparant les expositions aux combinaisons IP et INNTI. Une méta-analyse a été effectuée lorsque plusieurs études documentaient une même issue de grossesse, en utilisant un modèle à effet aléatoire (99,102). Les analyses ont été stratifiées en fonction des lieux d'étude (pays à haut revenu (HIC) vs pays à revenu faible et intermédiaire (LMIC)). L'hétérogénéité entre les études a été recherchée en utilisant la statistique  $I^2$  ( $p < 0,10$ ) (99), ainsi que la présence de biais de publication à l'aide de funnel-plots et du test d'egger (102). Les sRR ont été présentés globalement (HIC et LMIC) seulement si l'hétérogénéité entre les études était non significative. Nous avons effectué des analyses de sensibilité en excluant les études présentant des résultats aberrants par recherche graphique, puis en incluant uniquement les études de bonne qualité méthodologique (score d'Oxford supérieur à cinq (101) et score de Newcastle-Ottawa supérieur à sept (126)).

#### **d) Principaux résultats**

Notre recherche a identifié 49 171 citations, dont 1 885 études publiées et 47 286 études non publiées. Après l'exclusion de quatre études de faible qualité méthodologique (deux essais cliniques (127,128) et deux études de cohorte (129,130)), 32 études ont été sélectionnées. Ces études ont été publiées entre 2002 et 2021, incluant 45 427 femmes enceintes au sein de 27 pays. Dix-neuf (59%) études ont été menées dans les HIC et treize (41%) dans les LMIC. Un seul essai contrôlé randomisé (3,1%) a été sélectionné, les autres correspondaient à des études de cohorte. Treize études (40,6%) étaient de bonne qualité méthodologique. Les tailles d'échantillon variaient de 75 à 7 009 femmes enceintes, l'âge maternel de 26 à 33 ans et les taux de CD4+ médian de 154 à 638 cellules/mm<sup>3</sup>. Les issues de grossesse défavorables les plus fréquemment documentées étaient la prématurité (22/32, 68,8%), le faible poids de naissance (13/32, 40,6%) et les nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel (13/32, 40,6%).

La combinaison des données agrégées des études a permis de mettre en évidence plusieurs résultats. Premièrement, aucun risque global (HIC et LMIC) significatif n'a été rapporté dans le cas d'une exposition aux combinaisons IP, en comparaison des combinaisons INNTI, pour le très faible poids de

naissance (sRR 0,77 [0,46-1,29]), la mortinatalité (sRR 1,06 [0,74-1,50]) et les anomalies congénitales (sRR 0,94 [0,73-1,21]). Deuxièmement, malgré une hétérogénéité entre les études significative, aucun risque significatif lié à l'exposition aux combinaisons IP n'a été signalé pour la grande prématurité (RR LMIC 0,77 [0,26-2,27] et RR HIC 0,96 [0,72-1,27]), le faible poids de naissance (RR LMIC 1,09 [0,75-1,56] et RR HIC 0,93 [0,80-1,08]) et les nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel (RR LMIC 1,34 [0,92-1,96] et RR HIC 1,11 [0,92-1,34]). Troisièmement, une augmentation globale (HIC et LMIC) significative du risque de nouveau-nés très petits pour l'âge gestationnel a été montrée après une exposition aux combinaisons IP (sRR 1,41 [1,08-1,84]), à partir de deux études (75,131). Quatrièmement, nous n'avons pas pu formellement conclure pour le risque global de prématurité, du fait de résultats incohérents entre l'analyse principale (RR LMIC 1,17 [0,91-1,49] et RR HIC 1,11 [0,97-1,26]) et les analyses de sensibilité excluant des résultats aberrants au sein des LMIC (RR 1,26 [1,11-1,43]) ou incluant seulement les études de bonne qualité méthodologique (sRR 1,20 [1,08-1,32]). Enfin, aucune méta-analyse n'a pu être réalisée concernant le risque d'avortement spontané, rapporté dans une seule étude.

**e) Publication n°1**

Ce premier travail de thèse a fait l'objet d'une publication scientifique dans le journal BMC Pregnancy and Childhood en janvier 2023 (132). Il a également donné lieu à plusieurs valorisations scientifiques, dans des congrès nationaux (communication orale CO-21, congrès de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutiques 2019, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/fcp.12468>) et internationaux (poster PO-30, International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV, Hepatitis, and Other Antiviral Drugs 2020, <https://academicmedicaleducation.com/antiviral-pk-2020>).

RESEARCH

Open Access



# Adverse perinatal outcomes associated with prenatal exposure to protease-inhibitor-based versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral combinations in pregnant women with HIV infection: a systematic review and meta-analysis

Laura Saint-Lary<sup>1†</sup>, Justine Benevent<sup>1,2</sup>, Christine Damase-Michel<sup>1,2</sup>, Christophe Vayssière<sup>1,3</sup>, Valérie Leroy<sup>1†</sup> and Agnès Sommet<sup>1,2†</sup>

**Background** About 1.3 million pregnant women lived with HIV and were eligible to receive antiretroviral therapy (ART) worldwide in 2021. The World Health Organization recommends protease inhibitors (PI)-based regimen as second or third-line during pregnancy. With remaining pregnant women exposed to PIs, there is still an interest to assess whether this treatment affects perinatal outcomes. Adverse perinatal outcomes after prenatal exposure to PI-based ART remain conflicting: some studies report an increased risk of preterm birth (PTB) and low-birth-weight (LBW), while others do not find these results. We assessed adverse perinatal outcomes associated with prenatal exposure to PI-based compared with non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI)-based ART.

**Methods** We performed a systematic review searching PubMed, Reprotox, Clinical Trial Registry (clinicaltrials.gov) and abstracts of HIV conferences between 01/01/2002 and 29/10/2021. We used Oxford and Newcastle-Ottawa scales to assess the methodological quality. Studied perinatal outcomes were spontaneous abortion, stillbirth, congenital abnormalities, PTB (< 37 weeks of gestation), very preterm birth (VPTB, < 32 weeks of gestation), LBW (< 2500 g), very low-birth-weight (VLBW, < 1500 g), small for gestational age (SGA) and very small for gestational age (VSGA). The association between prenatal exposure to PI-based compared to NNRTI-based ART was measured for each adverse perinatal outcome using random-effect meta-analysis to estimate pooled relative risks (RR) and their corresponding 95% confidence intervals (CI). Pre-specified analyses were stratified according to country income and study quality assessment, and summarized when homogeneous.

<sup>†</sup>Valérie Leroy and Agnès Sommet contributed equally to the work.

\*Correspondence:

Laura Saint-Lary  
laurasaint-lary@inserm.fr

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.



**Results** Out of the 49,171 citations identified, our systematic review included 32 published studies, assessing 45,427 pregnant women. There was no significant association between prenatal exposure to PIs compared to NNRTIs for VPTB, LBW, SGA, stillbirth, and congenital abnormalities. However, it was inconclusive for PTB, and PI-based ART is significantly associated with an increased risk of VSGA (sRR 1.41 [1.08–1.84];  $I^2 = 0\%$ ) compared to NNRTIs.

**Conclusions** We did not report any significant association between prenatal exposure to PIs vs NNRTI-based regimens for most of the adverse perinatal outcomes, except for VSGA significantly increased (+41%). The evaluation of antiretroviral exposure on pregnancy outcomes remains crucial to fully assess the benefice-risk balance, when prescribing ART in women of reproductive potential with HIV.

**PROSPERO number** CRD42022306896.

**Keywords** Antiretroviral therapy, HIV, Perinatal outcomes, Pregnancy, Protease inhibitor, Systematic review

## Background

In 2021, 38 million people lived with HIV worldwide, of whom 1.3 million were pregnant women, and mostly in sub-Saharan Africa [1]. Maternal HIV infection among antiretroviral drug-naïve women is associated with a significantly increased risk of adverse perinatal outcomes, such as prematurity, low-birth-weight, small for gestational age and stillbirth [2]. Antiretroviral therapy (ART) during pregnancy has demonstrated a clear benefit for maternal health, and prevent the risk of HIV mother-to-child-transmission (MTCT) [3]. Since 2015, ART initiation is recommended in all people living with HIV, including pregnant women [4]. As a result, in 2021, 1.05 million pregnant women had access to antiretroviral drug regimen for their own health and prevention of MTCT (PMTCT), with 90% living in sub-Saharan Africa [1, 5]. In 2016, the World Health Organization (WHO) recommended a non-nucleoside-reverse-transcriptase-inhibitor (NNRTI)-based combination as the preferred first-line regimen, while protease inhibitor (PI)-based combinations were recommended as second or third-line regimen mainly due to incomplete information regarding its risk when used during pregnancy [6]. In 2019, the WHO recommended in all adults living with HIV a transition to dolutegravir (DTG)-based ART, despite a slightly higher but significant neural tube defect signal associated with DTG exposure in the pre-conception period compared to other antiretroviral combinations [7]. After all, a DTG-based combination was recommended in all adults, including pregnant women, as the preferred first-line regimen due to improved efficacy, better tolerability and durability compared to all previous ART regimens [3, 8]. Despite the beneficial effects of antiretroviral drugs during pregnancy on both maternal health and PMTCT, their use raises concerns on their potential embryo-foeto-toxicity. It remains crucial to fully assess their associated perinatal outcomes to optimise ART strategies in pregnant women worldwide, but more particularly in sub-Saharan Africa, where both maternal HIV prevalence and rates of adverse perinatal outcomes are

high [5]. Several studies have reported an increased risk of adverse perinatal outcomes after prenatal exposure to antiretroviral combinations, depending on the antiretroviral drug classes used [9–16]. PI-regimens still remain an important alternative option for pregnant women in 2022 that still need to be fully understood, due to conflicting results. Indeed, several studies have reported an association between PI-based combinations and preterm birth, while other studies have not found similar results [12, 15–18]. Therefore, we conducted a systematic review and meta-analysis aimed to assess the risk of adverse perinatal outcomes associated with PI-based combination use during pregnancy compared to NNRTI-based combination.

## Methods

### Search strategy and selection criteria

We did a systematic review and meta-analysis according to the Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines [19]. The protocol of this review was registered in PROSPERO, the International prospective register of systematic reviews (CRD42022306896). The bibliographic research was based on both published and unpublished studies from 01/01/2002 to 29/10/2021 relative to adverse perinatal outcomes in HIV women who received antiretroviral combination during pregnancy.

Searches were conducted on four electronic scientific literature databases: PubMed, Reprotox, Clinical Trial registry (clinicaltrials.gov) and the abstracts from HIV conferences (Conference on Retroviruses and Opportunists Infections, International AIDS Society, European AIDS Clinical Society, British HIV Association and International Workshop on HIV Pediatrics). We used the keywords and MeSH terms presented in the Table 1.

### Inclusion and exclusion criteria

To be eligible, studies must document population (pregnant women with documented perinatal outcomes) and exposure (antiretroviral combination based either on

**Table 1** Keywords and MeSH terms used in bibliographical researches

Data sources	Keywords and MeSH terms
Electronic scientific literature database (Pubmed)	("pregnancy outcome"[MeSH Terms] OR ("pregnancy"[All Fields] AND "outcome"[All Fields]) OR "pregnancy outcome"[All Fields] OR ("pregnancy"[All Fields] AND "outcomes" [All Fields]) OR "pregnancy outcomes"[All Fields]) AND ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields]) AND (antiretroviral [All Fields] OR cART [All Fields])
Electronic scientific literature databases (Reprotox, Clinical Trial registry (clinicaltrials.gov)) and abstracts from HIV conferences	*3TC, ABC, AZT, ZDV, d4T, TDF, FTC, NRTI, NNRTI, nucleoside, nucleotide, protease, DLV, EFV, ETR, NVP, APV, ATV, DRV, IDV, LPV, RTV, NFV, TPV, T-20, MVC, Atripla, lamivudine, abacavir, zidovudine, stavudine, zalcitabine, didanosine, emtricitabine, epzicom, kivexa, Trizivir, Combivir, Truvada, delavirdine, efavirenz, nevirapine, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir darunavir, Indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, enfurvitide, maraviroc, raltegravir, tenofovir, breast, mother, infant, baby, pregnant, pregnancy, perinatal, postnatal, feeding, breastfeeding, vertical, mtct, pmct, "when to start" OR timing OR "early" AND "initia*")

PI or NNRTI, initiated before or during pregnancy). We included all randomised controlled clinical trials, prospective and retrospective cohort studies using a comparative study design. Studies not eligible were those off-topic, not specifying the antiretroviral combination used, those where numbers of adverse perinatal outcomes according to antiretroviral combination were not detailed, those not comparing PI-based versus NNRTI-based antiretroviral combinations, studies with only one type of inhibitor used, and those where integral text was not available. For abstracts, we limited our search to studies in the English or French language. No restriction was applied to geographic area. Study investigators were contacted when the manuscript content was insufficient.

#### Outcomes

We studied the following adverse perinatal outcomes based on WHO definitions: preterm birth (PTB, < 37 weeks of gestation) [20], very preterm birth (VPTB, < 32 weeks of gestation), low birth weight (LBW, < 2500 g) [21], very low birth weight (VLBW, < 1500 g), small for gestational age (SGA, birthweight < 10<sup>th</sup> centile for gestational age) [22], very small for gestational age (VSGA, birthweight < 3<sup>th</sup> percentile for gestational age), stillbirth (foetus born with no sign of life after 28 weeks of gestation) [23], congenital abnormalities (alteration in embryonal development) [24] and spontaneous abortion (< 22 weeks of gestation) [25]. Gestational age was estimated based on the last menstrual period and confirmed by ultrasound when available.

#### Exposure variable

Pregnant women were considered exposed to antiretroviral combination if they started antiretroviral treatment before or during pregnancy, and continued at least until delivery. Antiretroviral combination was defined by at least three drugs: namely two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) associated with a PI (lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, saquinavir and nelfinavir) or a NNRTI (efavirenz or nevirapine). We categorised the exposure into three different periods: pre-conception, early pregnancy (first trimester) and late pregnancy (second and third trimester).

#### Data extraction and quality analysis

Two investigators, LSL and VL independently reviewed and identified the relevant citations. LSL performed data extraction including description of the studies, their populations, the adverse perinatal outcomes according to antiretroviral combination, and scores of methodological qualities. We used two scales for methodological quality assessment according to study design: the Oxford scale [26] for clinical trials and the Newcastle–Ottawa scale [27] for cohort studies. Methodological quality assessment was conducted by two investigators independently (LSL and JB) and any discordance was resolved by discussion with AS. Studies with an Oxford score lower than three [26] or a Newcastle–Ottawa score lower than four [27] were considered as low methodological quality and were excluded.



### Statistical analysis

We first described the characteristics of the studies included. Then, we extracted data from individual studies to generate a relative risk (RR) of prenatal exposure to a PI-based combination compared to those with an NNRTI-based combination for each adverse perinatal outcome. We performed a meta-analysis when more than one study reported the same outcome, using a random effects model to estimate a weighted summary RR and corresponding 95% confidence intervals for each outcome [28, 29]. All pre-specified analyses were stratified according to country income: High-Income Countries (HIC) and Low-to-Middle-Income Countries (LMIC). We investigated between-study heterogeneity by reporting forest plots and using the  $I^2$  statistic, with a  $p$ -value significance of 0.10 ( $I^2 < 0.10$ ) [29]. The pooled summarised RR (sRR) was presented only when both LMIC and HIC RRs were consistent ( $I^2 < 0.10$ ). We searched publication bias using funnel-plot and asymmetric Egger tests [28]. We conducted sensitivity analyses excluding outlier studies by graphical research, and then including only studies with high score of methodological quality (Oxford score higher than five [26] and Newcastle–Ottawa score higher than seven [27]). For all analyses, we defined significance at an alpha level of 0.05 ( $p$ -value  $< 0.05$ ), except for heterogeneity analyses. Statistical analyses were performed using STATA (14.2).

## Results

### Study and population characteristics

Our search identified 49,171 citations: 1,885 published studies and 47,286 unpublished studies. Initial screening was from title and abstracts of studies in 48,650 records, after exclusion of duplicates. Overall, 208 full-text articles were selected for a complete reading. Finally, after excluding four studies of low methodological quality (two clinical trials [30, 31] and two cohort studies [32, 33]), 32 studies were retained for systematic review and meta-analysis (Fig. 1). These studies were published between 2002 and 2021, and included 45,427 pregnant women from 27 countries. Nineteen (59%) studies were conducted in HIC and thirteen (41%) in LMIC. Only one randomised controlled trial (3.1%) was selected, those remaining being cohort studies. Overall, thirteen studies (40.6%) had a high score of methodological quality (Table 2). Study sample size varied from 75 to 7,009 pregnant women, maternal age from 26 to 33 years and median CD4+ from 154 to 638 cells/mm<sup>3</sup> (Table 3).

Out of the 32 studies, gestational age was estimated using ultrasound scan alone, last menstrual period alone or a combination of at least two methods, in 3.2% (1/31), 16.1% (5/31) and 67.7% (21/35) respectively. Information on gestational age estimation methods was not available

for five studies (15.6%), reporting only congenital abnormalities [35, 38, 39, 43, 51]. The most common perinatal outcomes reported were PTB (22/32, 68.8%), LBW (13/32, 40.6%) and SGA (13/32, 40.6%) (Table 3).

### Preterm birth

PTB was reported in 4,872 cases in twenty-two studies (15.2% [14.8–15.6]) [10, 18, 36, 37, 41, 42, 45–50, 52, 53, 55–60, 63, 64] (Fig. 2). In both LMIC and HIC separately, prenatal exposure to PI-based combination was not significantly associated with PTB compared to NNRTI-based combination (RR 1.17, 95%CI 0.91–1.49 and RR 1.11, 95%CI 0.97–1.26, respectively), but between-study heterogeneity was significant ( $I^2$  67.4%  $p=0.002$  and 41.6%  $p=0.057$  respectively). No global summary estimate was provided due to significant heterogeneity. More specifically, in LMIC, heterogeneity was only due to the van der Merwe study [41], the single outlier with opposite results compared to the eight others studies. When excluding this study, the RR became significant (RR 1.26, 95%CI 1.11–1.43) and homogeneous ( $I^2$  0%,  $p=0.882$ ). When including only studies with high score of methodological quality in LMIC and HIC [36, 42, 45, 55, 56, 59, 60, 64], the results were also homogeneous with a global significant increased risk of PTB after prenatal exposure to PI-based combination, compared to NNRTI-based combination (sRR 1.20 [1.08–1.32],  $I^2$  0%  $p=0.653$ ).

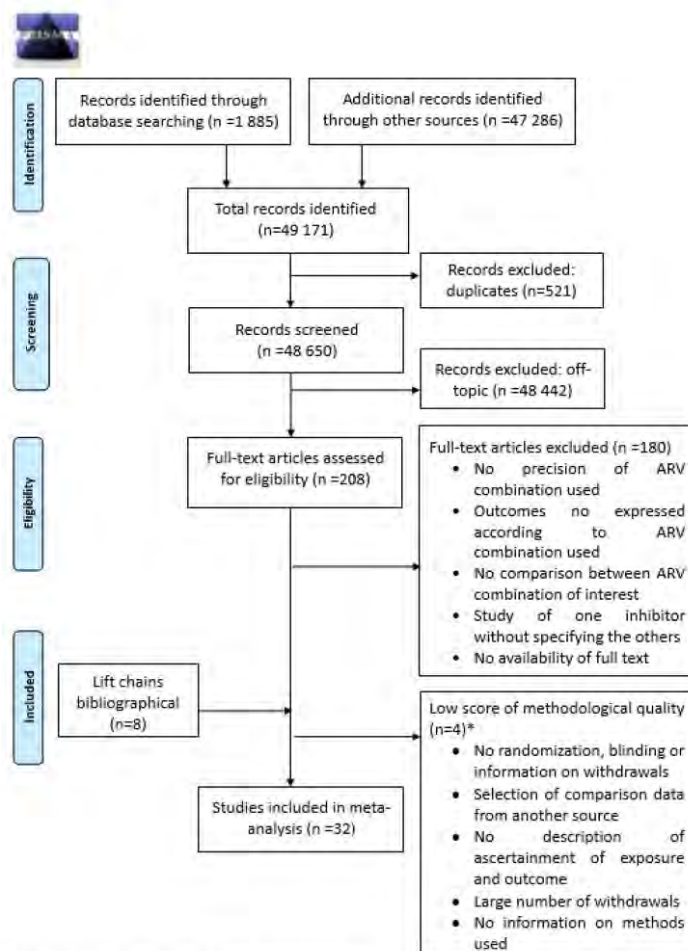
### Very preterm birth

We found a total of 638 VPTB from nine studies (3.9% [3.6–4.1]) [36, 37, 41, 42, 47, 53, 55, 59, 60] (Fig. 3). In LMIC, prenatal exposure to PI-based combination was not significantly associated with VPTB compared to NNRTI-based combination (RR 0.77, 95% CI 0.26–2.27), but with significant between-study heterogeneity ( $I^2=81.9%$ ,  $p=0.004$ ). No association was either found in HIC (RR 0.96, 95%CI 0.72–1.27,  $I^2$  5.3%,  $p=0.383$ ). Results were homogeneous when including only studies of high methodological quality [36, 42, 55, 60], reporting a global not significant risk of VPTB (sRR 1.19 [0.89–1.60],  $I^2$  15.1%  $p=0.318$ ).

### Low birth weight

LBW was measured in thirteen studies for 1,902 cases (17.6% [16.9–18.3]) [10, 36, 37, 41, 47, 49, 50, 53, 55–57, 63, 64] (Fig. 4). In LMIC, prenatal exposure to PI-based combination was not significantly associated with LBW compared to NNRTI-based combination (RR 1.09, 95% CI 0.75–1.56), but between-study heterogeneity was significant ( $I^2=74.5%$ ,  $p < 10^{-4}$ ). In HIC, the RR was not significant (RR 0.93, 95%CI 0.80–1.08), and homogeneous ( $I^2$  16.5%,  $p=0.307$ ). Global results were homogeneous when including only studies of high methodological





**Fig. 1** Flow-chart of study selection process according to PRISMA guidelines

\*Three studies had low score of methodological quality [30–32]. We could not assess methodological quality of one unpublished cohort study [33]; we considered this study of low methodological quality

quality [52, 55, 59, 64], reporting a non-significant risk (sRR 1.04 [0.81–1.33],  $I^2$  0%  $p=0.591$ ).

**Very low birth weight**

VLBW was reported in 126 cases across seven studies (2.6% [2.2–3.1]) [36, 37, 41, 47, 53, 55, 63] (Fig. 5). Globally, prenatal exposure to PI-based combination was

not significantly associated with VLBW compared to NNRTI-based combination (sRR 0.77, 95% CI 0.46–1.29), and without significant between-study heterogeneity ( $I^2$  15.4%,  $p=0.313$ ). Two studies [36, 55] had a high score of methodological quality and found similar results to those of the main analysis (sRR 0.82 [0.30–2.25],  $I^2$  0%  $p=0.968$ ).

**Table 2** Summary characteristics of the 32 selected studies and their methodological quality score

Authors and publication date	Countries	Study period	Study design	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Jadad scale	Newcastle–Ottawa scale
Delicio et al. (2018) [34]	Brazil	2000–2015	Single-site cohort	Pregnant women HIV infected and new-borns seen at the Obstetrics Clinic; women with or without health insurance	Not mentioned	NA	8/9
Townsend et al. (2006) [35]	UK, Ireland	1990–2003	Multi-site cohort (NSHPC)	Live birth or stillbirth in women diagnosed before delivery; Delivery reported to the NSHPC before 2004	No information about antiretroviral combination and exposure period	NA	5/9
Malaba et al. (2017) [36]	South Africa	2013–2015	Prospective single-site cohort	Women attending their first antenatal care visit; Women with antiretroviral drugs eligibility; HIV-infected women conceiving while on ART continued their current regimen throughout pregnancy; regimens included PIs or NNRTIs; live singleton birth	Women not eligible for antiretroviral drugs at their first ANC visit (receiving zidovudine prophylaxis)	NA	8/9
Phiri et al. (2015) [37]	United States	1994–2009	National cohort (from TennCare)	Pregnant women enrolled in Tennessee Medicaid (TennCare); evidence of HIV infection; singleton live birth enrolled in Medicaid	Not mentioned	NA	6/9
Brogly et al. (2010) [38]	United states	1993–2000	Multi-site cohort	Children born to HIV-infected women and enrolled before one year of age	Not mentioned	NA	7/9
Prieto et al. (2014) [39]	Spain	2000–2009	Multi-site prospective cohort	HIV-infected mother-infants pairs with a definitive outcome through December 31, 2009	Stillbirth, termination of pregnancy, minor congenital anomalies	NA	7/9
Florida et al. (2013) [40]	Italy	2001–2011	Prospective national cohort	Pregnant women with HIV, in routine clinical care, exposed to ARV	Miscarriage, voluntary termination of pregnancy for psychosocial reasons, and late HIV diagnosis (no ARV treatment before delivery or maternal diagnosis of HIV after delivery)	NA	5/9
van der Merwe et al. (2011) [41]	South Africa	2004–2007	Retrospective multi-site cohort	HIV pregnant women attending in clinics of the study; Singleton pregnancy; Women with CD4 count $\leq 250$ cells/mm <sup>3</sup>	Not have given consent	NA	5/9

**Table 2** (continued)

Authors and publication date	Countries	Study period	Study design	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Jadad scale	Newcastle-Ottawa scale
Watts et al. (2013) [18]	United States	2007–2010	Prospective multi-site cohort	Pregnant women; Singleton pregnancy	No information about antiretroviral combination, obstetric data or gestational age	NA	6/9
Zash et al. (2017) [42]	Botswana	2014–2016	Prospective multi-site cohort	Live birth or stillbirth in women who delivered at government maternity wards in Botswana	Births that occurred before arrival at the hospital or before 24 weeks	NA	7/9
Williams et al. (2015) [43]	United States	2007–2012	Prospective multi-site cohort	HIV-infected pregnant women and their children enrolled in the SMARTT study; documented antiretroviral drugs during pregnancy and pregnancy outcome	Not mentioned	NA	7/9
Schulte et al. (2007) [10]	United States	1989–2004	Prospective multi-site cohort (PSD)	Information about birth weight, gestational age and HIV status in the 30 first day of life	Not mentioned	NA	5/9
Patel et al. (2005) [44]	Europe	1986–2003	Prospective multi-site cohort (ECS)	Not mentioned	Not mentioned	NA	5/9
Hu et al. (2019) [45]	China	2009–2018	Prospective single-site cohort	Pregnant women HIV-infected, exposed to antiretroviral drugs, reported to the IPMTCT system	HIV-infected pregnant women who elected to terminate their pregnancy	NA	7/9
Grosch-Woerner et al. (2008) [46]	Germany, Austria	1995–2001	Prospective multi-site cohort	HIV pregnant women identified from one center in Germany or Austria between 1995 and 2011	No information about antiretroviral exposure	NA	6/9
Cotter et al. (2006) [47]	United States	1990–2002	Prospective multi-site cohort	Singleton pregnancy; Women who received prenatal care in the hospital	Not mentioned	NA	4/9
Carcelleret et al. (2009) [48]	Canada	1997–2005	Retrospective single-site cohort	HIV pregnant women who received HAART; Women who received prenatal care and delivered in Sainte-Justine hospital	Women who did not receive HAART; Women who received only one or two antiretroviral drugs	NA	4/9

**Table 2** (continued)

Authors and publication date	Countries	Study period	Study design	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Jadad scale	Newcastle-Ottawa scale
Natureeba et al. (2014) [49]	Uganda	2009–2013	Open-label, single-site, randomized controlled trial	Women $\geq$ 16 years, infected with HIV-1 at any CD4 cell count, lived within 30 km of the study site, and had a pregnancy between 12–28 weeks gestation	Women who had ever received highly active combination ART or single dose nevirapine or other abbreviated monotherapy or dual therapy in the last 24 months; Women who had prior dose-limited toxicity to TMP-SMX within 14 days, active tuberculosis or other WHO stage 4 diseases, cardiac disease, or abnormal screening laboratory values including, hemoglobin $\geq$ 225 U/L, AST $>$ 225 U/L, total bilirubin $\geq$ 2.5 times the upper limit of normal, and creatinine $\geq$ 1.8 times the upper limit of normal	3/5	–
Szyld et al. (2006) [50]	Argentina, Bahamas, Brazil, Mexico	2002–2005	Prospective multi-site cohort (NISDI)	First enrolment in NISDI of HIV pregnant women; Women who received at least antiretroviral drugs for 28 days during pregnancy; Live and singleton birth; Information about birth weight and gestational age before 1 March 2005	Women who were still pregnant on 01 March 2005; Stillbirth; Miscarriage	NA	6/9
Joao et al. (2010) [51]	Argentina, Brazil	2002–2007	Prospective multi-site cohort	Women enrolled in the NISDI for the first time; Singleton infant $\geq$ 20 weeks (live birth or stillbirth)	No follow-up during pregnancy; Second enrolment; No singleton pregnancy	NA	6/9
EPPICC Study Group (2019) [52]	East and West Europe	2008–2014	Multi-site cohort (EPPICC)	Singleton live-birth; No antiretroviral exposure before pregnancy; Antiretroviral exposure during pregnancy (only one antiretroviral combination)	Antiretroviral exposure $<$ 2 weeks; Interruption or change of antiretroviral combination; No information about gestational age	NA	6/9

**Table 2** (continued)

Authors and publication date	Countries	Study period	Study design	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Jadad scale	Newcastle-Ottawa scale
Snijdwind et al. (2018) [53]	Netherlands	1997–2015	Retrospective multi-site cohort (ATHENA)	Singleton live-born $\geq 24$ weeks; Women who received antiretroviral combination (at least three drugs) and prenatal care in one of 26 centers in the Netherlands	Stillbirth; Miscarriage; Induced abortion; No information about pregnancy outcome	NA	5/9
Kreitchmann et al. (2014) [54]	Latin America, Caribbean	2002–2012	Prospective multi-site cohort	HIV pregnant women; First enrolment in the study	Not mentioned	NA	5/9
Florida et al. (2020) [55]	Italy	2001–2011	Prospective national cohort	Live birth with documented outcome; date of last menstrual period after January 1 2008; use in pregnancy of three-drug regimens composed of a NRTI backbone plus a PI, a NNRTI or an INSTI	No treatment; monotherapy or dual therapy during pregnancy; triple NRTI regimens; switching to a different drug class during pregnancy; concomitant use of two classes among PI, NNRTI, and INSTI; start of antiretroviral treatment after 32 weeks of gestation; use of zidovudine, didanosine, stavudine, saquinavir, amprenavir, nelfinavir or tipranavir	NA	8/9
Ejigu et al. (2019) [56]	Ethiopia	2010–2016	Retrospective multi-site cohort	Antiretroviral exposed pregnancies; women attending prenatal care follow-up	Missing information about ART regimen, gestational age at birth and birth weight; ART regimen changed during pregnancy; exposure to ART for less than 2 weeks; abortions or multiple births	NA	7/9
Machado et al. (2008) [57]	Brazil	1996–2006	Prospective single-site cohort	HIV pregnant women	Miscarriage	NA	5/9

**Table 2** (continued)

Authors and publication date	Countries	Study period	Study design	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Jadad scale	Newcastle-Ottawa scale
Stringer et al. (2018) [58]	Botswana, Kenya, Malawi, South Africa, Uganda, Zambia, Zimbabwe, Brazil, Haiti, India, Peru, Thailand, United States	2005–2015	Cohort based on three randomized clinical trials	Women included in three randomized clinical trials of HIV prevention or treatment conducted by the US National Institutes of Health, Division of AIDS Clinical Trials Networks, and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases in resource-limited settings; Women with documented last menstrual period and pregnancy outcome; antiretroviral drugs exposure prior to conception; singleton birth	Not mentioned	NA	6/9
Patel et al (2010) [59]	United States, Puerto Rico	2002–2008	Prospective multi-site cohort	HIV pregnant women who were $\geq 13$ years old; Singleton pregnancy; First enrolment in the study; Women with estimated date of conception at least 10 months before 5 March 2008; Women with at least one CD4+ count obtained during pregnancy; Women who did not received antiretroviral drugs at conception or within 6 months prior to conception	No exposure to antiretroviral combination during pregnancy	NA	7/9
Favarato et al. (2018) [60]	UK, Ireland	2007–2015	Prospective multi-site cohort (NSHPC)	Pregnancies with documented gestational age resulting in a singleton live birth; women diagnosed with HIV before delivery and reported to the NSHPC by March 2016	Not mentioned	NA	7/9
Aaron et al. (2012) [61]	United States	2000–2011	Prospective single-site cohort	HIV pregnant women aged 17 and more; First pregnancy and first infant delivered in twin gestations	Abortion or miscarriage; switched prenatal providers; incarceration during the index pregnancy	NA	8/9

**Table 2** (continued)

Authors and publication date	Countries	Study period	Study design	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Jadad scale	Newcastle–Ottawa scale
Favarato et al. (2019) [62]	UK, Ireland	2007–2015	Prospective multi-site cohort (NSHPC)	Pregnancies in HIV women resulting in a live birth or stillbirth at ≥ 24-week gestation reported in NSHPC by March 2017	Not mentioned	NA	7/9
Bellón Cano et al. (2004) [63]	Spain	1997–2000	Prospective multi-site cohort	HIV pregnant women who received antiretroviral combination during pregnancy	Not mentioned	NA	5/9

ALT Alanine aminotransferase, AST Aspartame aminotransferase, ATHENA AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands, ECS European Collaborative Study, HAART Highly Active Antiretroviral Therapy, HIV Human Immunodeficiency Virus, IPMTCT Integrated Prevention of Mother To Child Transmission, EPPICC European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration, NA Not available, NSHPC National Study of HIV in Pregnancy and Childhood, NSDI NICHD (National Institute of Child Health & Human Development) International Site Development Initiative, PSD Pediatric Spectrum of HIV Disease, SMARTT Surveillance Monitoring of ART Toxicities, TS Trimethoprim-sulfamethoxazole, WHO World Health Organisation

**Table 3** Description of the study population and summary results for studies included in the systematic review

Authors and publication date	Sample size	Characteristics of subjects	Antiretroviral combination exposure	Exposure period to antiretroviral combination	Outcomes	Results (Percentages and CI 95%)	Relative risk and CI 95%
Delicio et al. (2018) [34]	N=801	Median age 28 years [13-46] CD4+ median 444cell/ml [3-1915] Caucasian ethnic 61%	PI=603 NNRTI=141	Before conception n=217	Preterm birth	PI=130/579 (22.5 [19.1-25.9]) NNRTI=25/141 (17.7 [11.4-24.0])	1.27 [0.86-1.86]
					LBW	PI=135/591 (22.8 [19.5-26.2]) NNRTI=28/142 (19.7 [13.2-26.3])	1.16 [0.81-1.67]
					SGA	PI=118/582 (20.3 [17.0-23.5]) NNRTI=14/141 (9.9 [5.0-14.9])	2.04 [1.21-3.44]
Townsend et al. (2006) [35]	N=3 147	Median age 29 years [16-44] Median CD4+ND Caucasian ethnic 18.7%, African ethnic 73.6%	PI n=205 NNRTI n=291	First trimester n=541, whose HAART n=496	Congenital abnormalities	PI=7/205 (3.4 [0.9-5.9]) NNRTI=12/291(4.1[1.8-6.4])	0.83 [0.33-2.07]
Malaba et al. (2017) [36]	N=1 494	Median age 29 years [26-34] CD4 count (cell/ $\mu$ l) $\leq$ 350 43. > 350 54	PI=33 NNRTI=1245	Before conception n=572	Preterm birth	PI=10/29 (34.5 [17.2-51.8]) NNRTI=217/961 (22.6 [19.9-25.2])	1.53 [0.91-2.56]
					VPT	PI=0/29 (0 [0-0]) NNRTI=23/961 (2.4 [1.4-3.4])	0.68 [0.04-1.96]
					LBW	PI=5/29 (17.2 [3.5-31.0]) NNRTI=139/961 (14.5 [12.2-16.7])	1.19 [0.53-2.69]
					VLBW	PI=0/29 (0 [0-0]) NNRTI=20/961 (2.1 [1.2-3.0])	0.78 [0.05-12.63]
					SGA	PI=3/29 (10.3 [0.0-21.4]) NNRTI=111/961 (11.6 [9.5-13.6])	0.90 [0.30-2.65]



**Table 3** (continued)

Authors and publication date	Sample size	Characteristics of subjects	Antiretroviral combination exposure	Exposure period to antiretroviral combination	Outcomes	Results (Percentages and CI 95%)	Relative risk and CI 95%
Phiri et al. (2015) [37]	N=3 228	Median age 26 years [14–43] Caucasian ethnic 19%, African ethnic 81%	PI = 222 NNRTI = 78	ND	Preterm birth	PI = 41/222 (18.5 [13.4–23.6]) NNRTI = 14/78 (17.9 [9.4–26.5])	1.03 [0.59–1.78]
					VPT	PI = 9/222 (4.1 [1.5–6.6]) NNRTI = 3/78 (3.8 [0.0–8.1])	1.05 [0.29–3.80]
					LBW	PI = 43/222 (19.4 [14.2–24.6]) NNRTI = 25/78 (32.1 [21.7–42.4])	0.60 [0.40–0.92]
					VLBW	PI = 6/222 (2.7 [0.6–4.8]) NNRTI = 1/78 (1.3 [0.0–3.8])	2.11 [0.26–17.24]
					SGA	PI = 55/222 (24.8 [19.1–30.5]) NNRTI = 28/78 (35.9 [25.3–46.5])	0.69 [0.47–1.00]
					Stillbirth	PI = 11/637 (1.7 [0.7–2.7]) NNRTI = 0/84 (0.0 [0.0–0.0])	3.06 [0.18–51.53]
Brogly et al. (2010) [38]	N=2 202	Age < 20 years 6, 20–34 years 71, > 35 years 13 Non-Hispanic ethnic 67%, Hispanic ethnic 30%, Other ethnic 1%	PI = 353 NNRTI = 142	ND	Congenital abnormalities	PI = 23/353 (6.5 [3.9–9.1]) NNRTI = 8/142 (5.6 [1.8–9.4])	1.16 [0.53–2.52]
Prieto et al. (2014) [39]	N=898	CD4 count at enrolment (cell/ $\mu$ l): > 500 30%, 200–500 28%, < 200 8% Caucasian ethnic 72%, Sub-Saharan ethnic 16%, Latino American ethnic 11%, other ethnic 2%	PI = 476 NNRTI = 233	First trimester $n = 329$ Second/third trimester $n = 488$	Congenital abnormalities	PI = 31/476 (6.5 [4.3–8.7]) NNRTI = 14/233 (6.0 [3.0–9.1])	1.08 [0.59–2.00]

**Table 3** (continued)

Authors and publication date	Sample size	Characteristics of subjects	Antiretroviral combination exposure	Exposure period to antiretroviral combination	Outcomes	Results (Percentages and CI 95%)	Relative risk and CI 95%
Florida et al. (2013) [40]	N=2 830	Median age 33 years [29–69] Median CD4 + count (cell/mm <sup>3</sup> ) 420 [295–575] Caucasian ethnic 66%, African ethnic 29%, other ethnic 4%	PI = 349 NNRTI = 257	Before conception n = 1257 First trimester n = 1257	Congenital abnormalities	PI = 11/353 (3.1 [1.3–4.9]) NNRTI = 11/273 (4.0 [1.7–6.4])	0.77 [0.34–1.76]
van der Merwe et al. (2011) [41]	N=1 630	Mean age 30.3 years (sd 5.1) Median CD4 + 154 cell/mm <sup>3</sup> (101–195) Ethnic group ND	PI n = 445 NNRTI n = 534	Before 28 weeks n = 533 (PI n = 155 and NNRTI n = 398) After 28 weeks n = 427 (PI n = 290 and NNRTI n = 137)	Preterm birth	PI = 15/421 (3.6 [1.8–5.3]) NNRTI = 44/395 (11.1 [8.0–14.2])	0.32 [0.18–0.57]
					vPTB	PI = 13/421 (3.1 [1.4–4.7]) NNRTI = 30/395 (7.6 [5.0–10.2])	0.41 [0.22–0.77]
					LBW	PI = 64/419 (15.3 [11.8–18.7]) NNRTI = 92/376 (24.5 [20.1–28.8])	0.62 [0.47–0.83]
					VLBW	PI = 7/419 (1.7 [0.4–2.9]) NNRTI = 3/376 (0.8 [0.0–1.7])	2.09 [0.55–8.04]
Watts et al (2013) [18]	N=2 218	Median age 27 years [23–32] CD4 + (cell/mm <sup>3</sup> ) < 200 13,200–500 46 Caucasian ethnic 28%, African ethnic 65%, other ethnic 7%	PI n = 1319 NNRTI n = 160	ND	Preterm birth	PI = 255/1319 (19.3 [17.2–21.5]) NNRTI = 27/160 (16.9 [11.1–22.7])	1.15 [0.80–1.64]
					SGA	PI = 99/1319 (7.5 [6.1–8.9]) NNRTI = 11/160 (6.9 [3.0–10.8])	1.09 [0.60–1.99]

**Table 3** (continued)

Authors and publication date	Sample size	Characteristics of subjects	Antiretroviral combination exposure	Exposure period to antiretroviral combination	Outcomes	Results (Percentages and CI 95%)	Relative risk and CI 95%
Zash et al (2017) [42]	N=47 027	Mean age 26.9 years (sd 6.5) Median CD4 + (cell/mm <sup>3</sup> ) 478 [363–600] for TDF-FTC-EPV group, 508 [388–685] for TDF-FTC-NVP group, 638 [492–735] for TDF-FTC-LPV-R group, 504 [408–625] for ZDV-3TC-NVP group, 609 [414–798] for ZDV-3TC-LPV-R group Ethnic group ND	IP n=398 INNTI n=4597	Before conception n=4812 (PI n=398 and NNRTI n=4597) After conception n=5780 (PI n=406 and NNRTI n=468)	Preterm birth  VPT  SGA  VSGA  Stillbirth	PI= 104/398 (26.1 [21.8–30.4]) NNRTI= 1012/4597 (22.0 [20.8–23.2])  PI= 27/398 (6.8 [4.3–9.3]) NNRTI= 220/4597 (4.8 [4.2–5.4])  PI= 98/398 (24.6 [20.4–28.9]) NNRTI= 993/4597 (21.6 [20.4–22.8])  PI= 52/398 (13.1 [9.8–16.4]) NNRTI= 437/4597 (9.5 [8.7–10.4])  PI= 16/398 (4.0 [2.1–5.9]) NNRTI= 164/4597 (3.6 [3.0–4.1])	1.19 [1.00–1.41]  1.42 [0.96–2.09]  1.14 [0.95–1.37]  1.37 [1.05–1.80]  1.13 [0.68–1.86]
Williams et al. (2015) [43]	N=2580	Age ≥ 35 years 13 CD4 < 250 cell/mm <sup>3</sup> 14 Caucasian ethnic 27%, African ethnic 66%, other ethnic 1%	PI=887 NNRTI=214	First trimester n=1219	Congenital abnormalities	PI= 75/887 (8.5 [6.6–10.3]) NNRTI= 13/214 (6.1 [2.9–9.3])	1.39 [0.79–2.46]
Schulte et al (2007) [10]	N=11 231	Median age ND Median CD4 + ND African ethnic 61.6%	PI n=782 Non PI n=1781	ND	Preterm birth  LBW	PI= 132/782 (16.9 [14.3–19.5]) Non PI= 329/1781 (18.5 [16.7–20.3])  PI= 133/782 (17.0 [14.4–19.6]) Non PI= 330/1781 (18.5 [16.7–20.3])	0.91 [0.76–1.10]  0.92 [0.77–1.10]
Patel et al (2005) [44]	N=3 740	Median age 28 years [10–45] Median CD4 + 420 cell/ml [0–2350] Caucasian ethnic 72.2%, African ethnic 20.9%, other ethnic 6.8%	PI n=273 NNRTI n=195	First trimester n=789 (PI n=273 and NNRTI n=195) Second/third trimesters n=1184	Congenital abnormalities	PI= 7/273 (2.6 [0.7–4.4]) NNRTI= 6/195 (3.1 [0.7–5.5])	0.83 [0.28–2.44]

**Table 3** (continued)

Authors and publication date	Sample size	Characteristics of subjects	Antiretroviral combination exposure	Exposure period to antiretroviral combination	Outcomes	Results (Percentages and CI 95%)	Relative risk and CI 95%
Hu et al. (2019) [45]	N=802	Mean age 29.8 years (sd 5) Last CD4 count (cell/ $\mu$ ) < 350 23, $\geq$ 350 37 Asian ethnic 91%, other ethnic 9%	PI = 220 NNRTI = 146	ND	Preterm birth	PI = 34/220 (15.5 [10.7–20.2]) NNRTI = 23/146 (15.8 [9.8–21.7])	0.98 [0.60–1.60]
Grosch-Woerner et al. (2008) [46]	N=190	Median age 28 years [17–41] CD4+ (cell/mm <sup>3</sup> ) < 200 12, 200–500 59 Caucasian ethnic 47%, African ethnic 36%, other ethnic 16%	PI n=21 NNRTI n=54	ND	Preterm birth <sup>a</sup>  Congenital abnormalities	PI = 13/21 (61.9 [41.1–82.7]) NNRTI = 16/54 (29.6 [17.5–41.8])  PI = 2/21 (9.5 [0.0–22.1]) NNRTI = 1/54 (1.9 [0.0–5.4])	2.09 [1.23–3.55]  5.14 [0.49–53.76]
Cotter et al (2006) [47]	N=1 337	Age < 18 years 2.7, 18–34 years 79.1, > 34 years 14.0 CD4+ (cell/mm <sup>3</sup> ) < 200 22.5, 200–499 58.3 Caucasian ethnic 4.3%, African ethnic 47.6%, Hispanic ethnic 13.2%, other ethnic 35%	PI n=134 Non PI n=373	Before 10 weeks n=122 (PI n=15 and non PI n=107) After 10 weeks n=384 (PI n=118 and NNRTI n=266)	Preterm birth  VPT  LBW  VLBW  Stillbirth	PI = 49/134 (36.6 [28.4–44.7]) Non PI = 101/373 (27.1 [22.6–31.6])  PI = 3/134 (2.2 [0.0–4.7]) Non PI = 17/373 (4.6 [2.4–6.7])  PI = 23/134 (17.2 [10.8–23.5]) Non PI = 59/373 (15.8 [12.1–19.5])  PI = 3/134 (2.2 [0.0–4.7]) Non PI = 19/373 (5.1 [2.9–7.3])  PI = 0/134 (0.0 [0.0–0.0]) Non PI = 2/373 (0.5 [0.0–1.2])	1.35 [1.02–1.78]  0.49 [0.15–1.65]  1.09 [0.70–1.68]  0.44 [0.13–1.46]  0.55 [0.03–11.47]
Carceller et al (2009) [48]	N=206	Median age ND Median CD4+ ND Ethnic group ND	PI n=176 Non PI n=40	First trimester n=78 Second trimester n=92 Third trimester n=33	Preterm birth  SGA*	PI = 19/171 (11.1 [6.4–15.8]) Non PI = 2/28 (7.1 [0.0–16.7])  PI = 17/174 (9.8 [5.4–14.2]) Non PI = 3/29 (10.3 [0.0–21.4])	1.56 [0.38–6.32]  0.94 [0.30–3.02]

**Table 3** (continued)

Authors and publication date	Sample size	Characteristics of subjects	Antiretroviral combination exposure	Exposure period to antiretroviral combination	Outcomes	Results (Percentages and CI 95%)	Relative risk and CI 95%
Natureeba et al. (2014) [49]	N=389	Mean age 29.5 ± 5.4 Median CD4 count (cell/mm <sup>3</sup> ): for EFV group 374 [270–485], for LPV/r group 368 [282–506]	PI = 194 NNRTI = 195	Not mentioned	Prematurity  Low birth weight	PI = 39/190 (20.5 [14.8–26.3]) NNRTI = 34/187 (18.2 [12.7–23.7])  PI = 39/181 (21.5 [15.6–27.5]) NNRTI = 33/178 (18.5 [12.8–24.2])	1.13 [0.75–1.71]  1.16 [0.77–1.76]
Szyld et al (2006) [50]	N=803	Age < 20 years 6.3, 20–29 years 52.4, > 29 years 40.5 CD4 + (cell/mm <sup>3</sup> ) < 200 12.9, 200–499 54.3 Ethnic group ND	PI n = 330 NNRTI n = 257	ND	Preterm birth  LBW	PI = 35/330 (10.6 [7.3–13.9]) NNRTI = 15/257 (5.8 [3.0–8.7])  PI = 55/330 (16.7 [12.6–20.7]) NNRTI = 19/257 (7.4 [4.2–10.6])	1.82 [1.01–3.25]  2.25 [1.37–3.70]
Joao et al (2010) [51]	N=1 229	Age < 20 years 6.9, 20–29 years 54.8, > 29 years 38.3 CD4 + (cell/mm <sup>3</sup> ) < 200 12.6, 200–499 54.6 Ethnic group ND	PI n = 511 NNRTI n = 305	First trimester n = 249 Second trimester n = 92 Third trimester n = 33	Congenital abnormalities	PI = 25/511 (4.9 [3.0–6.8]) NNRTI = 25/305 (8.2 [5.1–11.3])	0.60 [0.35–1.02]
EPPICC Study Group (2019) [52]	N=7193	Median age 29 years [25–33] CD4 + count (cell/μl) < 200 14, 200–349 26, ≥ 350 59 Caucasian ethnic 59%, African ethnic 37%, other ethnic 3%	PI = 6492 NNRTI = 517	ND	Preterm birth  SGA	PI = 653/6492 (10.1 [9.3–10.8]) NNRTI = 51/517 (9.9 [7.3–12.4])  PI = 729/6399 (11.4 [10.6–12.2]) NNRTI = 39/510 (7.6 [5.3–10.0])	1.02 [0.78–1.34]  1.49 [1.09–2.03]

**Table 3** (continued)

Authors and publication date	Sample size	Characteristics of subjects	Antiretroviral combination exposure	Exposure period to antiretroviral combination	Outcomes	Results (Percentages and CI 95%)	Relative risk and CI 95%
Snijdewind et al (2018) [53]	N=1 392	Median age 29.9 years [25.8–34.4] Median CD4 + 520cell/ $\mu$ l [374–700] Caucasian ethnic 20.7%, African ethnic 61.3%, other ethnic 18.0%	IP n = 928 INNTI n = 438	Before conception n = 550 (PI n = 269 and NNRTI n = 263) After conception n = 842 (PI n = 659 and NNRTI n = 175)	Preterm birth	PI = 104/928 (11.2 [9.2–13.2]) NNRTI = 58/438 (13.2 [10.1–16.4])	0.85 [0.63–1.14]
					VPT	PI = 23/928 (2.5 [1.5–3.5]) NNRTI = 15/438 (3.4 [1.7–5.1])	0.72 [0.38–1.37]
					LBW	PI = 114/928 (12.3 [10.2–14.4]) NNRTI = 55/438 (12.6 [9.5–15.7])	0.98 [0.72–1.32]
					VLBW	PI = 23/928 (2.5 [1.5–3.5]) NNRTI = 21/438 (4.8 [2.8–6.8])	0.52 [0.29–0.92]
					SGA	PI = 215/928 (23.2 [20.5–25.9]) NNRTI = 105/438 (24.0 [20.0–28.0])	0.97 [0.79–1.18]
Kretschmann et al. (2014) [54]	N=1 563	Mean age 28.2 years (sd 5.9) CD4 + (cell/ $\text{mm}^3$ ) < 200 9.5, 200–499 40.1 Caucasian ethnic 58%, African ethnic 20.4%, other ethnic 21.6%	PI n = 907 Non PI n = 409	First trimester n = 367 (PI n = 192 and NNRTI n = 152) Third trimester n = 1432 (PI n = 888 and NNRTI n = 410)	Combined outcome	PI = 310/907 (34.2 [31.1–37.3]) Non PI = 126/409 (30.8 [26.3–35.3])	1.11 [0.94–1.32]

**Table 3** (continued)

Authors and publication date	Sample size	Characteristics of subjects	Antiretroviral combination exposure	Exposure period to antiretroviral combination	Outcomes	Results (Percentages and CI 95%)	Relative risk and CI 95%
Florida et al. (2020) [55]	N=794	Median age 32 years [28-36] Median CD4 (count/mm <sup>3</sup> ) 473 [328.5-664] Caucasian ethnic 48%, African ethnic 46%, other ethnic 6%	PI=623 NNRTI=122	Before conception n=794	Preterm birth	PI=99/622 (15.9 [13.0-18.8]) NNRTI=23/121 (19.0 [12-26])	0.84 [0.56-1.26]
					VPT	PI=13/622 (2.1 [1.0-3.2]) NNRTI=1/121 (0.8 [0.0-2.4])	2.53 [0.33-19.15]
					LBW	PI=113/597 (18.9 [15.8-22.1]) NNRTI=24/124 (19.4 [12.4-26.3])	0.98 [0.66-1.45]
					VLBW	PI=16/597 (2.7 [1.4-4.0]) NNRTI=4/124 (3.2 [0.1-6.3])	0.83 [0.28-2.44]
					SGA	PI=68/564 (12.1 [9.4-14.7]) NNRTI=7/107 (6.5 [1.9-11.2])	1.84 [0.87-3.90]
Ejigu et al. (2019) [56]	N=2412	Median age 29 years [26-32] Median CD4+ (cell/mm <sup>3</sup> ) 384 [256-534]	PI=32 NNRTI=1432	Before conception n=826	Preterm birth	PI=8/32 (25.0 [10-40]) NNRTI=255/1432 (17.8 [15.8-19.8])	1.40 [0.76-2.59]
					LBW	PI=4/32 (12.5 [1-24]) NNRTI=298/1432 (20.8 [18.7-22.9])	0.60 [0.24-1.51]
					SGA	PI=8/32 (25.0 [10-40]) NNRTI=481/1432 (33.6 [31.1-36.0])	0.74 [0.41-1.36]
Machado et al (2008) [57]	N=899	Median age 28.7 years for group who received antiretroviral combination before conception / 26.7 years for group who received antiretroviral combination after conception Median CD4 + ND Ethnic group ND	PI n=213 NNRTI n=100	Before conception n=99 After conception n=205	Preterm birth	PI=30/213 (14.1 [9.4-18.8]) NNRTI=11/100 (11.0 [4.9-17.1])	1.28 [0.67-2.45]
					LBW	PI=33/213 (15.5 [10.6-20.4]) NNRTI=13/100 (13.0 [6.4-19.6])	1.19 [0.66-2.16]

**Table 3** (continued)

Authors and publication date	Sample size	Characteristics of subjects	Antiretroviral combination exposure	Exposure period to antiretroviral combination	Outcomes	Results (Percentages and CI 95%)	Relative risk and CI 95%
Stringer et al. (2018) [58]	N=359	Median age 29 years [26–33] Median CD4 count (cell/mm <sup>3</sup> ) 431 [304–608]	PI = 118 NNRTI = 127	Before conception n = 253	Preterm birth	PI = 45/118 (38.1 [29.4–46.9]) NNRTI = 36/127 (28.3 [20.5–36.2])	1.35 [0.94–1.93]
					Stillbirth	PI = 4/118 (3.4 [0.1–6.7]) NNRTI = 5/127 (3.9 [0.6–7.3])	0.86 [0.24–3.13]
					Spontaneous abortion	PI = 27/118 (22.9 [15.3–30.5]) NNRTI = 23/127 (18.1 [11.4–24.8])	1.26 [0.77–2.08]
Patel et al (2010) [59]	N=1 196	Age 14–21 years 21, 22–25 years 24, 26–29 years 25, ≥ 30 years CD4+ (cell/mm <sup>3</sup> ) < 200 15, 200–499 55 Caucasian ethnic 11%, African ethnic 58%, Hispanic ethnic 30%	PI n = 558 Non PI n = 219	First trimester n = 153 (PI n = 117 and NNRTI n = 36) Second trimester n = 507 (PI n = 363 and NNRTI n = 144) Third trimester n = 117 (PI n = 78 and NNRTI n = 39)	Preterm birth	PI = 90/558 (16.1 [13.1–19.2]) NNRTI = 27/219 (12.3 [8.0–16.7])	1.31 [0.88–1.95]
					VPT	PI = 12/558 (2.2 [0.9–3.4]) NNRTI = 1/219 (0.5 [0.0–1.3])	4.71 [0.62–36.00]
					ND		
Favarato et al. (2018) [60]	N=6073	Median age 33 years [29–36] Median CD4 count (cell/mm <sup>3</sup> ) 440 [311–596] African ethnic 73%	PI = 4184 NNRTI = 1889	ND	Preterm birth	PI = 460/4184 (11.0 [10.0–11.9]) NNRTI = 169/1889 (8.9 [7.7–10.2])	1.13 [1.04–1.45]
					CVPT	PI = 157/4184 (3.8 [3.2–4.3]) NNRTI = 71/1889 (3.8 [2.9–4.6])	1.00 [0.76–1.31]
					SGA	PI = 825/4184 (19.7 [18.5–20.9]) NNRTI = 338/1889 (17.9 [16.2–19.6])	1.10 [0.98–1.24]
					VPT	PI = 3/179 (1.7 [0.0–3.6]) NNRTI = 3/177 (1.7 [0.0–3.6])	0.99 [0.20–4.83]
					Combined outcome	PI = 34/184 (18.5 [12.9–24.1]) NNRTI = 32/183 (17.5 [12.0–23.0])	1.06 [0.68–1.64]

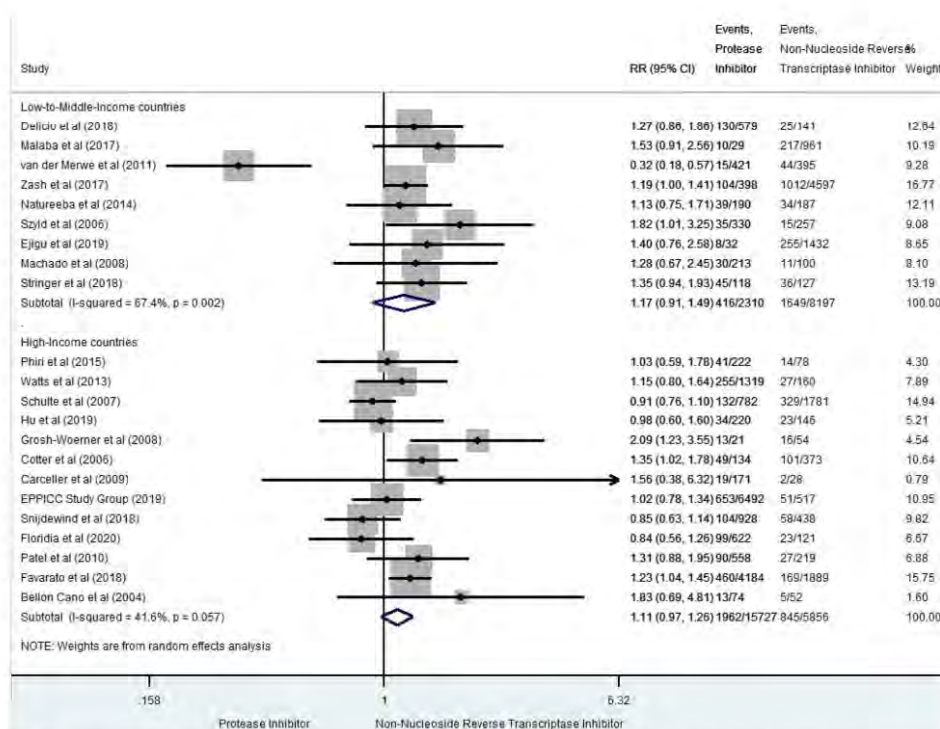


**Table 3** (continued)

Authors and publication date	Sample size	Characteristics of subjects	Antiretroviral combination exposure	Exposure period to antiretroviral combination	Outcomes	Results (Percentages and CI 95%)	Relative risk and CI 95%
Aaron et al. (2012) [61]	N=183	Mean age 28.0 (sd 6.2) First CD4 > 200 73.2 African American ethnic 74.7%, all other ethnic 25.3%	PI = 117 NNRTI = 39	Before conception n = 46 During pregnancy n = 183	SGA  VSGA	PI = 39/117 (33.3 [24.8–41.9]) NNRTI = 7/39 (17.9 [5.9–30.0])  PI = 17/117 (14.5 [8.1–20.9]) NNRTI = 2/39 (5.1 [0.0–12.1])	1.86 [0.91–3.81]  2.83 [0.69–11.72]
Favarato et al. (2019) [62]	N=10,434	Age < 28–36 years 73, > 36 years 27 CD4 + (cell/mm <sup>3</sup> ) > 350 62, ≤ 350 32 Caucasian ethnic 19%, African ethnic 75%, Hispanic ethnic 3%, Asian ethnic 2%	PI = 4693 NNRTI = 2259	Before conception n = 5023	Stillbirth	PI = 41/4693 (0.9 [0.6–1.1]) NNRTI = 19/2259 (0.8 [0.5–1.2])	1.04 [0.60–1.79]
Bellón Cano et al (2004) [63]	N=124	Median age ND CD4 + (cell/mm <sup>3</sup> ) < 250 27, 250–500 51 Ethnic group ND	PI n = 72 NNRTI n = 52	ND	Preterm birth  LBW  VLBW  Congenital abnormalities	PI = 13/74 (17.6 [8.9–26.2]) NNRTI = 5/52 (9.6 [1.6–17.6])  PI = 18/74 (24.3 [14.5–34.1]) NNRTI = 9/52 (17.3 [7.0–27.6])  PI = 3/74 (4.1 [0.0–8.5]) NNRTI = 0/52 (0.0 [0.0–0.0])  PI = 4/74 (5.4 [0.3–10.6]) NNRTI = 4/52 (7.7 [0.4–14.9])	1.83 [0.69–4.81]  1.41 [0.69–2.88]  4.95 [0.26–93.78]  0.70 [0.18–2.68]

HAART Highly Active Antiretroviral Therapy, CI95 Confidence interval 95, LBW Low birth weight, ND not define, NNRTI Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, non PI considered here like NNRTI, PI Protease inhibitor, SGA Small for gestational age, VLBW Very low birth weight, VPT Very preterm birth, VSGA Very small for gestational age

Combined outcome: at least one adverse pregnancy outcome; LBW < 2500 g; VLBW < 1500 g; SGA < 10<sup>th</sup> percentile of curves of reference growth, except \* > 37 weeks and < 2500 g or < 37 weeks and -2sd weight; VSGA < 3<sup>rd</sup> percentile of curves of reference growth; Preterm birth < 37 weeks, except <sup>a</sup> < 36 weeks; VPT < 32 weeks, except <sup>b</sup> < 34 weeks



**Fig. 2** Forest-plot of preterm-birth risks in pregnant women receiving PI-based compared to NNRTI-based antiretroviral combination

**Small for gestational age**

The risk of SGA was reported in thirteen studies for 4615 cases (17.7% [17.3–18.2]) [18, 36, 37, 41, 42, 48, 52, 53, 55, 56, 60, 61, 64] (Fig. 6). In LMIC, prenatal exposure to PI-based combination was not significantly associated with SGA compared to NNRTI-based combination but significantly heterogeneous (RR 1.34, 95% CI 0.92–1.96, I<sup>2</sup> 77.8%, p = 0.001). In HIC, we found similar results (RR 1.11, 95%CI 0.92–1.34 and I<sup>2</sup> 54.2%, p = 0.033). When including only studies with high score of quality, we found similar results than those obtained in the main analysis: in LMIC [36, 42, 56, 64] (RR 1.18 [0.80–1.73], I<sup>2</sup> 56.5% p = 0.075) and HIC [55, 60, 61] (RR 1.35 [0.92–1.99], I<sup>2</sup> 45.5% p = 0.160).

**Very small for gestational age**

The risk of VSGA, which was reported in two studies for 508 cases (9.9% [9.0–10.7]) [42, 61] (Fig. 7), was globally significantly increased for prenatal exposure to PI-based compared to NNRTI-based combinations (sRR 1.41, 95%

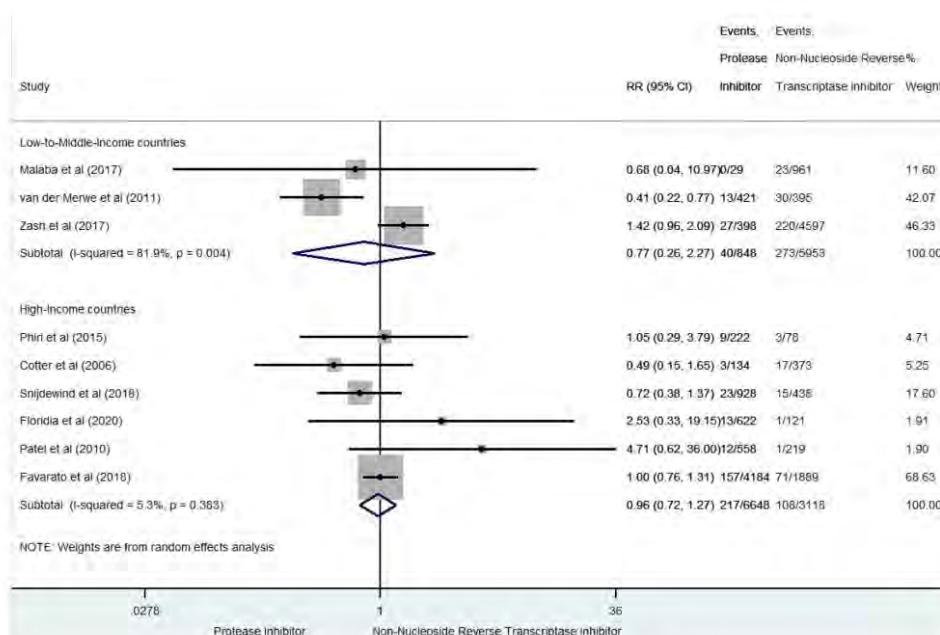
CI 1.08–1.84), and consistent between-studies (I<sup>2</sup> = 0%, p = 0.322). Only two studies with a high score of methodological quality contributed to this outcome, which did not allow to evaluate the publication bias.

**Stillbirth**

Stillbirth was reported in four studies for 269 cases (2.0% [1.7–2.2]) [42, 47, 58, 62]. Globally, prenatal exposure to PI-based combination was not significantly associated with stillbirth risk compared to NNRTI-based combination (sRR 1.06, 95% CI 0.74–1.50) (Fig. 8), and consistent between studies (I<sup>2</sup> = 0%, p = 0.953). We found similar results when including only the two studies with high methodological quality [42, 62] (sRR 1.09 [0.75–1.57], I<sup>2</sup> = 0%, p = 0.829).

**Congenital abnormalities**

Congenital abnormalities were reported in nine studies for 279 cases (5.7% [5.0–6.3]) [35, 38–40, 43, 44, 46, 51, 63] (Fig. 9). Globally, prenatal exposure to PI-based



**Fig. 3** Forest-plot of very preterm-birth risks in pregnant women receiving PI-based compared to NNRTI-based antiretroviral combination

combination was not significantly associated with congenital abnormalities compared to NNRTI-based combination (sRR 0.94, 95% CI 0.73–1.21). Between-study heterogeneity was not significant ( $I^2$  0%,  $p = 0.473$ ). The three studies [38, 39, 43] with a high score of methodological quality reported also a non-significant risk (sRR 1.22 [0.84–1.76],  $I^2$  0%,  $p = 0.832$ ).

**Spontaneous abortion**

Spontaneous abortion was reported in only one study for 50 cases (20.4% [15.4–25.5]) [58]. In this study, prenatal exposure to PI-based combination was not significantly associated with spontaneous abortion compared to NNRTI-based combination (RR 1.26, 95% CI 0.77–2.08). No meta-analysis was conducted.

**Exposure period of antiretroviral combination during pregnancy**

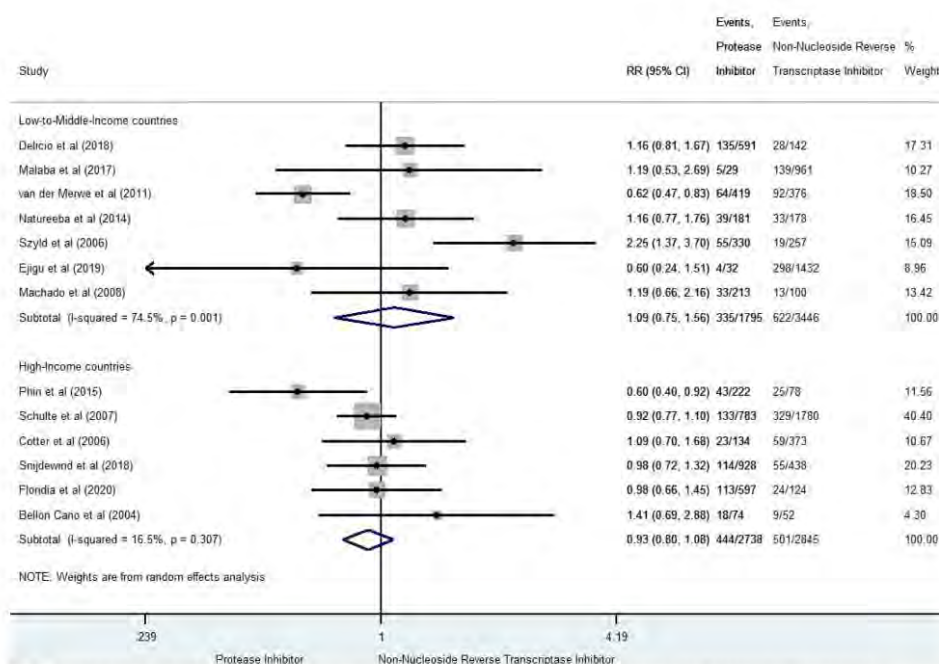
We were not able to conduct subgroup analyses by exposure pregnancy periods because only one reported numbers of adverse perinatal outcomes according

to the pre-conception period [53], and another one according to early/late pregnancy period (before or after 28 weeks of pregnancy) [41].

**Discussion**

While there is an increasing number of pregnant women living with HIV receiving antiretroviral therapy, especially in sub-Saharan Africa, the risk of adverse perinatal outcomes according to antiretroviral combinations exposure remains critical of fully assess. Our meta-analysis specifically assessed these risks associated with maternal PI-based antiretroviral combination still recommended by WHO as second- or third-line therapy, using a head-to-head comparison to NNRTI-based combination, based on a large sample size of pooled studies and originally stratified according to country income.

By pooling the estimates assessed from 32 studies, our meta-analysis comparing the risk of adverse perinatal outcome after prenatal exposure to PI-based compared to NNRTI-based combinations, in both LMIC and HIC countries, provided the following findings: firstly, we did not report any global significant pooled risk consistently for VLBW, stillbirth and congenital abnormalities.



**Fig. 4** Forest-plot of low-birth-weight risks in pregnant women receiving PI-based compared to NNRTI-based antiretroviral combination

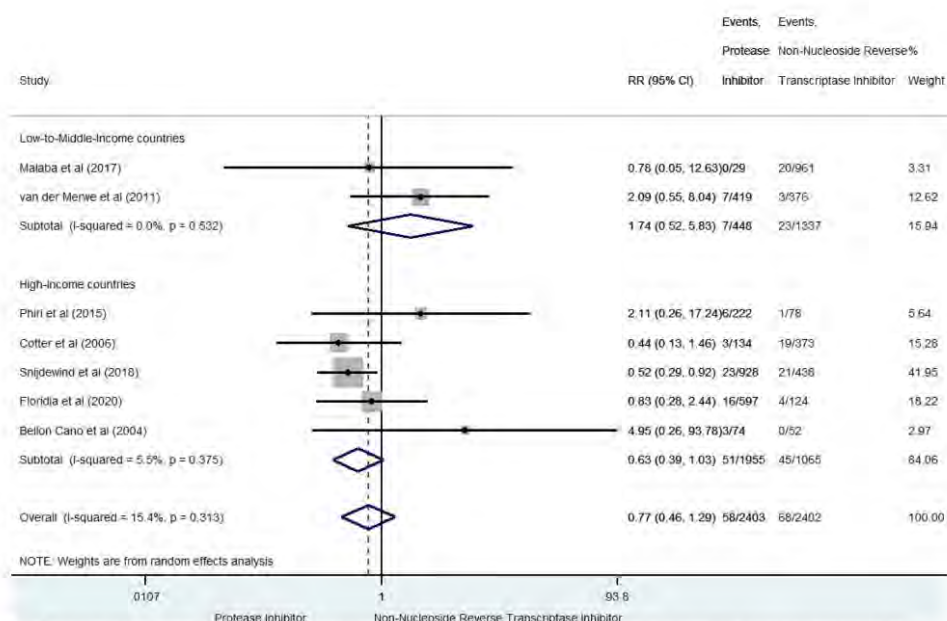
Secondly, despite significant heterogeneity between LMIC and HIC studies, there was no significant risk related to PI-ART exposure reported for VPTB, LBW and SGA. Thirdly, we found a global significant increased pooled risk of PI-based regimen for VSGA (+41% [8–84]), in two studies. Fourthly, we cannot formally conclude for the global risk of PTB with inconsistent findings according to sensitivity analysis. Lastly, no meta-analysis was conducted for the risk of spontaneous abortion, reported in only one study.

Three other systematic reviews previously published in 2018, 2020, and 2022 reported the effects of PI-based antiretroviral therapy associated with adverse perinatal outcomes [15, 16, 65]. Saleska et al. reported significant higher risk of LBW when only compared to zidovudine (ZDV) monotherapy, but no significant effect compared to NNRTI-based ART [65]. A network meta-analysis of randomized controlled trials conducted by Tsuivila-Matala, also reports that lopinavir/ritonavir (LPV/r) based regimens were associated with a significant higher risk of LBW compared to ZDV monotherapy, but this

was not significant compared to NNRTI-based regimens [16]. In 2022, another meta-analysis reported the PI-ART-related adverse perinatal outcomes risks to be significantly higher for SGA (+24%, 95% CI 8%–43%), and VSGA (+40%; 95% CI 9%–81%), but not with PTB or other perinatal outcomes [15].

Based on our results, prenatal exposure to PI-based ART is significantly associated with a increased risk for VSGA, as also recently reported by Cowdell et al. [15]. Some studies have shown that prenatal exposure to PI-based combination was associated with decreased progesterone levels during pregnancy, resulting in elevated estradiol levels [66–68]. Progesterone levels are correlated and estradiol levels are inversely correlated with birth weight. These hormonal changes, induced by prenatal exposure to PI-based combination, may be associated with fetal growth restriction and therefore with a higher VSGA risk [69, 70]. This hypothesis needs to be further investigated to better understand the potential effect of PI-based combination exposure on foetal growth.

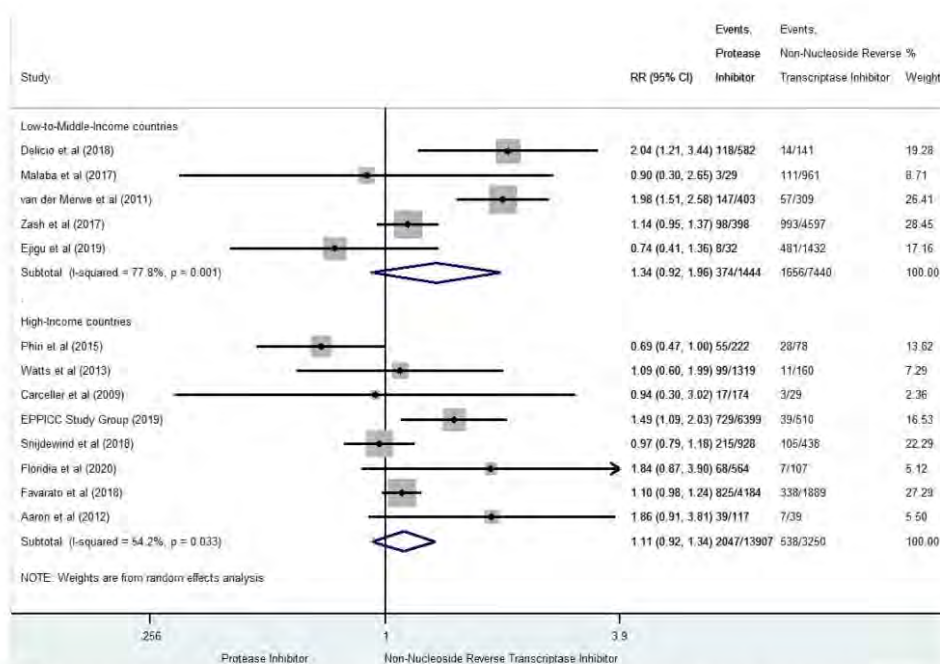




**Fig. 5** Forest-plot of very low-birth-weight risks in pregnant women receiving PI-based compared to NNRTI-based antiretroviral combination

In this meta-analysis, some perinatal outcomes (VSGA and spontaneous abortion) are reported in few studies, limiting result interpretation. Spontaneous abortion was investigated in only one study [58], with no meta-analysis conducted for this outcome. For VSGA, one large sample-size study [42] in Botswana, conducted in women who delivered in maternity wards at the national level using a standardized definition of perinatal outcomes, reported an increased risk of VSGA after prenatal exposure to PI-based combination compared to NNRTI-based combination. A standardized definition of gestational age was used in this study, while it is not necessarily the case in others LMIC, providing confidence in pregnancy outcome data quality. Another study [61], in HIC, did not find a significant result of VSGA, but weighed only 3.5% in the overall analysis of this risk. The results obtained for the VSGA risk seem robust thanks to large sample size study and use of standardized definition of perinatal outcomes, but need to be further investigated. Secondly, despite the subgroup analysis stratified between HIC and LMIC, between-study heterogeneity remains significant for most of the perinatal outcomes (PTB, VPTB, LBW and SGA), which may limit the interpretation of

our results. This heterogeneity is partly explained by the diversity of methods used to measure perinatal outcomes. We can suppose that estimation of gestational age was more accurate in HIC compared to LMIC, because ultrasound is usually performed at least once during pregnancy in HIC. The heterogeneity for PTB risk can also be explained by one outlier study, excluded in sensitivity analysis in LMIC. The van der Merwe study [41] was conducted in South Africa between 2004 and 2007, and included pregnant women with a median CD4 count of 155 cells/mm<sup>3</sup>. NNRTI exposure was preferred for women with advanced HIV infection or co-infected with tuberculosis. Tuberculosis can be associated with growth restriction and PTB [71, 72]. It can explain outlier data with high prevalence for NNRTI exposure. Without this study, we found a significant increased risk (+26%) for PTB associated to prenatal exposure to PI-based combinations, compared to NNRTI-based combinations. This result was also found in the sensitivity analysis conducted only on studies with high scores of methodological quality (+20%). Therefore, the result reported in the main analysis appears not robust and heterogeneous. It must be interpreted cautiously, considering the significant



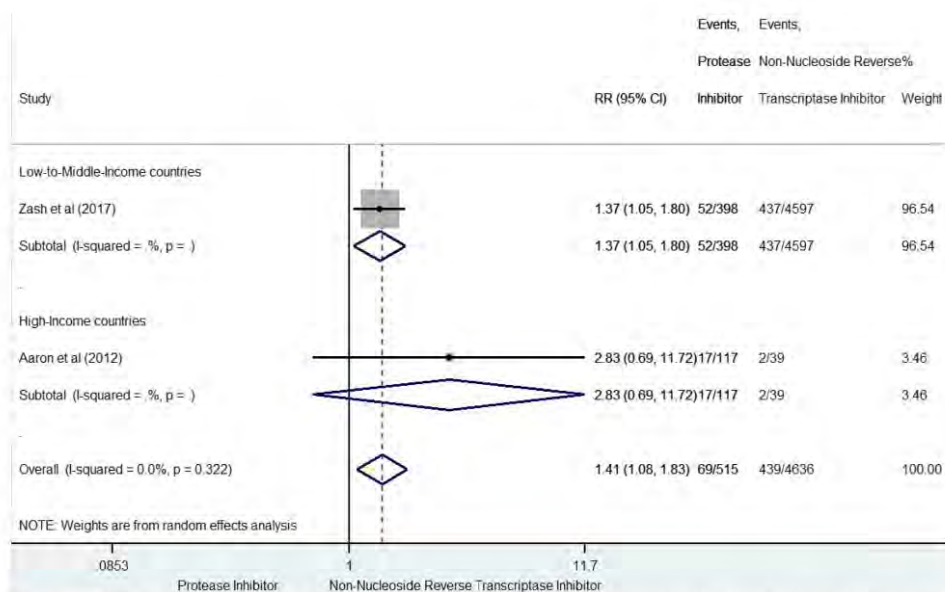
**Fig. 6** Forest-plot of small-for-gestational-age risks in pregnant women receiving PI-based compared to NNRTI-based antiretroviral combination

association found in the two sensitivity analyses. Moreover, we cannot conduct sensitivity analyses excluding outlier studies for others perinatal outcomes (VPTB, LBW and SGA) due to conflicting results. Indeed, results in the main analysis were heterogeneous, especially in LMIC. However, we found homogeneous and similar results in the sensitivity analyses including only studies with high scores of methodological qualities (VPTB and LBW), showing the robustness of the main analysis results. Last, despite the sensitive analysis conducted on high quality studies, the result of SGA remained heterogeneous but still not significant. As we found a significant increased risk of VSGA, we supposed that no significant risk was reported due to lack of statistical power in the subgroup analyses. Since these two perinatal outcomes are strongly correlated (SGA and VSGA), we suggest to conduct further investigations on the effect of PI-based combination exposure on overall foetal growth.

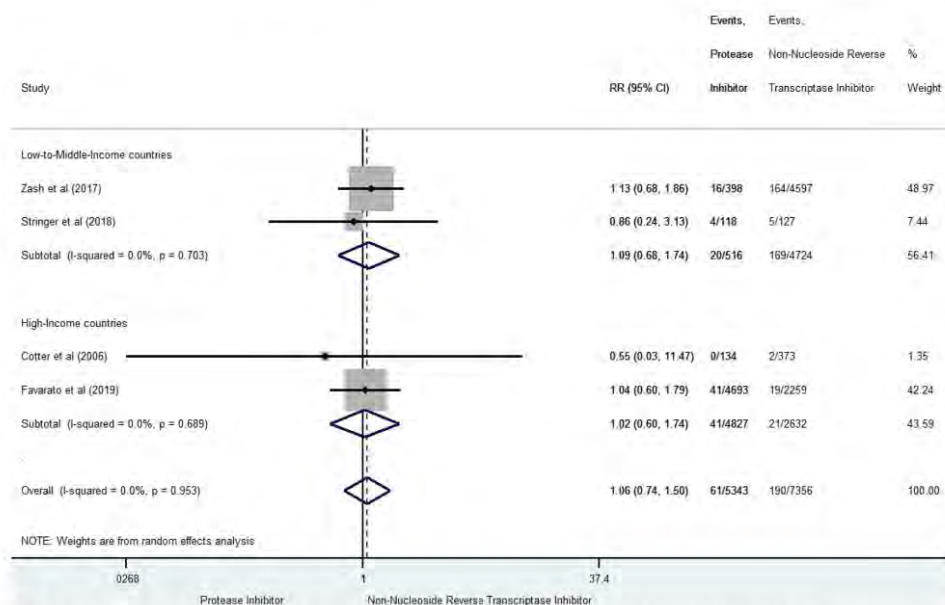
Our systematic review has some limitations. We could not disentangle effects of HIV exposure also associated

with adverse perinatal outcomes [2] from those associated with antiretroviral exposure. The impact of the timing of ART initiation in pregnancy (before/after conception) on perinatal outcomes remains uncertain, as we were not able to conduct the sensitivity analyses due to the lack of information. In our study, we did not specifically explore the effect of NRTI backbone, but it would be relevant to investigate the potential association between PTB and VPTB risks and exposure to ZDV-3TC-LPV/r. Finally, we were not able to investigate the effects on perinatal outcomes according the different PI-based regimen.

Our systematic review has also strengths. Our search was exhaustive thanks to use of several bibliographical databases, abstracts of HIV conference and clinical trials registry. Studies included all available comparative study designs (randomized clinical trials and cohorts) to guarantee the representativeness. No restriction for geographical area and publication date ensured representative results. The use of an appropriate comparator defined as a NNRTI antiretroviral combination allowed

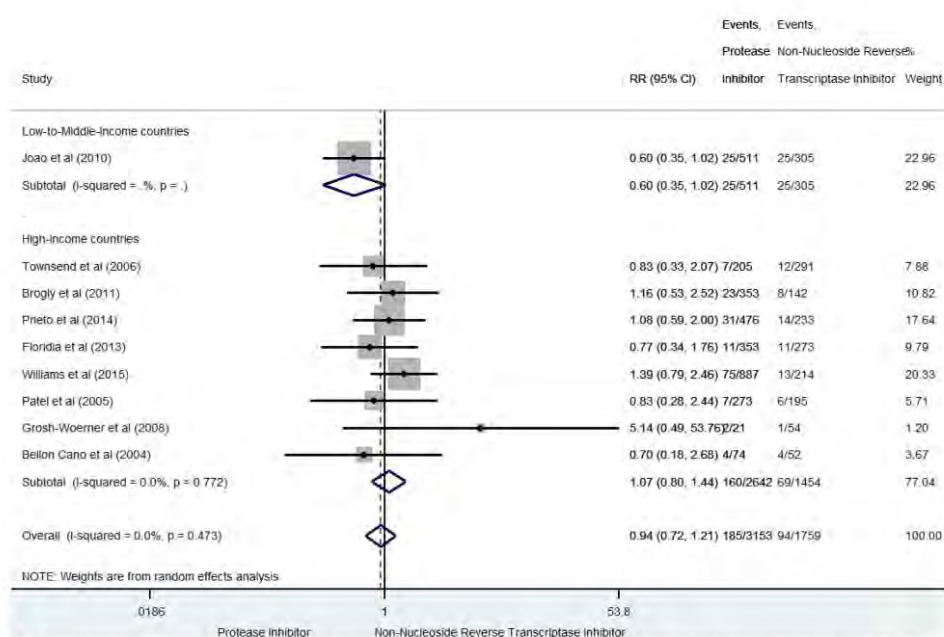


**Fig. 7** Forest-plot of very small-for-gestational-age risks in pregnant women receiving PI-based compared to NNRTI-based antiretroviral combination



**Fig. 8** Forest-plot of stillbirth risk in pregnant women receiving PI-based compared to NNRTI-based antiretroviral combination





**Fig. 9** Forest-plot of congenital abnormalities risk in pregnant women receiving PI-based compared to NNRTI-based antiretroviral combination

us to estimate relative risks, strong indicators of risk. Methodological quality assessment was also performed by two investigators independently. Standardization of data collection and outcome definition raise many challenges in data quality assessment [73]. Our results were detailed according to country-outcome to consider data quality heterogeneity. We conducted sensitivity analyses including only studies with high methodological quality and results were mostly consistent with those of the main analysis. Most of the results obtained in the subgroup analyses were consistent with those obtained in primary analysis, with robust analysis for most of the outcomes, except for PTB.

**Conclusion**

Our study did not show a higher risk for most of the adverse perinatal outcomes after prenatal exposure to PI-based combination compared to NNRTI-based combination. However, our review suggests a significant increased risk of VSGA, similarly reported in another recent review [15]. The risk of PTB initially reported is not clearly demonstrated [10, 18, 30, 31, 36, 37, 41, 45, 48, 49, 52, 53, 55–59, 63, 64], with significant between-studies heterogeneity. Therefore, this result should be interpreted with

caution. Our results should be considered to inform clinical guidelines, with appropriate messaging regarding the PI benefit-risk balance in pregnant women and those of childbearing potential living with HIV to improve their perinatal outcomes.

**Abbreviations**

- ALT Alanine aminotransferase
- AST Aspartame aminotransferase
- ATHENA AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands
- CI95 Confidence interval 95
- ECS European Collaborative Study
- HAART Highly Active Antiretroviral Therapy
- HIV Human Immunodeficiency Virus
- IPMTCT Integrated Prevention of Mother To Child Transmission
- EFV Efavirenz
- EPPICC European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration
- LBW Low birth weight
- LPV/r Lopinavir/ritonavir
- MTCCT Mother to Child Transmission
- NA Not available
- NSHPC National Study of HIV in Pregnancy and Childhood
- ND Not define
- NISDI NICHD (National Institute of Child Health & Human Development) International Site Development Initiative
- NNRTI Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
- non PI Considered here like NNRTI
- NVP Nevirapine
- PI Protease inhibitor



PSD	Pediatric Spectrum of HIV Disease
RR	Relative Risks
SGA	Small for gestational age
SMARTT	Surveillance Monitoring of ART Toxicities, the French ANRS (National Research Agency on HIV and hepatitis)
TS	Trimethoprim-sulfamethoxazole
VLBW	Very low birth weight
VPT	Very preterm birth
VSGA	Very small for gestational age
WHO	World Health Organisation

#### Acknowledgements

We gratefully acknowledge the French ANRS (National Research Agency on HIV and hepatitis) for their funding. Laura Saint-Lary had a doctoral scholarship funded by the ANRS (ANRS n°12433 B112 AAP 2020-1). We warmly thank Sophie Desmonde for her helpful editing comments on the manuscript.

#### Author's contributions

LSL, VL and AS contributed to the search strategy and selection criteria; CDM and CV verified and confirmed the definition of perinatal outcomes; LSL extracted the data of each selected study and contacted authors if necessary; LSL, JB and AS realized methodological quality analysis; LSL realized the statistical analysis; all authors reviewed and edited the manuscript. The author(s) read and approved the final manuscript.

#### Funding

Laura Saint-Lary had a doctoral scholarship funded by the ANRS (ANRS n°12433 B112 AAP 2020-1). The interpretation of results expressed in this article arose from the authors and do not reflect the views of the funder. All authors had access to the data of the study.

#### Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

#### Declarations

#### Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

#### Consent of publication

Not applicable.

#### Competing interests

The authors have no conflicts of interest to declare.

#### Author details

<sup>1</sup>Insem U1295, CERPOP (Center for Epidemiology and Research in POPulation Health), Team SPHERE (Study of Perinatal, Paediatric and Adolescent Health: Epidemiological Research and Evaluation), Université Paul Sabatier Toulouse 3, 37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France. <sup>2</sup>Service de Pharmacologie Clinique, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3, Toulouse, France. <sup>3</sup>Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Toulouse Purpan, Toulouse, France.

Received: 29 August 2022 Accepted: 4 January 2023

Published online: 30 January 2023

#### References

- UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet 2022 n.d. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (accessed August 2, 2022).
- Wedi COQ, Kirtley S, Hopewell S, Corrigan R, Kennedy SH, Hemelaar J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3:e33-48. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00207-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00207-6).
- WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: what's new. WHO n.d. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/policy-brief-arv-2015/en/> (accessed January 16, 2019).
- WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV guidelines 2015. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1) (accessed June 10, 2018).
- WHO. HIV/AIDS - Key facts 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed January 9, 2019).
- WHO. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens 2019.
- Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381:827-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905230>.
- Mofenson LM, Pozniak AL, Wambui J, Raizes E, Ciaramello A, Clayden P, et al. Optimizing responses to drug safety signals in pregnancy: the example of dolutegravir and neural tube defects. *J Int AIDS Soc*. 2019;22:e25352. <https://doi.org/10.1002/jia2.25352>.
- WHO. Lignes directrices unifiées relatives à l'utilisation de médicaments antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH 2015. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/policy-brief-arv-2015/fr/> (accessed March 23, 2018).
- Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, Bohannon B, Fowler MG, for the Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium. Declines in Low Birth Weight and Preterm Birth Among Infants Who Were Born to HIV-Infected Women During an Era of Increased Use of Maternal Antiretroviral Drugs. *Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004. PEDIATRICS*. 2007;119:e900-6. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1123>.
- Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, Le Chenadec J, Benhammou V, Czernichow P, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA*. 2011;306:70-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1915>.
- Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;54:1348-60. <https://doi.org/10.1093/cid/cis198>.
- Ørbaek M, Thorsteinsson K, Moseholm Larsen E, Katzenstein TL, Storgaard M, Johansen IS, et al. Risk factors during pregnancy and birth-related complications in HIV-positive versus HIV-negative women in Denmark, 2002-2014. *HIV Med*. 2020;21:84-95. <https://doi.org/10.1111/hiv.12798>.
- Williams PL, Yildirim C, Chadwick EG, Van Dyke RB, Smith R, Correia K, et al. Association of maternal antiretroviral use with microcephaly in children who are HIV-exposed but uninfected (SMARTT): a prospective cohort study - The Lancet HIV 2019.
- Cowdell I, Beck K, Portwood C, Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, et al. Adverse perinatal outcomes associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2022;46:101368. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101368>.
- Tshivula-Matala COQ, Honeyman S, Nesbitt C, Kirtley S, Kennedy SH, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral therapy regimens: systematic review and network meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2020;34:1643-56. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002593>.
- Tookey PA, Thorne C, van Wyk J, Norton M. Maternal and foetal outcomes among 4118 women with HIV infection treated with lopinavir/ritonavir during pregnancy: analysis of population-based surveillance data from the national study of HIV in pregnancy and childhood in the United Kingdom and Ireland. *BMC Infect Dis*. 2016;16:65. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1400-y>.
- Watts DH, Williams PL, Kacaneck D, Griner R, Rich K, Hazra R, et al. Combination Antiretroviral Use and Preterm Birth. *J Infect Dis*. 2013;207:612-21. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis728>.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*. 2009;6:e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.
- WHO. Preterm birth 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (accessed January 9, 2019).
- WHO. Newborns with low birth weight. WHO 2006. [http://weebcache.googleusercontent.com/search?q=cache:JeHP\\_u3DZAJ:www.who](http://weebcache.googleusercontent.com/search?q=cache:JeHP_u3DZAJ:www.who)

- int/whosis/whostat2006NewbornsLowBirthWeight.pdf+&cd=6&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b (accessed March 22, 2018).
22. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;10:67–83. <https://doi.org/10.4137/CMPEd.S40070>.
  23. WHO. Stillbirths. WHO 2015. [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescence/epidemiology/stillbirth/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescence/epidemiology/stillbirth/en/) (accessed March 22, 2018).
  24. WHO. Congenital anomalies 2016. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies> (accessed January 9, 2019).
  25. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14:839–54. <https://doi.org/10.1053/beog.2000.0123>.
  26. Jadad AR. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? n.d.
  27. Wells GA. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses n.d. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) (accessed April 24, 2018).
  28. Bias in Meta-analyses (Funnel Plots and Tests) - StatsDirect n.d. [https://www.statsdirect.com/help/meta\\_analysis/bias\\_detection.htm](https://www.statsdirect.com/help/meta_analysis/bias_detection.htm) (accessed June 10, 2018).
  29. Cuherat M. Hétérogénéité et analyses en sous-groupes n.d.
  30. Masaba R, Borkowf CB, Girdle S, Zeh C, Ndvo R, Nyang'au J, et al. Adverse fetal and infant outcomes among HIV-infected women who received either nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based antiretroviral therapy for prevention of mother-to-child transmission. *AIDS Lond Engl.* 2018;32:1625–32. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001816>.
  31. Koss CA, Natureeba P, Plenty A, Luwedde F, Mwesigwa J, Ades V, et al. Risk Factors for Preterm Birth Among HIV-Infected Pregnant Ugandan Women Randomized to Lopinavir/Ritonavir- or Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy. *JAIDS, J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67:128–35. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000281>.
  32. Heather Watts D, Covington DL, Beckerman K, Garcia P, Scheuerle A, Dominguez K, et al. Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:985–92. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.061>.
  33. Winston J, Kasaro M, Stoner MCD, Mulenga L, Price JT, Stringer E, et al. Prenatal antiretroviral exposure and risk of low birth weight in Lusaka, Zambia, Boston, Massachusetts: 2018.
  34. Delicio AM, Lajos GJ, Amaral E, Cavichioli F, Polydoro M, Milanez H. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. *Reprod Health* 2018;15. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0513-8>.
  35. Townsend CL, Tooke PA, Cortina-Borja M, Peckham CS. Antiretroviral Therapy and Congenital Abnormalities in Infants Born to HIV-1-Infected Women in the United Kingdom and Ireland, 1990 to 2003. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42:91–4. <https://doi.org/10.1097/Q1.0b013e3181e74a2f>.
  36. Malaba TR, Phillips T, Le Roux S, Brittain K, Zerbe A, Petro G, et al. Antiretroviral therapy use during pregnancy and adverse birth outcomes in South African women. *Int J Epidemiol.* 2017;46:1678–89. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx136>.
  37. Phiri K, Williams PL, Dugan KB, Fischer MA, Cooper WQ, Seage GR, et al. Antiretroviral Therapy Use During Pregnancy and the Risk of Small for Gestational Age Birth in a Medicaid Population. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:e169–175. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000712>.
  38. Brogly SB, Abzug MJ, Watts DH, Cunningham CK, Williams PL, Oleske J, et al. Birth defects among children born to human immunodeficiency virus-infected women: pediatric AIDS clinical trials protocols 219 and 219C. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:721–7. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181e74a2f>.
  39. Prieto LM, González-Tomé M, Muñoz E, Fernández-Ibiza M, Soto B, Álvarez A, et al. Birth defects in a cohort of infants born to HIV-infected women in Spain, 2000–2009. *BMC Infect Dis.* 2014;14:700. <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0700-3>.
  40. Floridia M, Mastroiacovo P, Tamburini E, Tibaldi C, Todros T, Crepaldi A, et al. Birth defects in a national cohort of pregnant women with HIV infection in Italy, 2001–2011. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120:1466–75. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12285>.
  41. van der Merwe K, Hoffman R, Black V, Chersich M, Coovadia A, Rees H. Birth outcomes in South African women receiving highly active antiretroviral therapy: a retrospective observational study. *J Int AIDS Soc.* 2011;14:42. <https://doi.org/10.1186/1758-2652-14-42>.
  42. Zash R, Jacobson DL, Disko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M, et al. Comparative Safety of Antiretroviral Treatment Regimens in Pregnancy. *JAMA Pediatr.* 2017;171:e172222. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2222>.
  43. Williams PL, Grain MJ, Yildirim C, Hazra R, Van Dyke RB, Rich K, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr.* 2015;169:48–55. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1889>.
  44. Patel D, Thorne C, Fiore S, Newell M-L. European Collaborative Study. Does highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV-infected women? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:116–8.
  45. Hu F, Liang JJ, Lu JJ, Hu YF, Hu Y, Yu J, et al. Effects of Antiretroviral Therapy and HIV Exposure in Utero on Adverse Pregnancy and Infant Outcomes: A Prospective Cohort Study in Guangzhou, China *Biomed Environ Sci* 2019;32:719–29. <https://doi.org/10.3967/bes2019.092>.
  46. Grosch-Woerner I, Puch K, Maier R, Niehues T, Nothels G, Patel D, et al. Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women: Antiretroviral therapy during pregnancy. *HIV Med.* 2008;9:6–13. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2008.00520.x>.
  47. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is Antiretroviral Therapy during Pregnancy Associated with an Increased Risk of Preterm Delivery, Low Birth Weight, or Stillbirth? *J Infect Dis.* 2006;193:1195–201. <https://doi.org/10.1086/503045>.
  48. Carceller A, Ferreira E, Alloul S, Lapointe N. Lack of Effect on Prematurity, Birth Weight, and Infant Growth from Exposure to Protease Inhibitors In Utero and After Birth. *Pharmacotherapy.* 2009;29:1289–96. <https://doi.org/10.1592/phco.29.11.1289>.
  49. Natureeba P, Ades V, Luwedde F, Mwesigwa J, Plenty A, Okong P, et al. Lopinavir/ritonavir-based antiretroviral treatment (ART) versus efavirenz-based ART for the prevention of malaria among HIV-infected pregnant women. *J Infect Dis.* 2014;210:1938–45. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu346>.
  50. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, Gonin R, Cahn PE, Calvet GA, et al. Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. *AIDS.* 2006;20:2345–53. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000253362.01696.9d>.
  51. Joao EC, Calvet GA, Krauss MR, Freimanis Hance L, Ortiz J, Ivalo SA, et al. Maternal Antiretroviral Use During Pregnancy and Infant Congenital Anomalies: The NISDI Perinatal Study. *JAIDS, J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53:176–85. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181c5c81f>.
  52. European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPHCC) Study Group. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone and pregnancy outcomes. *AIDS Lond Engl* 2019;33:295–304. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002039>.
  53. Snijdewind IJM, Smit C, Godfried MH, Bakker R, Nellen JFJB, Jaddoe VVW, et al. Preconception use of cART by HIV-positive pregnant women increases the risk of infants being born small for gestational age. *PLoS ONE.* 2018;13:e0191389. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191389>.
  54. Kreitchmann R, Li S, Melo V, Fernandes Coelho D, Watts D, Joao E, et al. Predictors of adverse pregnancy outcomes in women infected with HIV in Latin America and the Caribbean: a cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121:1501–8. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12680>.
  55. Floridia M, Dalzero S, Giacomet V, Tamburini E, Masuelli G, Savasi V, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with HIV-1 exposed to integrase inhibitors, protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: an observational study. *Infection.* 2020;48:249–58. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01384-5>.
  56. Ejigu Y, Magnus JH, Sundby J, Magnus MC. Pregnancy outcome among HIV-infected women on different antiretroviral therapies in Ethiopia: a cohort study. *BMJ Open.* 2019;9:e027344. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027344>.
  57. Machado ES, Hofer CB, Costa TT, Nogueira SA, Oliveira RH, Abreu TE, et al. Pregnancy outcome in women infected with HIV-1 receiving combination antiretroviral therapy before versus after conception. *Sex Transm Infect.* 2008;85:82–7. <https://doi.org/10.1136/sti.2008.032300>.
  58. Stringer EM, Kendall MA, Lockman S, Campbell TB, Nielsen-Saines K, Sawe F, et al. Pregnancy outcomes among HIV-infected women who conceived



- on antiretroviral therapy. *PLoS ONE*. 2018;13:e0199555. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199555>.
59. Patel K, Shapiro DE, Brogly SB, Livingston EG, Stek AM, Bardequez AD, et al. Prenatal Protease Inhibitor Use and Risk of Preterm Birth among HIV-Infected Women Initiating Antiretroviral Drugs during Pregnancy on JSTOR. *J Infect Dis* n.d.;Vol. 201;1:1035–44.
  60. Favarato G, Townsend CL, Bailey H, Peters H, Tookey PA, Taylor GP, et al. Protease inhibitors and preterm delivery: another piece in the puzzle. *AIDS Lond Engl*. 2018;32:243–52. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001694>.
  61. Aaron E, Bonacquisti A, Mathew L, Alleyne G, Bamford LP, Culhane JF. Small-for-gestational-age births in pregnant women with HIV, due to severity of HIV disease, not antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012:135030. <https://doi.org/10.1155/2012/135030>.
  62. Favarato G, Townsend CL, Peters H, Sconza R, Bailey H, Cortina-Borja M, et al. Stillbirth in Women Living With HIV Delivering in the United Kingdom and Ireland: 2007–2015. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;2019(82):9–16. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002087>.
  63. Bellón Cano JM, Sánchez-Ramón S, Ciria L, León JA, Gurbindo D, Fortuny C, et al. The effects on infants of potent antiretroviral therapy during pregnancy: a report from Spain. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2004;10:CR179–184.
  64. Delicio AM, Lajos GJ, Amaral E, Cavichioli F, Polydoro M, Milanez H. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. *Reprod Health*. 2018;15:76. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0513-8>.
  65. Saleska JL, Turner AN, Maierhofer C, Clark J, Kwiek JJ. Use of Antiretroviral Therapy During Pregnancy and Adverse Birth Outcomes Among Women Living With HIV-1 in Low- and Middle-Income Countries: A Syst... - *Pub-Med - NCBJ*. *JAIDS*. 2018;79:1–9. <https://doi.org/10.1097/QAI.00000000000001770>.
  66. Papp E, Mohammadi H, Loutfy MR, Yudin MH, Murphy KE, Walmsley SL, et al. HIV protease inhibitor use during pregnancy is associated with decreased progesterone levels, suggesting a potential mechanism contributing to fetal growth restriction. *J Infect Dis*. 2015;211:10–8. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu393>.
  67. Papp E, Balogun K, Banko N, Mohammadi H, Loutfy M, Yudin MH, et al. Low Prolactin and High 20- $\alpha$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Levels Contribute to Lower Progesterone Levels in HIV-Infected Pregnant Women Exposed to Protease Inhibitor-Based Combination Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 2016;213:1532–40. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv004>.
  68. Balogun KA, Guzman Lenis MS, Papp E, Loutfy M, Yudin MH, MacGillivray J, et al. Elevated Levels of Estradiol in Human Immunodeficiency Virus-Infected Pregnant Women on Protease Inhibitor-Based Regimens. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018;66:420–7. <https://doi.org/10.1093/cid/cix761>.
  69. Mohammadi H, Papp E, Cahill L, Rennie M, Banko N, Finnaduwage L, et al. HIV antiretroviral exposure in pregnancy induces detrimental placenta vascular changes that are rescued by progesterone supplementation. *Sci Rep*. 2018;8:6552. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24680-w>.
  70. Wong JMH, Kanga N, Dogra N, Ngoma MS, Serghides L, Silverman M. Perceived acceptability of progesterone to prevent preterm births and low birth weight among HIV-infected and HIV-uninfected Zambian pregnant women. *Int J Womens Health*. 2017;9:827–33. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S136191>.
  71. Noble A, Ning Y, Woelk GB, Mahomed K, Williams MA. Preterm delivery risk in relation to maternal HIV infection, history of malaria and other infections among urban Zimbabwean women. *Cent Afr J Med*. 2005;51:53–8.
  72. Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatol*. 2005;32:523–59. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2005.04.006>.
  73. Renaud F, Mofenson LM, Bakker C, Dolk H, Leroy V, Namiba A, et al. Surveillance of ARV safety in pregnancy and breastfeeding: towards a new framework. *J Int AIDS Soc*. 2022;25:e25922. <https://doi.org/10.1002/jia2.25922>.

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



## **B) Exposition aux médicaments antirétroviraux in utero et issues de grossesse : analyse secondaire des données de pharmacovigilance des recherches sur le VIH promues par l'Inserm-ANRS**

### **a) Contexte**

Malgré les effets bénéfiques des médicaments antirétroviraux sur la santé maternelle et la TME, l'utilisation de ces médicaments soulève des préoccupations quant à leurs effets potentiels sur le fœtus. Certaines études ont rapporté un risque accru d'issues de grossesse défavorables après une exposition prénatale aux médicaments antirétroviraux. Ces résultats dépendaient des classes de médicaments antirétroviraux utilisées (84,85,119,120,133–136). De plus, en 2018, l'OMS a signalé une augmentation du nombre d'anomalies de fermeture du tube neural après une exposition préconceptionnelle au dolutegravir (DTG), un inhibiteur de l'intégrase (INI), à partir des données issues d'une étude menée au Botswana (69,71,72). Entre 2018 et 2019, le nombre de femmes exposées au DTG avant la conception au sein de cette étude a augmenté, alors qu'un seul cas supplémentaire d'anomalie de fermeture du tube neural a été identifié. Ainsi, la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural observée dans l'étude Tsepamo a diminué de 0,9% (4/426) à 0,3% (5/1683) (70), et le signal de pharmacovigilance n'a pas été confirmé.

D'autre part, mener des études de recherche auprès des femmes enceintes est encore aujourd'hui complexe. Les femmes enceintes sont considérées comme une population vulnérable, limitant leur inclusion dans les essais cliniques de phase 3, ou leur maintien dans les essais cliniques après la découverte de leur grossesse en cours de suivi. De ce fait, peu de données sont disponibles. L'Agence nationale de recherche sur le VIH et les hépatites virales (ANRS) promeut des recherches dans le monde depuis 1988 (<https://www.anrs.fr/fr>). Un système de pharmacovigilance a été mis en place, dans le but de notifier systématiquement tous les événements indésirables survenus lors de la conduite d'études cliniques interventionnelles et observationnelles impliquant des personnes vivant avec le VIH. La survenue d'une grossesse et ses issues de grossesse font partie des indicateurs de pharmacovigilance de ce système, visant à améliorer les informations sur la sécurité d'emploi des médicaments utilisés pendant la grossesse.

### **b) Problématique et objectifs de l'étude**

Le signal relatif aux anomalies de fermeture du tube neural a incité la conduite d'études de pharmacovigilance à examiner plus en détail l'effet des médicaments antirétroviraux sur la survenue d'événements indésirables rares pendant la grossesse. L'utilisation de la base de données de pharmacovigilance de l'ANRS a fourni une occasion unique de mesurer et de comparer la fréquence de survenue des issues de grossesse défavorables chez les femmes enceintes vivant avec le VIH, exposées avant et/ou durant leur grossesse aux combinaisons antirétrovirales.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre l'exposition aux médicaments antirétroviraux pendant la grossesse et la survenue d'issues de grossesse défavorables, avec une attention plus particulière pour les combinaisons basées sur le DTG, à partir de la base de données de pharmacovigilance de l'ANRS.

### c) Méthodes

Une série exhaustive de cas a été rapportée à partir de la base de données de pharmacovigilance de l'ANRS, mise en place dans l'objectif de fournir des notifications de tous les événements indésirables survenant dans les recherches promues par l'ANRS. Les essais cliniques ou études de cohorte, comparatifs ou non, multicentriques, nationaux ou internationaux, en cours ou terminés, menés entre le 01/01/2004 et le 30/04/2019 ont été inclus. Cette période d'étude a été définie en fonction de la date de généralisation des médicaments antirétroviraux dans le monde (15) et de la mise en place du système de pharmacovigilance au sein de l'ANRS. Les femmes enceintes à l'inclusion (études conduites dans le cadre de la grossesse) ou devenant enceintes en cours d'étude (études menées hors grossesse), âgées de plus de 18 ans, ont été sélectionnées quel que soit leur exposition aux médicaments antirétroviraux. L'exposition in utero a été définie lorsque les médicaments antirétroviraux étaient reçus avant ou pendant la grossesse, quel que soit les combinaisons (monothérapie, bithérapie ou trithérapie). Les classes antirétrovirales ont été catégorisées comme suit : combinaisons basées sur un INTI exclusivement (INTI uniquement), ou un INNTI (INNTI seul ou INTI + INNTI), ou un IP (IP seul ou INTI + IP), ou un INI (INI uniquement ou INTI + INI) et enfin les "autres" combinaisons basées sur plusieurs classes de médicaments antirétroviraux. Quatre périodes d'exposition ont également été classées en fonction de la date de début de grossesse : période préconceptionnelle, début de grossesse (premier trimestre : 3 à 15 semaines d'aménorrhée) et fin de grossesse (deuxièmes et troisièmes trimestres : 16 à 28 et 29 à 41 semaines d'aménorrhée, respectivement). Les semaines d'aménorrhée ont été estimées à partir de la date des dernières règles.

Les issues de grossesse défavorables évaluées concernaient les avortements induits (<14 semaines d'aménorrhée) (109), les avortements spontanés (<22 semaines d'aménorrhée) (110), les grossesses extra-utérines (nidation en dehors de la cavité utérine) (137), les mortinatalités précoces et tardives (fœtus né sans signe de vie entre 20 et 27 semaines d'aménorrhée incluses (138), et au-delà de 28 semaines d'aménorrhée respectivement) (111), les naissances prématurées (<37 semaines d'aménorrhée) et grandes prématurées (<32 semaines d'aménorrhée) (112), les faibles (<2500g) et très faibles poids de naissance (<1500g) (122) et les anomalies congénitales (124). L'identification des anomalies congénitales a été déterminée à partir de la classification d'EUROCAT (115). Une issue de grossesse favorable a été définie comme une naissance vivante sans anomalie congénitale apparente, à terme, ne présentant pas de faible poids de naissance.

Afin de garantir l'indépendance statistique, seules les données du premier enfant ont été analysées en cas de grossesse multiple. Si plusieurs grossesses survenaient consécutivement chez une même femme, chaque issue de grossesse était considérée comme un événement indépendant dans l'analyse, car les caractéristiques maternelles, y compris les combinaisons antirétrovirales, pouvaient avoir évoluées au cours du temps. Lorsque plusieurs issues de grossesse défavorables étaient notifiées pour une même grossesse, chacune était prise en compte dans des modèles conduits séparément.

Des analyses univariées en intention de traiter ont été réalisées afin de tester la variable d'intérêt (première combinaison antirétrovirale reçue) et de déterminer les variables d'ajustement (âge maternel, lieu ou type d'étude, période d'initiation des combinaisons antirétrovirales par rapport à la période de conception et changement de combinaisons antirétrovirales en cours de grossesse), en utilisant le test de Student ou un test non paramétrique pour les critères quantitatifs, et le test du chi<sup>2</sup>

ou le test de Fisher pour les critères qualitatifs. La méthode de Bonferroni a été appliquée pour ces analyses ( $p < 0,01$ ). Seules les variables associées ( $p \leq 0,20$ ) ont été incluses dans les analyses ajustées.

Pour chaque issue de grossesse séparément (si  $n > 50$ ), une régression logistique à effets mixtes a été réalisée pour estimer les odds ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%), en comparant les expositions in utero aux différentes combinaisons antirétrovirales à celles basées sur un INNTI. Celles-ci ont été définies comme groupe de référence, compte tenu des recommandations de l'OMS de 2003 à 2019 (58–63) et de leur fréquence de prescriptions. Un effet aléatoire a été appliqué sur les études. Les modèles ont été ajustés sur l'âge maternel, le lieu et le type d'étude pour le modèle de prématurité ; sur l'âge maternel, le lieu et le type d'étude, et le changement de combinaisons antirétrovirales en cours de grossesse pour le modèle du faible poids de naissance ; et sur l'âge maternel, le lieu et le type d'étude, et la période d'initiation des combinaisons antirétrovirales pendant la grossesse pour le modèle d'avortement spontané. Nous avons recherché l'hétérogénéité entre les études à l'aide de la statistique du  $I^2$  ( $p > 0,10$ ). Enfin, quatre analyses de sensibilité ont été réalisées. Dans un premier temps, les données manquantes sur l'issue de grossesse ont été imputées par une issue de grossesse favorable, considérant le fait qu'un événement défavorable doit être systématiquement notifié au service de pharmacovigilance. Deuxièmement, le risque de prématurité a été redéfini en utilisant l'âge gestationnel à la naissance fourni par certains investigateurs. Troisièmement, pour tester la corrélation entre les risques de faible poids de naissance et de prématurité, nous avons créé un critère combiné « Prématurité ou faible poids à la naissance ». Enfin, les données issues d'études de cohorte ont été exclues, considérant ce schéma d'étude comme moins robuste.

#### **d) Principaux résultats**

De janvier 2004 à avril 2019, 1 148 grossesses ont été rapportées dans 65 études promues par l'ANRS. Après sélection, 34 études (32 essais cliniques et deux études de cohorte) comprenant 924 grossesses ont été incluses. Trois études ont été menées spécifiquement chez des femmes enceintes, représentant 24,2% des grossesses. Après exclusion de six grossesses toujours en cours en avril 2019, 918 grossesses ont été sélectionnées pour l'étude. L'âge maternel médian était de 31 ans [27-35]. Les combinaisons antirétrovirales étaient majoritairement initiées avant la grossesse (56,5%) ou en fin de grossesse (21,4%), et principalement basées sur un IP (48,7 %) ou sur un INNTI (41,7 %). Enfin, des combinaisons INI ont été retrouvées pour 5,0 % des grossesses, parmi lesquelles 18 grossesses ont été exposées au DTG avant la conception.

Les issues de grossesse ont été documentées pour 88,0% des 918 grossesses, comprenant deux naissances gémellaires. Seulement trois issues de grossesse défavorables ont été déclarées pour plus de 50 cas : premièrement, des avortements spontanés ont été signalés pour 9,5% des grossesses (80/839). Le risque d'avortement spontané n'était pas significativement associé à l'exposition à l'une des combinaisons antirétrovirales par rapport aux combinaisons INNTI. Les résultats des analyses de sensibilité étaient similaires à ceux de l'analyse principale, excepté pour l'analyse imputant les données manquantes sur l'issue de grossesse en tant qu'issue favorable, pour laquelle une association significative a été mise en évidence entre les combinaisons INTI exclusives ( $N=5$  (31%), ORa 3,98 [1,15-13,77]) et le risque d'avortement spontané, en comparaison des combinaisons INNTI ( $N=33$  (11%)). Deuxièmement, une prématurité globale, entre 22 et 36 semaines d'aménorrhée, a été signalée pour 9,8% des grossesses (82/839). Le risque de prématurité n'était pas significativement associé à l'exposition à l'une des combinaisons antirétrovirales par rapport aux combinaisons INNTI. Des

résultats similaires ont été retrouvés pour les analyses de sensibilité. Enfin, un faible poids de naissance (<2500g) a été observé pour 10,7% des grossesses (90/839). Le risque de faible poids de naissance n'était pas significativement associé à l'exposition aux combinaisons IP, INI ou autres combinaisons, par rapport aux combinaisons INNTI. Par ailleurs, l'exposition aux combinaisons INTI exclusives était associée à risque de faible poids de naissance multiplié par 6,05 (N=4 (25%) ; ORa 6,05 [1,25-29,16]), par rapport aux combinaisons INNTI. Le profil des grossesses ne différait pas de celles qui ne présentaient pas de faible poids de naissance en termes de médicaments antirétroviraux utilisés (zidovudine, tenofovir, lamuvidine, emtricitabine, abacavir) ; de périodes des grossesses ; et de lieu, schéma et type d'étude. Des résultats similaires ont été retrouvés pour les analyses de sensibilité, excepté pour l'exposition aux combinaisons INTI exclusives, où aucune association significative n'a été mise en évidence pour l'analyse de sensibilité imputant les données manquantes sur l'issue de la grossesse et celle basée sur le critère combiné « prématurité et/ou faible poids de naissance ».

Les grossesses exposées aux combinaisons basées sur du DTG avant la conception ont été déclarées dans un essai clinique mené au Cameroun depuis 2016 et en cours au moment de l'analyse, chez des adultes vivant avec le VIH. Dans cette étude, les femmes en âge de procréer devaient utiliser des méthodes contraceptives efficaces. De ce fait, peu de grossesses exposées au DTG ont été retrouvées. Les issues de grossesse documentées comprenaient quatre avortements induits, deux avortements spontanés, deux grossesses extra-utérines, deux mort-nés, un faible poids de naissance et cinq issues de grossesse favorables. Trois issues de grossesse étaient manquantes au moment des analyses. Seules deux issues de grossesse défavorables (avortement spontané et faible poids de naissance) ont été statistiquement étudiées, et aucune association significative n'a été retrouvée en cas d'exposition aux combinaisons INI par rapport aux combinaisons INNTI. Plus spécifiquement, aucune anomalie de fermeture du tube neural n'a été déclarée parmi les 18 grossesses exposées au DTG avant la conception. Enfin, pour toutes les femmes exposées au DTG avant la conception, cette première ligne antirétrovirale a été remplacée par une seconde ligne antirétrovirale basée sur l'EFV dès le premier trimestre de grossesse.

#### **e) Publication n°2**

Ce travail de thèse a été valorisé par une publication dans le British Journal of Clinical Pharmacology en octobre 2021 (93). Il a également été présenté sous format de posters dans des congrès nationaux (PS-141, congrès de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutiques 2020, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/fcp.12670> ; poster aux journées scientifiques de l'ANRS, 15 & 16 mars 2022) et internationaux (PO-31, International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV, Hepatitis, and Other Antiviral Drugs 2020, <https://academicmedicaleducation.com/antiviral-pk-2020> ; PO-2412, International Society of Pharmaco-Epidemiology 36th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), <https://www.eventscribe.com/2020/ICPEAllAccess/>).



# In utero exposure to antiretroviral drugs and pregnancy outcomes: Analysis of the French ANRS pharmacovigilance database

Laura Saint-Lary<sup>1</sup>  | Alpha Diallo<sup>2</sup> | Laure-Amélie de Monteynard<sup>3</sup> |  
Christelle Paul<sup>2</sup> | Lucie Marchand<sup>4</sup> | Roland Tubiana<sup>5</sup> | Josiane Warszawski<sup>6</sup> |  
Laurent Mandelbrot<sup>7</sup> | Claire Rekacewicz<sup>3</sup> | Ventzislava Petrov-Sanchez<sup>4</sup> |  
Albert Faye<sup>8</sup> | Jeanne Sibiude<sup>9</sup> | François Dabis<sup>2,10</sup> | Agnès Sommet<sup>1,11</sup> |  
Valériane Leroy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CERPOP, Inserm, Université de Toulouse, Université Paul Sabatier III, Toulouse, France

<sup>2</sup>Clinical Trial Safety and Public Health, ANRS, Paris, Île-de-France, France

<sup>3</sup>International Research and Collaboration Unit, ANRS, Paris, Île-de-France, France

<sup>4</sup>Clinical and Therapeutic Research on HIV and Hepatitis Unit, ANRS, Paris, Île-de-France, France

<sup>5</sup>University Hospital Pitié Salpêtrière Infectious and Tropical Diseases Service, Sorbonne Université, Inserm UMR-1136 Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Paris, Île-de-France, France

<sup>6</sup>Hospital Louis-Mourier, Obstetrics-Gynecology Department, Colombes CESP, Inserm U1018 Université Paris Diderot Risks in Pregnancy University Department, Colombes, Île-de-France, France

<sup>7</sup>Hospital Louis-Mourier, Service de Gynécologie-Obstétrique, Institut national de la santé et de la recherche médicale Iame-U1137, Université Paris-Diderot, Colombes, Île-de-France, France

<sup>8</sup>Robert-Debré Mother-Child University Hospital Division of Paediatric Medicine, Université Paris 7 Denis Diderot, Sorbonne Paris Cité, Inserm U1123, Paris, Île-de-France, France

<sup>9</sup>Maternité Port-Royal, Département Hospitalier Universitaire Risques et Grossesse, Inserm U1018, Paris, Île-de-France, France

<sup>10</sup>Inserm U1219, University of Bordeaux, ISPED, Bordeaux Population Health Research Center, Bordeaux, France

<sup>11</sup>Service de pharmacologie clinique, CHU de Toulouse, Faculté de Médecine, Université Toulouse 3, Toulouse, Midi-Pyrénées, France

## Correspondence

Laura Saint-Lary, Inserm, U1295, CERPOP (Center for Epidemiology and Research in POPulation health), Team SPHERE (Study of Perinatal, paediatric and adolescent Health: Epidemiological Research and Evaluation), Université Paul Sabatier Toulouse 3, 37 Allées Jules Guesde, 31000, Toulouse, France.  
Email: laura.saint-lary@inserm.fr

## Funding information

ANRS, Grant/Award Number: 12433 B112 AAP 2020-1

**Aims:** In 2018, 1.07 million pregnant women received antiretroviral drugs, raising whether this affects pregnancy outcomes. We assessed the adverse pregnancy outcomes associated with prenatal antiretroviral drug exposure, notified to the French ANRS pharmacovigilance system.

**Methods:** An exhaustive case report series has been performed using the ANRS pharmacovigilance database. All ANRS-sponsored HIV clinical research studies using antiretroviral drugs either in pregnant women or women of childbearing age were eligible from 2004 to 2019. We analysed the following pregnancy outcomes: abortion, ectopic pregnancy, stillbirth, prematurity (<37 weeks of gestational age), low birth weight (<2500 g) and congenital abnormalities. A logistic regression was performed to assess the odds ratio (OR) for each outcome separately (if occurrence >50) compared to the outcome observed when exposed to non-nucleoside-reverse-transcriptase-inhibitor (NNRTI)-based regimen as the reference.

Agnès Sommet and Valériane Leroy contributed equally to this work as project co-chairs.

**Results:** Among the 34 studies selected, 918 deliveries occurred, of whom 88% had pregnancy outcomes documented. Pregnant women were mainly exposed to PI ( $n = 387$ , 48.6%), NNRTI ( $n = 331$ , 41.5%) and INI-based combinations ( $n = 40$ , 5.0%, 18 on dolutegravir). Compared to NNRTI-based combinations, there was no significant association observed with exposure to other antiretroviral combination for spontaneous abortion, prematurity or low birth weight, except an increased risk of low birth weight in new-born exposed to exclusive nucleoside-reverse-transcriptase-inhibitor (NRTI) combinations ( $n = 4$ ; OR 7.50 [1.49–37.83]).

**Conclusions:** Our study, mainly based on protease inhibitor (PI) and NNRTI-based regimens, is overall reassuring on the risk of adverse pregnancy outcomes, except for NRTI which should be interpreted cautiously (small number, indication bias). In this study, the number of integrase inhibitor (INI)-based combinations was too low to draw any conclusions.

#### KEYWORDS

adverse pregnancy outcomes, ANRS, antiretroviral drugs, HIV, pharmacovigilance

## 1 | INTRODUCTION

More than 38 million people lived with HIV infection in 2018, including 1.3 million pregnant women.<sup>1</sup> In 2016, the World Health Organization (WHO) recommended an efavirenz (EFV 600 mg)-based regimen, a non-nucleoside-reverse-transcriptase-inhibitor (NNRTI), as the preferred first-line treatment.<sup>2</sup> A dolutegravir (DTG) or efavirenz (EFV 400 mg)-based regimen was recommended as an alternative option because of limited efficacy and safety data in pregnancy.<sup>2</sup> Antiretroviral drugs induce an HIV viral suppression, leading also to reduction of the mother-to-child transmission (MTCT) of HIV. Consequently, MTCT has been reduced to less than 1%, especially in high-income countries.<sup>1,2</sup> In 2018, 1.07 million pregnant women (82%) had received antiretroviral drugs for their own health and for preventing MTCT worldwide.<sup>1</sup> Maternal HIV in antiretroviral drug-naïve women leads on its own to significantly increased risk of adverse pregnancy outcomes, like prematurity, low birth weight or stillbirth reported during the pre-antiretroviral therapy (ART) era.<sup>3</sup> Despite benefit effects of antiretroviral drugs on women's health and MTCT, the use of these drugs raises additional concerns about their potential effects on the fetus. Some studies have reported an increased risk of adverse pregnancy outcomes in case of prenatal exposure to antiretroviral drugs. These results depended on the class of antiretroviral drugs used.<sup>4–9</sup> Conflicting results were observed regarding the effects of the combination of protease inhibitors (PI) on the risk of prematurity.<sup>7,10,11</sup> In 2018, the WHO has reported an increased number of neural tube defects related to preconceptional exposure to dolutegravir, an integrase inhibitor drug.<sup>12–14</sup> Between 2018 and 2019, the number of women exposed to dolutegravir before conception increased, while only one additional case of neural tube defect was identified. As a result, the prevalence of neural tube defect observed in the Tsepamo study decreased from 0.9% (4/426) to 0.3%

### What is already known about this subject

- Pregnant women who are HIV-positive receive antiretroviral drugs for their own health and prevention of mother-to-child-transmission.
- Risks of adverse pregnancy outcomes depend on the antiretroviral drugs used.
- Since 2019, the World Health Organization (WHO) recommends combinations based on dolutegravir (integrase inhibitor) in all populations including pregnant women, but non-nucleoside-reverse-transcriptase-inhibitor (NNRTI) and protease inhibitor-based combinations are still used.

### What this study adds

- This study provides reassuring pharmacovigilance data.
- Adverse pregnancy outcomes of all antiretroviral classes were evaluated relative to NNRTI combinations.
- No significantly higher risk was identified between most of the reported adverse pregnancy outcomes and exposure to antiretroviral drugs compared to NNRTI combinations, except for low birth weight in the case of exposure to NRTI combinations.

(5/1683).<sup>15</sup> Recent data are available at <https://i-base.info/htb/38422>. In 2018, the WHO recommended a DTG-based regimen as the preferred first-line treatment for people living with HIV due to a



more effective reduction of HIV viral load but with a note of caution during the preconception period among women and adolescent girls of childbearing potential.<sup>16</sup> In low- and middle-income countries, tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/lamivudine (3TC)/DTG has been widely used since this transition. The neural tube defect signal prompted the conduct of pharmacovigilance studies investigating in more detail the effect of antiretroviral drugs on the occurrence of rare adverse events during pregnancy. Since 2019, the note of caution was removed and 2019 WHO guidelines recommend the use of DTG in all populations.

Conducting research studies among pregnant women is complex. Pregnant women are considered as a vulnerable population. This restricts the inclusion of this population in phase 3 clinical trials or the maintenance of women who became pregnant in the clinical trials. Also, safety data are less reported than efficacy data in the vigilance of trials. In general, pharmacovigilance data are underreported (data from the vigilance of trials or from post-marketing authorisation notifications).

The French National Research Agency on HIV and hepatitis (ANRS) has been promoting public HIV and viral hepatitis research studies worldwide since 1988 (<https://www.anrs.fr/fr>). A pharmacovigilance system has been established, aiming to routinely notify all adverse events occurring in the conduct of interventional and observational clinical research studies involving people living with HIV. The occurrence of pregnancy and its related pregnancy outcomes are part of the pharmacovigilance indicators of this system, aiming to improve safety information for drugs used during pregnancy. This platform therefore provided a unique opportunity to measure and compare the frequency of adverse pregnancy outcomes occurring in women living with HIV and becoming pregnant while on antiretroviral combination and included in these research studies.

We assessed the association between antiretroviral drug exposure during pregnancy and adverse pregnancy outcomes, focusing on dolutegravir-based combinations, from the ANRS pharmacovigilance database implemented to monitor all the ANRS-funded HIV research worldwide.

## 2 | METHODS

### 2.1 | Study type

An exhaustive case report series was performed using the ANRS pharmacovigilance database, which provides routine notification of all adverse events including pregnancy for all the ANRS-promoted HIV research worldwide, from 1 January 2004 to 30 April 2019.

For each HIV clinical study conducted (either cohort or clinical trial) using antiretroviral drugs, individual data were routinely notified by the ANRS pharmacovigilance department for each pregnancy occurring during the study: maternal age, date of beginning and end of pregnancy, antiretroviral combinations received with the start and end dates, the period of initiation of the antiretroviral combinations regarding the conception period and the related pregnancy outcomes.

These data were checked and entered into the pharmacovigilance database by doctors or pharmacists. Moreover, the database completeness check and quality control were carried out throughout this study: first, patient files were reviewed and when data were incomplete or inconsistent, the principal investigators or study project managers were requested to complete and verify the quality and reliability of the data.

### 2.2 | Study selection

All the HIV clinical trials or cohort studies sponsored by the ANRS have been included, comparative or not, multicentric, national or international, ongoing or completed, and conducted between 2004 and 30 April 2019, in this exhaustive review of cases. This period reflects the widespread use of antiretroviral drugs worldwide, and the implementation of the pharmacovigilance procedure held routinely from 2004 by the ANRS agency. All the ANRS studies included were individually approved by ethics committees and informed consent was given by the subjects. No additional ethics approval was required for this study, but the ANRS pharmacovigilance database was declared to the French CNIL (National IT and Freedom Commission) to allow its use.

### 2.3 | Population

For each study included, all the pregnant women at baseline or becoming pregnant during the study follow-up, aged over 18 years of age because of the inclusion criteria in the ANRS protocols, were eligible regardless of their prenatal exposure to antiretroviral drugs. Pregnancies ongoing at 30 April 2019 have been removed.

### 2.4 | Exposure to antiretroviral drugs and outcome definitions

Pregnant women were considered as exposed to antiretroviral drugs if they started or continued these drugs before conception or during pregnancy. Five antiretroviral drug classes have been identified: combinations based on nucleoside reverse transcriptase inhibitor exclusively (NRTIs only), those based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI only or NRTIs + NNRTI), those based on protease inhibitor (PI only or NRTIs + PI), those based on integrase inhibitor (INI only or NRTIs + INI) and "other" combinations based on other antiretroviral drug classes. Each antiretroviral combination included monotherapy, dual therapy and triple therapy. The exposure period was categorized into a preconception period, early pregnancy period (first trimester: 3–15 weeks of gestation) and late pregnancy period (second and third trimester: 16–28 and 29–41 weeks of gestation, respectively). Weeks of gestation have been estimated from the last menstrual period date. Antiretroviral drugs given only during the delivery period were not considered as an exposure during pregnancy.

Adverse pregnancy outcomes were documented as follows: induced abortion (<14 weeks of gestation),<sup>17</sup> spontaneous abortion (<22 weeks of gestation),<sup>18</sup> ectopic pregnancy (egg implantation outside the uterine cavity),<sup>19</sup> early and late stillbirth (fetus born with no sign of life between 20 and 27 weeks of gestation included,<sup>20</sup> and beyond 28 weeks of gestation respectively),<sup>21</sup> global preterm birth (<37 weeks of gestation), very preterm birth (<32 weeks of gestation),<sup>22</sup> global low birth weight (<2500 g), very low birth weight (<1500 g)<sup>23</sup> and congenital abnormalities (any alteration in embryonic development).<sup>24</sup> Identification of congenital abnormalities was defined using the EUROCAT classification.<sup>25</sup> A favourable pregnancy outcome was defined as a live birth without any apparent congenital abnormality, prematurity or low birth weight.

## 2.5 | Variables

For each ANRS-funded study selected, we collected descriptive aggregated data, such as study name, location, period, design and type (conducted especially in pregnant women or not); inclusion and exclusion criteria; number of declared pregnancies, number of included women and antiretroviral drugs used. Individual data of each reported pregnancy were also collected for each separate study, comprising maternal age, last menstrual period date, date of delivery and pregnancy outcomes. Antiretroviral exposure data included the names of antiretroviral drugs and dates of initiation and end if stopped.

All the pregnancy data extracted from each study selected were merged with those notified in the ANRS pharmacovigilance database.

Study location was categorised as high-income countries (HIC) and low-to-middle-income countries (LMIC), respectively defined by the World Bank as countries with a gross national income per capita exceeding \$12 696, or between \$1045 or less and \$12 695.<sup>26</sup>

## 2.6 | Statistical analysis

We described studies and their populations, as well as the pregnancies notified according to the time of exposure during pregnancy and the class of antiretroviral drugs used. A pooled analysis of all studies documenting pregnancy outcomes was performed to investigate associations between prenatal exposure to antiretroviral combinations and each pregnancy outcome. To guarantee the statistical independence of data analyses, only the first child data were analysed in cases of multiple pregnancy. When more than one pregnancy occurred consecutively in a single woman, each pregnancy outcome was considered as an independent event in the analysis, because the maternal characteristics, including the antiretroviral combination, could have evolved over time. When more than one adverse event was reported for the same pregnancy, each pregnancy outcome was taken into account in models conducted separately for each adverse pregnancy outcome.

Each pregnancy in each study brought the same weight in the statistical analyses.

Univariate analyses were performed on intent-to-treat to test the variable of interest (first antiretroviral combination prescribed at the time of inclusion of pregnant women) and determine adjustment variables (maternal age, study location or type, timing of antiretroviral combination initiation regarding the period of conception and switch) using Student's *t*-test or non-parametric test for quantitative criteria and chi-square test or Fisher test for qualitative criteria. Bonferroni correction using  $P = .01$  was applied for univariate analyses. Only variables associated with a  $P$ -value of  $\leq 0.20$  were included in each adjusted analysis.

A mixed effect logistic regression was performed to assess the odds ratio (OR) and their 95% confidence intervals for each pregnancy outcome separately (if its occurrence exceeded 50 cases overall to guarantee a sufficient statistical power) compared to the outcome observed when exposed to NNRTI-based antiretroviral combinations as the reference. All NNRTI-based combinations were pooled as the reference group, including efavirenz, nevirapine and rilpivirine-based combinations. We choose this latter group as the most appropriate and pragmatic reference group to inform clinical guidelines, in the context of assessing the drug effect on pregnancy outcomes while all pregnant women should be at least initiated on ART, and consequently the NNRTI-based regimen was used as a comparator as it was the first-line recommended and more frequently prescribed regimen. We have also described the pregnancy outcomes in ART-naïve women but the explanatory models were only conducted among pregnant women exposed to any antiretroviral combinations using NNRTI as the comparator. A random effect was applied on study number. Models have been adjusted on maternal age, study location and type for the prematurity model; on maternal age, study location and type, and switch for the low birth weight model; and on maternal age, study location and type and initiation period of antiretroviral drugs during pregnancy for the spontaneous abortion model. The timing of antiretroviral combination initiation was distinguished before or during pregnancy, the preconception period being chosen as the reference. Switch was defined as any change of antiretroviral combination during pregnancy, coded as a binary variable. We searched between-study heterogeneity using  $I^2$  statistic with a  $P$ -value of 0.10.

Finally, four sensitivity analyses were performed. Firstly, missing data related to pregnancy outcomes were imputed as a favourable pregnancy outcome, considering that an unfavourable event must have been systematically reported to the pharmacovigilance database. Secondly, we redefined the prematurity risk using the gestational age at birth. Thirdly, to consider correlation between low birth weight and prematurity risks, we created a combined outcome "Prematurity or low birth weight". Then, we excluded the data obtained from the cohort studies, representing a less robust study design. For logistic regressions and sensitivity analyses, we defined the statistical significance at an alpha level of 0.05. Statistical analyses were performed using STATA v14.2 (Stata Corp., College Station, TX).



### 3 | RESULTS

From January 2004 to April 2019, we have identified 1148 pregnancies reported from 65 studies sponsored by the ANRS (Table 1). After selection, 34 studies were included, including 32 clinical trials and two cohort studies. Two clinical trial studies were still ongoing at the time of analysis (Figure 1). The majority of pregnancies arose from studies conducted in LMIC countries ( $n = 732$ , 79.7%). Three studies have been conducted, especially among pregnant women representing 24.2% of pregnancies. Among the studies selected, 924 pregnancies were identified among 26 354 included women and were exposed to antiretroviral drugs around the time of their pregnancy (Figure 1). Six pregnancies were still ongoing in April 2019 and were excluded, with 918 pregnancies remaining in the study. Among those, 72 (7.8%) had at least two pregnancies. Median maternal age was 31 years [IQR: 27–35]. Regarding the initiation period of their antiretroviral combinations, 56.5% of women started before conception, 8.9% during the first trimester of pregnancy, 21.4% during the second or third trimester of pregnancy and 13.2% were not exposed to any antiretroviral. The main antiretroviral combinations used were PI combinations (48.7%) and NNRTI combinations (41.7%) (Table 2). Last, INI combinations were found for 5.0% of pregnancies, among which 18 pregnancies were exposed to dolutegravir before conception (Table 2).

#### 3.1 | Pregnancy outcomes

Pregnancy outcomes were documented for 88.0% of the 918 pregnancies with 920 delivery outcomes, 916 singletons and two twin-birth outcomes. For the analyses, 918 pregnancy outcomes were selected (732 [79.7%] arose from LMIC and 186 [20.3%] from HIC). The low prevalence rate defined for the adverse pregnancy outcomes among all pregnancies notified were computed as follows: 7.6% (5.9%–9.3%) for induced abortions, 8.7% (6.9%–10.5%) for spontaneous abortions, 1.0% (0.3%–1.6%) for ectopic pregnancies (all observed in LMIC countries), 2.7% (1.7%–3.8%) for late stillbirths (all observed in LMIC countries) and 68.0% (65.0%–71.0%) for live births. Among live births, we reported 14.4% (11.7%–17.2%) of low birth weight, 13.1% (10.5%–15.8%) of prematurity and 1.2% (0.5%–1.9%) of congenital abnormalities (all observed in HIC countries) (Table 3). After excluding the nine ectopic pregnancies, the 70 induced abortions for which we cannot reliably attribute their occurrence to the use of antiretroviral combinations and the six pregnancies ongoing at the time of analysis, 839 (73%) pregnancies remained in the study sample.

Adverse pregnancy outcomes occurred in more than 50 cases overall for only three outcomes, allowing us to conduct a logistic regression analysis.

Of the 121 pregnancies not exposed to any antiretroviral drug mainly from 2007–2012, we reported 11 spontaneous abortions (9.1%), 10 induced abortions (8.3%), one stillbirth (0.8%), and among their live-birth outcomes, 84 favourable outcomes (69.4%), 12 low birth weight (9.9%) and 6 preterm births (5.0%). Missing data on pregnancy outcomes were reported for 10.7% of cases.

#### 3.2 | Spontaneous abortions

Spontaneous abortions were reported for 80/839 (9.5%) pregnancies (Table 4). Spontaneous abortion risk was not significantly associated with exposure to any of the antiretroviral combinations compared to NNRTI combinations ( $n = 33$  [11%]) (Table 4): NRTI combination ( $n = 5$  [31%], ORa 3.43 [0.96–12.09]), PI combination ( $n = 27$  [7%], ORa 0.79 [0.38–1.65]), INI combination ( $n = 2$  [6%], ORa 0.75 [0.13–4.39]) or other combinations ( $n = 2$  [11%], ORa 1.56 [0.20–12.37]). Compared to results observed in the main analysis, we found similar results for the sensitivity analysis excluding cohort data, but not for the one imputing missing pregnancy outcome data to favourable outcome, for which we found a significant association between NRTI combinations ( $n = 5$  [31%], ORa 3.98 [1.15–13.77]) and spontaneous abortion, compared to NNRTI combination ( $n = 33$  [11%]) (Table 5).

#### 3.3 | Prematurity

Gestational age data were available for 646/839 (77.0%) pregnancies. Median gestational age was 39 (IQR: 37–40). Global prematurity, between 22 and 36 weeks of gestation, was reported for 82/839 (9.8%) pregnancies (Table 4). Prematurity risk was not significantly associated with exposure to NRTI combination ( $n = 3$  [19%], ORa 2.50 [0.57–11.05]) or PI combination ( $n = 41$  [11%], ORa 0.81 [0.46–1.43]) or INI combination ( $n = 2$  [6%], ORa 0.72 [0.08–6.20]) compared to NNRTI combinations ( $n = 30$  [10%]) (Table 4). Compared to results observed in the main analysis, we found similar results for the sensitivity analysis (Table 5). Sensitivity analysis based on gestational age at birth was not performed due to identification of only 29 preterm births.

#### 3.4 | Low birth weight

Birth weight was documented for 585/839 (69.7%) pregnancies. Median birth weight was 3000 g (IQR: 2600–3299). Global birth weight, under 2500 g, was observed for 90/839 (10.7%) pregnancies (Table 4). Low birth weight risk was not significantly associated with exposure to PI combination ( $n = 44$  [12%], ORa 1.11 [0.59–2.09]) or INI combination ( $n = 2$  [6%], ORa 1.42 [0.14–14.13]) or other combinations ( $n = 3$  [17%], ORa 2.91 [0.44–19.20]) compared to NNRTI combinations ( $n = 25$  [9%]), except for exposure to exclusive NRTI combinations with an increased risk multiplied by 6.05 ( $n = 4$  [25%]; ORa 6.05 [1.25–29.16]) (Table 4). Pregnancies profile did not differ from those that did not result in low birth weight in terms of use of antiretroviral drugs (zidovudine, tenofovir, lamivudine, emtricitabine, abacavir); pregnancies periods; study location, design and type. Compared to results observed in the main analysis, we found similar results for the sensitivity analysis, except for NRTI combination where no significant association was found for the sensitivity analysis, imputing missing pregnancy outcome data to favourable outcome and the one computing prematurity and low birth weight data (Table 5).

TABLE 1 Summary characteristics of the 34 selected studies included and description of the studies' populations

Sponsor study number	Study location and period	Study design	Study population	Number of pregnancies among number of included women (n)	Maternal age (years)	First antiretroviral combinations exposure (n)	Adverse pregnancy outcomes (n)
ANRS 130 Apollo (NCT00302822)	France, 2005–2008	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adults with HIV-1 infection;</li> <li>•Naïve to antiretroviral therapy;</li> <li>•CD4 &lt; 100/mm<sup>3</sup> or &lt;200/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>	3/43	Median 25 [24–35]	PI (3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Abortion induced (2)</li> <li>•Abortion spontaneous (1)</li> </ul>
ANRS 129 Bkvr (NCT00115609)	France, 2006–2009	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adults with HIV-1 infection;</li> <li>•Naïve to antiretroviral therapy;</li> <li>•Indication for multiple antiretroviral therapy if CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>	1/20	25	NRTI (1)	Abortion induced (1)
ANRS 136 Mono <sup>27</sup> (NCT00421551)	France, 2007–2011	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Non-pregnant adults with documented HIV-1 or 2 infection;</li> <li>•Receiving antiretroviral therapy for at least 18 months based on 2NRTI + IP or 2NRTI + NNRTI or 3NRTI;</li> <li>•CD4 &gt; 200/mm<sup>3</sup> for at least 6 months.</li> </ul>	2/55	35	PI (2)	No adverse pregnancy outcome (2)
ANRS 134 Cophar <sup>32B</sup> (NCT00528060)	France, 2008–2009	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adults with HIV-1 infection;</li> <li>•Naïve of HIV-1 treatment;</li> <li>•CD4 &gt; 100/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>	1/6	31	No exposure (1)	Abortion induced (1)
ANRS 140 Dream <sup>29</sup> (NCT00946595)	France, 2009–2012	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adults with confirmed HIV-1 infection;</li> <li>•Stable antiretroviral therapy for 6 months;</li> <li>•CD4 &gt; 200/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>	7/59	Median 32 [31–40]	NNRTI (6) PI (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No adverse pregnancy outcome (3)</li> <li>•Abortion induced (1)</li> <li>•Abortion spontaneous (2)</li> <li>•Low birth weight (1)</li> </ul>
ANRS 135 Primeva <sup>30</sup> (NCT00424814)	France, 2009–2015	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Any adult pregnant woman between 20 and 24 weeks of amenorrhoea with confirmed HIV-1 infection;</li> <li>•No history of PI therapy, except in the case of a previous pregnancy;</li> <li>•CD4 ≥ 350/mm<sup>3</sup> on all available measurements.</li> </ul>	105/105	Median 30 [25–35]	PI (105)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No adverse pregnancy outcome (89)</li> <li>•Preterm birth (9)</li> <li>•Low birth weight (8)</li> <li>•Congenital abnormalities (7)</li> </ul>

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Sponsor study number	Study location and period	Study design	Study population	Number of pregnancies among number of included women (n)	Maternal age (years)	First antiretroviral combinations exposure (n)	Adverse pregnancy outcomes (n)
ANRS Neat001/ANRS 143 <sup>31</sup> (NCT01066962)	Austria, Belgium, Denmark, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Netherlands, Poland, Portugal, Spain, Sweden, United Kingdom, 2010–2013	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Male or non-pregnant, non-lactating adults with confirmed HIV-1 infection;</li> <li>• No previous treatment with any antiretroviral drugs;</li> <li>• Indication to initiate ARV therapy if CD4 cell count <math>\leq</math> 500/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>	10/95	Median 31 [22–37]	PI (5) Other combinations (4) No exposure (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No adverse pregnancy outcome (4)</li> <li>• Abortion induced (3)</li> <li>• Abortion spontaneous (3)</li> </ul>
ANRS 147 Optiprim <sup>32</sup> (NCT01033760)	France, 2010–2014	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults with acute or recent primary HIV-1 infection within 10 weeks;</li> <li>• Primary symptomatic infection or CD4 &lt; 500/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>	1/7	25	PI (1)	Low birth weight (1)
ANRS CO 19 Coverté (NCT01269632)	France, 2010–2019	Cohort	<b>For HIV group:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\geq</math> 18 and &lt; 25 years;</li> <li>• With documented HIV-1 and/or HIV-2 before 13 years.</li> </ul> <b>For control group:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\geq</math> 18 and <math>\leq</math> 25 years;</li> <li>• With a negative serology for HIV infection.</li> </ul>	1/249	28	No exposure (1)	Missing data (1)
ANRS EP46 Novaa <sup>33</sup> (NCT01426243)	France, 2011–2014	Clinical trial	<b>For HIV positive subjects:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults under HAART for at least one year;</li> <li>• CD4 &gt; 350/mm<sup>3</sup> and a viral load &lt; 50 copies/mL for at least 6 months;</li> </ul> <b>For HIV negative subjects:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV and HCV negatives.</li> </ul>	1/26	30	No exposure (1)	No adverse pregnancy outcome (1)
ANRS HC27 Boceprevih <sup>34</sup> (NCT01335529)	France, 2011–2014	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults with HIV-1 infection;</li> <li>• Already treated since at least 3 months with a stable antiretroviral combination as TDF/FTC/ATV/r or TDF/FTC/RTG;</li> <li>• CD4 &gt; 200/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>	1/16	38	No exposure (1)	Abortion spontaneous (1)
ANRS 154 Lenakap <sup>35</sup> (NCT01282047)	France, 2011–2014	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Partners of men aged <math>\geq</math> 18 years and &lt; 75 years;</li> <li>• Documentation of HIV infection;</li> </ul>	1/12	30	PI (1)	Preterm birth and low birth weight (1)



TABLE 1 (Continued)

Sponsor study number	Study location and period	Study design	Study population	Number of pregnancies among number of included women (n)	Maternal age (years)	First antiretroviral combinations exposure (n)	Adverse pregnancy outcomes (n)
ANRS 146 Optimal <sup>36</sup> (NCT01348308)	France, 2011–2015	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment by ART combination for at least 12 months.</li> <li>• Adults non-pregnant with confirmed HIV-1 infection;</li> <li>• Naïve from any antiretroviral therapy;</li> <li>• CD4 T <math>\leq 200/\text{mm}^3</math> and/or previous AIDS defining at W2 or W4.</li> </ul>	4/62	Median 24 [22–29]	INI (2) PI (2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No adverse pregnancy outcome (2)</li> <li>• Preterm birth (1)</li> <li>• Missing data (1)</li> </ul>
ANRS 162 4D <sup>37</sup> (NCT02157311)	France, 2014–2016	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults non-pregnant with documented HIV-1 infections;</li> <li>• Patients who have received at least 4 months of exclusive antiretroviral triple therapy with 2 NRTI + 1PI/r or 1NNRTI;</li> <li>• CD4 lymphocytes <math>&gt;250/\text{mm}^3</math> for at least 6 months.</li> </ul>	1/18	25	PI (1)	Abortion induced (1)
ANRS 165 Darulight <sup>38</sup> (NCT02384967)	France, 2014–2016	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults non-pregnant with HIV-1 infection;</li> <li>• Receiving once-daily triple-combination based on 2NRTI + DRV/r for at least 6 months;</li> <li>• CD4 <math>\geq 300/\text{mm}^3</math> for at least 6 months.</li> </ul>	3/22	Median 25 [24–38]	PI (3)	No adverse pregnancy outcome (3)
ANRS 160 Ralfe (NCT02099474)	France, 2014–2017	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults pregnant women, between 30 and 37 weeks of amenorrhoea, with HIV-1 infection;</li> <li>• Receiving a therapeutic combination, stable for at least 15 days before inclusion.</li> </ul>	43/43	Missing data	INI (20) Other combinations (11) PI (9) NNRTI (2) NRTI (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No adverse pregnancy outcome (35)</li> <li>• Congenital abnormalities (4)</li> <li>• Low birth weight (4)</li> <li>• Preterm birth (2)</li> </ul>
ANRS 170 Quatuor (NCT03256422)	France, 2017–2021	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults non-pregnant with HIV-1 infection, or coinfection HIV-1/HIV-2;</li> <li>• Receiving current multiple antiretroviral therapy with 2NRTIs + PI or 2NRTIs + NNRTI or 2NRTIs + INI;</li> <li>• CD4 T cells <math>&gt;250/\text{mm}^3</math> at the screening visit.</li> </ul>	1/640	25	NNRTI (1)	Abortion induced (1)

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Sponsor study number	Study location and period	Study design	Study population	Number of pregnancies among number of included women (n)	Maternal age (years)	First antiretroviral combinations exposure (n)	Adverse pregnancy outcomes (n)
ANRS 12110 Stratall <sup>39</sup> (NCT00301561)	Cameroon, 2005–2008	Clinical trial	•Adults male or female with confirmed HIV-1 M infection.	29/324	Median 31 [24–33]	NNRTI (28) NRTI (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No adverse pregnancy outcome (1)</li> <li>•Abortion induced (3)</li> <li>•Abortion spontaneous (3)</li> <li>•Stillbirth (1)</li> <li>•Preterm birth (2)</li> <li>•Missing data (20)</li> </ul>
ANRS 12109 TemAA <sup>40</sup> (NCT00334256)	Ivory Coast, Cambodia, South Africa, 2006–2009	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adults pregnant women between 28 and 38 weeks of gestation, with confirmed HIV-1 or HIV-1 + 2 infection;</li> <li>•Naïve to all antiretroviral therapy and to antiretroviral prophylaxis for PMTCT during a previous pregnancy;</li> <li>•Indication for antiretroviral therapy in PMTCT: WHO's clinical stage 1, 2 and CD4 <math>\geq</math> 200/mm<sup>3</sup> or stage 3 and CD4 <math>\geq</math> 350/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>	74/74	Median 33 [29–35]	No exposure (74)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No adverse pregnancy outcome (60)</li> <li>•Low birth weight (10)</li> <li>•Preterm birth (4)</li> </ul>
ANRS 1295 Camelia <sup>41</sup> (NCT00226434)	Cambodia, 2006–2010	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adults non-pregnant with HIV (1 or 2) infection;</li> <li>•Naïve to ART;</li> <li>•CD4 cell count <math>\leq</math> 200 <math>\times</math> 10<sup>6</sup> cells/l within 14 days prior the study entry.</li> </ul>	22/236	Median 29 [28–31]	NNRTI (20) NRTI (2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No adverse pregnancy outcome (7)</li> <li>•Abortion spontaneous (6)</li> <li>•Abortion induced (1)</li> <li>•Low birth weight (3)</li> <li>•Preterm birth (4)</li> <li>•Stillbirth (1)</li> </ul>
ANRS 12146 Carinemo <sup>42</sup> (NCT00495326)	Mozambique, 2007–2011	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adults non-pregnant with HIV (1 or 2) infected;</li> <li>•CD4 cell count <math>&lt;</math> 250 cell/mm<sup>3</sup> in the 4 weeks following the TB diagnosis;</li> <li>•Naïve of HAART.</li> </ul>	21/239	Median 30 [26–33]	NNRTI (19) NRTI (2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No adverse pregnancy outcome (6)</li> <li>•Abortion induced (1)</li> <li>•Abortion spontaneous (8)</li> <li>•Low birth weight (2)</li> <li>•Preterm birth (3)</li> <li>•Stillbirth (1)</li> </ul>

TABLE 1 (Continued)

Sponsor study number	Study location and period	Study design	Study population	Number of pregnancies among number of included women (n)	Maternal age (years)	First antiretroviral combinations exposure (n)	Adverse pregnancy outcomes (n)
ANRS 12115 Dayana (NCT00573001)	Senegal, Cameroon, 2008–2011	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adults with documented HIV-1 infection;</li> <li>Naïve to any antiretroviral therapy;</li> <li>CD4 &gt; 50cells/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>	7/79	Median 32 [30–40]	NNRTI (6) NRTI (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>No adverse pregnancy outcome (2)</li> <li>Abortion spontaneous (1)</li> <li>Preterm birth (1)</li> <li>Missing data (3)</li> </ul>
ANRS 12136 Temprano <sup>43</sup> (NCT00495651)	Ivory Coast, 2008–2015	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>HIV-1 or HIV-1 + 2 infection;</li> <li>Age ≥18 years;</li> <li>CD4 between 350 and 600/mm<sup>3</sup> for patients enrolled before 2009;</li> <li>CD4 between 350 and 800/mm<sup>3</sup> for patients enrolled after 2009.</li> </ul>	264/1614	Median 30 [26–35]	PI (148) NNRTI (83) NRTI (7) No exposure (25) Missing data (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>No adverse pregnancy outcome (111)</li> <li>Abortion induced (22)</li> <li>Abortion spontaneous (31)</li> <li>Low birth weight (38)</li> <li>Preterm birth (31)</li> <li>Stillbirth (14)</li> <li>Missing data (17)</li> </ul>
ANRS 12169 2-Lady <sup>44</sup> (NCT00928187)	Burkina Faso, Cameroon, Senegal, 2009–2012	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adults non-pregnant with documented HIV-1 infection, whatever clinical stage and CD4 cell count;</li> <li>Patients failing first-line antiretroviral therapy based on 2NRTI + 1NNRTI.</li> </ul>	72/327	Median 33 [29–35]	PI (70) NNRTI (1) Missing data (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>No adverse pregnancy outcome (36)</li> <li>Abortion induced (4)</li> <li>Abortion spontaneous (10)</li> <li>Preterm birth (8)</li> <li>Low birth weight (7)</li> <li>Stillbirth (3)</li> <li>Ectopic pregnancy (2)</li> <li>Missing data (2)</li> </ul>
ANRS 12180 Reflate TB <sup>45</sup> (NCT00822315)	France, Brazil, 2009–2013	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adults non-pregnant with confirmed HIV1-infection;</li> <li>ART naïve patients.</li> </ul>	1/41	28	PI (1)	No adverse pregnancy outcome (1)
ANRS 12168 Dynamo <sup>46</sup> (NCT00658346)	Cameroon, 2010–2015	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adults with confirmed HIV-1 infection;</li> <li>Absence of any previous antiretroviral therapy, except for women who received NNRTI for PMTCT;</li> <li>CD4 &lt; 350/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>	6/84	Median 29 [24–32]	PI (6)	No adverse pregnancy outcome (6)
	South Africa, 2011–2016	Clinical trial		130/19707		NNRTI (111)	

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Sponsor study number	Study location and period	Study design	Study population	Number of pregnancies among number of included women (n)	Maternal age (years)	First antiretroviral combinations exposure (n)	Adverse pregnancy outcomes (n)
ANRS 12249 TasP <sup>17</sup> (NCT01509508)			<ul style="list-style-type: none"> <li>•Age ≥16 years and a member of a household in the designated cluster;</li> <li>•Patients already on ART.</li> </ul>		Median 29 [25–34]	PI (5) NRTI (1) No exposure (12) Missing data (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No adverse pregnancy outcome (65)</li> <li>•Preterm birth (9)</li> <li>•Abortion spontaneous (8)</li> <li>•low birth weight (8)</li> <li>•missing data (57)</li> </ul>
ANRS 12237 Fati (NCT01714414)	Ivory Coast, Tanzania, 2012–2014	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adults male or non-pregnant female, with HIV-1 positive;</li> <li>•Indication to start antiretroviral therapy;</li> <li>•ART naïve, including no history of antiretroviral medication during PMTCT or PEP;</li> <li>•CD4 ≥ 100 cells/μL.</li> </ul>	3/78	Median 36 [26–36]	NNRTI (3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No adverse pregnancy outcome (1)</li> <li>•Abortion induced (2)</li> </ul>
ANRS 12269 Thilao (NCT02025868)	Burkina Faso, Ivory Coast, Mali, Senegal, 2012–2015	Cohort	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adults with documented HIV-1 infection or coinfection HIV1 + 2, whatever clinical stage and number of CD4; •Patients who have received first-line antiretroviral therapy based on 2NRTI + 1NNRTI and who have received second-line antiretroviral therapy based on boosted PI for at least 6 months.</li> </ul>	8/139	Median 32 [29–37]	PI (3) Other combinations (3) No exposure (1) Missing data (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No adverse pregnancy outcome (5)</li> <li>•Abortion induced (1)</li> <li>•Abortion spontaneous (1)</li> <li>•Low birth weight (1)</li> </ul>
ANRS 12286 Mobidip <sup>4B</sup> (NCT01905059)	Burkina Faso, Cameroon, Senegal, 2013–2016	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adults non-pregnant with documented HIV-1 infection, whatever clinical stage and CD4 cell count;</li> <li>•Patients failing first-line antiretroviral therapy based on 2NRTI + 1NNRTI;</li> </ul>	22/194	Median 35 [32–36]	PI (22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No adverse pregnancy outcome (7)</li> <li>•Abortion spontaneous (6)</li> <li>•Ectopic pregnancy (4)</li> <li>•Preterm birth (3)</li> <li>•Low birth weight (2)</li> <li>•Stillbirth (1)</li> </ul>



TABLE 1 (Continued)

Sponsor study number	Study location and period	Study design	Study population	Number of pregnancies among number of included women (n)	Maternal age (years)	First antiretroviral combinations exposure (n)	Adverse pregnancy outcomes (n)
ANRS 12290 Statix (NCT02057796)	Ivory Coast, Cambodia, Uganda, Vietnam, 2014–2017	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Patients with second-line antiretroviral therapy for &lt;48 weeks;</li> <li>•No change in antiretroviral therapy in the last 3 months prior to enrolment;</li> <li>•CD4 ≥ 100cells/mL at last control (less than 6 months).</li> </ul>	17/438	Median 29 [22–33]	NNRTI (16) NRTI (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No adverse pregnancy outcome (7)</li> <li>•Abortion induced (1)</li> <li>•Abortion spontaneous (3)</li> <li>•Low birth weight (2)</li> <li>•Preterm birth (1)</li> <li>•Stillbirth (1)</li> <li>•Missing data (2)</li> </ul>
ANRS 12312 Precasa (NCT02624453)	Cameroon, 2015–2017	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adults with HIV 1 and 2 infected but naïve to ART;</li> <li>•CD4 &lt; 100 cells/mL.</li> </ul>	6/126	Median 29 [27–35]	NNRTI (5) No exposure (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Abortion induced (2)</li> <li>•Missing data (4)</li> </ul>
ANRS 12300 Reflate TB2 (NCT02273765)	Brazil, Ivory Coast, France, Mozambique, Vietnam, 2015–2019	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adults non-pregnant with confirmed HIV-1 infection;</li> <li>•ART naïve.</li> </ul>	6/460	Median 30 [23–34]	NNRTI (5) No exposure (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No adverse pregnancy outcome (3)</li> <li>•Abortion induced (1)</li> <li>•Abortion spontaneous (2)</li> </ul>
ANRS 12313 Namsal <sup>®</sup> (NCT02777229)	Cameroon, 2016–2020	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adults with HIV-1 infection;</li> <li>•Naïve to ARV naïve.</li> </ul>	52/616	Median 32 [26–36]	NNRTI (25) INI (18) No exposure (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No adverse pregnancy outcome (12)</li> <li>•Abortion induced (13)</li> <li>•Abortion spontaneous (4)</li> <li>•Preterm birth (4)</li> <li>•Ectopic pregnancy (3)</li> <li>•Stillbirth (3)</li> <li>•Low birth weight (2)</li> <li>•Missing data (3)</li> </ul>

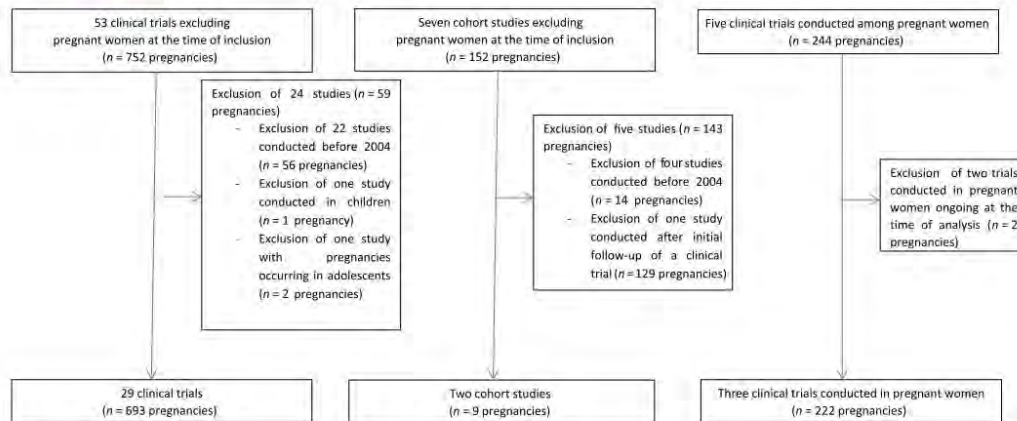


FIGURE 1 Flow chart of the selection process of the 34 studies included out of the 65 eligible ANRS HIV clinical research studies

### 3.5 | Pregnancies exposed to dolutegravir before conception

Pregnancies exposed to dolutegravir before conception were reported from one clinical trial conducted in adults living with HIV, in Cameroon since 2016 and ongoing at the time of analysis. In this study, women of childbearing potential had to use effective contraceptive methods. Few pregnancies exposed to dolutegravir were documented. Out of the 18 pregnancies exposed to this antiretroviral drug, four resulted in induced abortion, two in spontaneous abortion, two in ectopic pregnancy, two in stillbirth, one in low birth weight, and five in live birth categorized as favourable pregnancy outcome. Three pregnancy outcomes were not documented. Only two adverse pregnancy outcomes were statistically studied, for which no significant association was found in case of exposure to INI combinations compared to NNRTI combinations. Among women exposed to INI combinations, 45% were exposed to dolutegravir. No neural tube defects were reported in the 18 pregnancies exposed to dolutegravir around conception. Last, for all women exposed to dolutegravir before conception, the first antiretroviral line was changed by a second antiretroviral line based on efavirenz from the first trimester of pregnancy (Table 2).

## 4 | DISCUSSION

Our study provides a unique opportunity to review exhaustively the pregnancy outcomes observed in women living with HIV enrolled in clinical research studies assessing antiretroviral combinations issued from the ANRS pharmacovigilance database. First, we provided incidence rates of adverse birth outcomes after antiretroviral exposure in utero using two different denominators, including or excluding missing data of delivery outcomes. Second, investigating risks factors for

adverse pregnancy outcomes according to antiretroviral exposure, we did not observe any significant association between prenatal exposure to NRTI combination, PI combination, INI combination or other combinations and risks of spontaneous abortion, low birth weight and prematurity compared to NNRTI combination, except for the few live births exposed to exclusive NRTI combinations with an increased risk of low birth weight. We did not assess stillbirth and congenital abnormalities risks in case of exposure to different antiretroviral classes compared to NNRTI-based combinations, due to a weak statistical power.

Overall, we reported higher rates of adverse birth outcomes (pre-maturity, low birth weight, stillbirth and spontaneous abortion) compared to HIV-uninfected women, highlighting the own effect of maternal HIV infection already reported in a meta-analysis including studies conducted in HIC and LMIC countries during a similar period (1980–2014).<sup>3</sup> More specifically, we reported overall lower rates of prematurity, low birth weight and stillbirth and similar rates of spontaneous abortion of any treated pregnant women compared to those reported among antiretroviral-naïve women living with HIV,<sup>3</sup> highlighting the effect of both maternal HIV infection and antiretroviral exposure.

The majority of pregnancies in this study arose from trials conducted in LMIC countries (n = 732, 79.7%). In these countries, the rates of adverse pregnancy outcomes are higher than those in HIC countries. For example, in 2015 in African countries 43 deaths under 5 years of age per 1000 live births were reported,<sup>50</sup> while 8 deaths under 5 years of age per 1000 live births were reported in European countries.<sup>51</sup>

The rate of prematurity after NNRTI exposure was 10.3% [6.8–13.8] in our study and consistent with those documented in the literature. Indeed, prematurity rates reported after NNRTI exposure varied from 8.3% to 28.3% (observed in the Ivory Coast<sup>52</sup> and South America/African countries<sup>53,54</sup> respectively). Secondly, low birth weight

TABLE 2 Baseline characteristics of the 918 pregnancies that occurred in the 34 studies included

	Number of pregnancies (n = 918)	Percentage (%)
<b>Study location</b>		
High-income countries	186	20.3%
LMIC countries	732	79.7%
<b>Study type</b>		
Clinical trials excluding pregnancies	687	74.8%
Cohort studies excluding pregnancies	9	1.0%
Clinical trials conducted among pregnant women	222	24.2%
<b>Maternal age (years)</b>		
Median	31 [27–35]	NA
18–40 years	729	79.4%
>40 years	39	4.2%
Missing data	150	16.3%
<b>First antiretroviral combinations</b>		
Exclusive NRTI combinations (NRTI[s] only)	17	2.1%
NNRTI combinations (NNRTI only or NRTI[s] + NNRTI)	331	41.5%
<i>Efavirenz-based combination</i>	283	35.6%
<i>Nevirapine-based combination</i>	46	5.8%
<i>Rilpivirine-based combination</i>	2	0.3%
PI combinations (PI only or NRTI[s] + PI)	387	48.6%
<i>Lopinavir-based combination</i>	338	42.6%
<i>Darunavir-based combination</i>	44	5.5%
<i>Indinavir-based combination</i>	3	0.4%
<i>Nelfinavir-based combination</i>	1	0.1%
<i>Fosamprenavir-based combination</i>	1	0.1%
INI combinations (INI only or NRTI[s] + INI)	40	5.0%
<i>Dolutegravir-based combination</i>	18	2.3%
<i>Raltegravir-based combination</i>	17	2.1%
<i>Elvitegravir-based combination</i>	5	0.6%
Other combinations $\geq 3$ ARV(s)	19	2.4%
Missing data	3	0.3%
<b>Antiretroviral combinations initiation according to pregnancy period</b>		
Before conception	517	56.3%
First trimester	81	8.8%
Second/third trimester	196	21.4%
No exposition	121	13.2%
Missing data	3	0.3%
<b>Switch of antiretroviral combinations during pregnancy</b>		
<i>Antiretroviral combinations</i>		
T0 NRTI $\rightarrow$ T1 NNRTI	1	0.1%
T0 NRTI $\rightarrow$ T1 PI	3	0.3%
T0 NRTI $\rightarrow$ T1 INI	1	0.1%
T0 NNRTI $\rightarrow$ T1 PI	35	3.8%
T0 NNRTI $\rightarrow$ T1 NRTI	3	0.3%
T0 NNRTI $\rightarrow$ T2 PI	5	0.5%

(Continues)



TABLE 2 (Continued)

	Number of pregnancies (n = 918)	Percentage (%)
T0 PI → T1 NNRTI	2	0.2%
T0 PI → T2 INI	2	0.2%
T0 PI → T1 NRTI → T2 NNRTI	1	0.1%
T1 PI → T2 INI	2	0.2%
T0 INI → T1 NNRTI	20	2.2%
T0 INI → T1 PI	1	0.1%
<i>Other combinations ≥3 ARV(s)</i>		
T0 1PI → T2 NNRTI+INI	1	0.1%
T0 2NRTI + INI → T2 INI + PI	1	0.1%
T0 INI + PI → T2 2NRTI + PI	1	0.1%
T0 2NRTI + 1NNRTI + 1INI + 1PI → T2 1NRTI + 1NNRTI + 1INI + 1PI	1	0.1%
T0 2NRTI + PI → T2 INI + PI	1	0.1%
T0 INI + PI → T2 NRTI+INI	1	0.1%
T0 1PI → T2 INI + PI	1	0.1%
T1 1PI → T2 2NRTI + INI + PI	1	0.1%
Missing data	3	0.3%
<b>Exposure period</b>		
T0-T1-T2-T3	409	44.6%
T0-T1	106	11.5%
T0-T2-T3	2	0.2%
T1-T2-T3	60	6.5%
T1	21	2.3%
T2-T3	196	21.4%
No exposure	121	13.2%
Missing data	3	0.3%

ARV: antiretroviral drugs; INI: integrase inhibitor; LMIC: Low-to-middle-income country; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI: protease inhibitor.

T0: exposure before conception; T1: exposure during first trimester; T2: exposure during second trimester; T3: exposure during third trimester.

rates in the literature varied from 12.6% to 32.1% (observed in the Netherlands<sup>55</sup> and Tennessee, USA<sup>56</sup> respectively). We reported slightly lower rates of low birth weight (8.6% [5.4–11.8]) in our study, in which birth weight data were available for 70% of pregnancies, while these data were documented for almost all pregnancies in the literature. We explain this as being due to the fact that our study included studies conducted mainly among adults living with HIV, and not specifically pregnant women, contrary to the literature. Serious pregnancy outcomes (non-alive outcomes, congenital anomalies) are more likely to be systematically documented events, unlike birth weight data. The underestimation of low birth weight rate after NNRTI exposure may also be explained by differences in study design, study population and data collection quality. Lastly, only three studies have documented the risk of spontaneous abortion after NNRTI exposure. We reported consistent rates for spontaneous abortion compared to the only study conducted in South America and African

countries,<sup>53</sup> but higher compared to two other studies conducted in the Ivory Coast and the Republic of Congo.<sup>52,57</sup> These three studies of equal sample size were retrospective cohort studies conducted between 2003 and 2015, which evaluated exposure to efavirenz or nevirapine. Gestational age estimations were based on last menstrual date and ultrasound when available. Spontaneous abortion definition remains unclear and declared as termination of pregnancy before 20 or 24 weeks of amenorrhoea. In our study, we defined spontaneous abortion as termination of pregnancy before 22 weeks of amenorrhoea, using the French definition.<sup>18</sup> Particularly in LMIC countries, it is difficult to use a standardized and accurate definition of spontaneous abortion regarding the gestational age. Also, in some countries, induced abortion is illegal and can be declared wrongly as a spontaneous abortion. This could explain differences between spontaneous abortion rates after NNRTI exposure.

TABLE 3 Description of adverse pregnancy outcomes observed among the 918 pregnancies included

	Total number of pregnancies (n = 918)	Low estimated prevalence (n = 918) [95% CI]	High estimated prevalence (n = 808) [95% CI]
Declared pregnancies	918	100%	
Missing data on pregnancy outcomes	110	12.0%	
<b>Non-alive outcomes</b>	184	20.0% [17.4–22.6]	22.8% [19.9–25.7]
Spontaneous abortions	80	8.7% [6.9–10.5]	9.9% [7.8–12.0]
Induced abortions	70	7.6% [5.9–9.3]	8.7% [6.7–10.6]
Ectopic pregnancies	9	1.0% [0.3–1.6]	1.1% [0.4–1.8]
Stillbirth	25	2.7% [1.7–3.8]	3.1% [1.9–4.3]
<b>Live births</b>	624	68.0% [65.0–71.0]	77.2% [74.3–80.1]
<b>Live births without any adverse pregnancy outcomes</b>	473	75.8% [72.4–79.2]	75.8% [72.4–79.2]
<b>Congenital abnormalities</b>	11	1.2% [0.5–1.9]	1.4% [0.6–2.2]
Urogenital	3	0.3% [0.0–0.7]	0.4% [0.0–0.8]
Cardio-vascular	2	0.2% [0.0–0.5]	0.2% [0.0–0.6]
Members	2	0.2% [0.0–0.5]	0.2% [0.0–0.6]
Respiratory	1	0.1% [0.0–0.3]	0.1% [0.0–0.4]
Digestive	1	0.1% [0.0–0.3]	0.1% [0.0–0.4]
Muscular	1	0.1% [0.0–0.3]	0.1% [0.0–0.4]
Skin	1	0.1% [0.0–0.3]	0.1% [0.0–0.4]
Face and neck	1	0.1% [0.0–0.3]	0.1% [0.0–0.4]
<b>Low birth weight<sup>a</sup></b>	90	14.4% [11.7–17.2]	14.4% [11.7–17.2]
Low birth weight only	57	9.1% [6.9–11.4]	9.1% [6.9–11.4]
Low birth weight/prematurity	28	4.5% [2.9–6.1]	4.5% [2.9–6.1]
Very low birth weight only	2	0.3% [0.0–0.8]	0.3% [0.0–0.8]
Very low birth weight/very preterm birth	3	0.5% [0.0–1.0]	0.5% [0.0–1.0]
<b>Prematurity<sup>a</sup></b>	82	13.1% [10.5–15.8]	13.1% [10.5–15.8]
Prematurity only	37	5.9% [4.1–7.8]	5.9% [4.1–7.8]
Prematurity/low birth weight	28	4.5% [2.9–6.1]	4.5% [2.9–6.1]
Prematurity/congenital abnormalities	1	0.2% [0.0–0.5]	0.2% [0.0–0.5]
Very preterm birth only	13	2.1% [1.0–3.2]	2.1% [1.0–3.2]
Very preterm birth/very low birth weight	3	0.5% [0.0–1.0]	0.5% [0.0–1.0]

Low estimated prevalence: number of pregnancy outcomes out of the number of all declared pregnancies (n = 918); High estimated prevalence: number of pregnancy outcomes out of the number of all documented pregnancy outcomes (n = 808).

<sup>a</sup>See definition in methods section. For these two outcomes, results were presented for cases presenting only one or more than one event (e.g., one preterm baby presented also a congenital abnormality).

We used as denominator the total number of pregnancies (n = 918) for non-live births and congenital anomalies (that can also be diagnosed in non-live births). For adverse pregnancy outcomes documented only in live births (prematurity and low birth weight), we used the total number of live births as the denominator. We also used as denominator the total number of live births for live births without any adverse outcome.

NNRTI combinations were chosen as the reference group in our statistical analysis. The underestimation of low birth weight rate after NNRTI exposure may have led to biased significant associations found between low birth weight risk and exposure to NRTI combination. Indeed, our study reported an increased risk of low birth weight in new-born exposed to exclusive NRTI combination. This result must be interpreted with caution. Firstly, only eight women were exposed to these combinations, among which four live births resulted in low birth

weight. Consequently, the risk was overestimated within this antiretroviral combination and the size of confidence interval was very wide [1.25–29.16]. Secondly, description of the concerned pregnancies did not reveal particular profiles that could explain this association. Thirdly, the results are not robust and the outcomes from the two sensitivity analyses differed from those obtained in the main analysis (the first one imputing missing pregnancy outcome data as a favourable outcome and another computing prematurity and low birth

**TABLE 4** Crude and adjusted odds ratio (mixed effects logistic regression) of adverse pregnancy outcomes according to the intent to treat first maternal antiretroviral combinations exposure compared to an NNRTI exposure

	Total number of pregnancies (n = 839)	NNRTI-based combinations (n = 292)	NRTI-based combinations (n = 16)	PI-based combinations (n = 365)	INI-based combinations (n = 34)	Other combinations (n = 18)
<b>Spontaneous abortion</b>						
Number of events (n, %)	80 (9.5% [7.5–9.5])	33 (11.3% [7.7–14.9])	5 (31.3% [8.5–54.0])	27 (7.4% [4.7–10.1])	2 (5.9% [0–13.8])	2 (11.1% [0–25.6])
OR (95% CI)		1 [Ref]	3.39 [0.96–11.95]	0.69 [0.29–1.64]	0.75 [0.12–4.56]	1.02 [0.14–7.47]
ORa (95% CI)		1 [Ref]	3.43 [0.96–12.09]	0.79 [0.38–1.65]	0.75 [0.13–4.39]	1.56 [0.20–12.37]
<b>Low birth weight (&lt;2500 g)</b>						
Number of events (n, %)	90 (10.7% [8.6–12.8])	25 (8.6% [5.4–11.8])	4 (25% [3.8–46.2])	44 (12.1% [8.7–15.4])	2 (5.9% [0–13.8])	3 (16.7% [0–33.9])
OR (95% CI)		1 [Ref]	<b>4.62 [1.04–20.61]</b>	0.88 [0.48–1.62]	0.52 [0.10–2.65]	1.35 [0.32–5.71]
ORa (95% CI)		1 [Ref]	<b>6.05 [1.25–29.16]</b>	1.11 [0.59–2.09]	1.42 [0.14–14.13]	2.91 [0.44–19.20]
<b>Prematurity (&lt;37 weeks of gestation)</b>						
Number of events (n, %)	82 (9.8% [7.8–11.8])	30 (10.3% [6.8–13.8])	3 (18.8% [0–37.9])	41 (11.2% [8.0–14.5])	2 (5.9% [0–13.8])	0 (0%)
OR (95% CI)		1 [Ref]	2.13 [0.50–9.02]	0.65 [0.39–1.09]	0.34 [0.08–1.52]	-
ORa (95% CI)		1 [Ref]	2.50 [0.57–11.05]	0.81 [0.46–1.43]	0.72 [0.08–6.20]	-

INI: integrase inhibitor; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI: protease inhibitor. Crude and adjusted odds ratio (OR and ORa) on maternal age; study location, design and type; initiation period and switch to antiretroviral drugs during pregnancy are presented. Models have been adjusted on maternal age, study location and type for prematurity; on maternal age, study location and type, and switch for low birth weight; and last on maternal age, study location and type and initiation period of antiretroviral drugs during pregnancy for spontaneous abortion.



TABLE 5 Sensitivity analysis

Sensitivity analysis excluding data from cohort studies						
	Total number of pregnancies (n = 831)	NNRTI-based combinations (n = 292)	NRTI-based combinations (n = 16)	PI-based combinations (n = 362)	INI-based combinations (n = 34)	Other combinations (n = 16)
<b>Spontaneous abortion</b>						
Number of events (%)	79	33 (11%)	5 (31%)	26 (7%)	2 (6%)	2 (13%)
OR (95% CI)		1 [Ref]	3.41 [0.96-12.04]	0.66 [0.27-1.62]	0.81 [0.13-5.10]	1.66 [0.19-14.70]
ORa (95% CI)		1 [Ref]	3.42 [0.97-12.06]	0.76 [0.36-1.61]	0.76 [0.13-4.50]	3.23 [0.26-39.50]
<b>Low birth weight (&lt;2500 g)</b>						
Number of events (%)	89	25 (9%)	4 (25%)	44 (12%)	2 (6%)	2 (12%)
OR (95% CI)		1 [Ref]	<b>4.60 [1.03-20.49]</b>	0.89 [0.48-1.63]	0.50 [0.10-2.54]	0.96 [0.18-5.08]
ORa (95% CI)		1 [Ref]	<b>6.03 [1.25-29.05]</b>	1.11 [0.59-2.09]	1.39 [0.14-13.82]	2.23 [0.19-26.75]
<b>Prematurity (&lt;37 weeks of gestation)</b>						
Number of events (%)	82	30 (10%)	3 (19%)	41 (11%)	2 (6%)	0 (0%)
OR (95% CI)		1 [Ref]	2.13 [0.50-9.02]	0.66 [0.39-1.10]	0.34 [0.08-1.52]	-
ORa (95% CI)		1 [Ref]	2.50 [0.57-11.05]	0.82 [0.47-1.44]	0.72 [0.08-6.19]	-
Sensitivity analysis imputing missing data relating to pregnancy outcomes						
	Total number of pregnancies (n = 839)	NNRTI-based combinations (n = 292)	NRTI-based combinations (n = 16)	PI-based combinations (n = 365)	INI-based combinations (n = 34)	Other combinations (n = 18)
<b>Spontaneous abortion</b>						
Number of events (%)	80	33 (11%)	5 (31%)	27 (7%)	2 (6%)	2 (11%)
OR (95% CI)		1 [Ref]	<b>3.65 [1.06-12.55]</b>	0.80 [0.34-1.87]	0.71 [0.12-4.23]	1.28 [0.18-9.26]
ORa (95% CI)		1 [Ref]	<b>3.98 [1.15-13.77]</b>	1.00 [0.48-2.08]	0.66 [0.11-3.95]	2.57 [0.45-14.72]
<b>Low birth weight (&lt;2500 grs)</b>						
Number of events (%)	90	25 (9%)	4 (25%)	44 (12%)	2 (6%)	3 (17%)
OR (95% CI)		1 [Ref]	3.07 [0.90-10.51]	1.33 [0.74-2.37]	0.71 [0.15-3.39]	2.33 [0.58-9.37]
ORa (95% CI)		1 [Ref]	3.35 [0.96-11.70]	1.39 [0.72-2.69]	0.97 [0.11-8.52]	4.91 [0.80-30.20]
<b>Prematurity (&lt;37 weeks of gestation)</b>						
Number of events (%)	82	30 (10%)	3 (19%)	41 (11%)	2 (6%)	0 (0%)
OR (95% CI)		1 [Ref]	1.99 [0.53-7.52]	1.10 [0.65-1.85]	0.54 [0.12-2.39]	-
ORa (95% CI)		1 [Ref]	2.17 [0.58-8.13]	1.25 [0.73-2.14]	0.70 [0.09-5.60]	-
Sensitivity analysis creating a combined outcome "Prematurity and/or low birth weight"						
	Total number of pregnancies (n = 839)	NNRTI-based combinations (n = 292)	NRTI-based combinations (n = 16)	PI-based combinations (n = 365)	INI-based combinations (n = 34)	Other combinations (n = 18)
<b>Prematurity and/or low birth weight</b>						
Number of events (%)	141	48 (16%)	5 (31%)	66 (18%)	3 (9%)	3 (17%)
OR (95% CI)		1 [Ref]	3.08 [0.68-14.02]	<b>0.59 [0.35-0.99]</b>	0.33 [0.08-1.34]	0.58 [0.14-2.42]
ORa (95% CI)		1 [Ref]	3.98 [0.88-17.94]	0.84 [0.50-1.40]	0.52 [0.13-2.06]	1.08 [0.27-4.32]

INI: integrase inhibitor; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI: protease inhibitor. Crude and adjusted odds ratio (OR and ORa) on maternal age; study location, design and type; initiation period and switch of antiretroviral drugs during pregnancy are presented. Models have been adjusted on maternal age, study location and type for prematurity; on maternal age, study location and type, and switch for low birth weight; and last on maternal age, study location and type and initiation period of antiretroviral drugs during pregnancy for spontaneous abortion.

weight data). Lastly, the use of these exclusive NRTI combinations is currently rare and could reveal an indication bias, related either to a therapeutic failure of the first antiretroviral lines, or a tuberculosis event that induced drug interactions with antiretroviral drugs.<sup>58</sup> To our knowledge, no study has measured adverse pregnancy outcomes according to exclusive NRTI combinations.

Our estimation of prematurity after PI exposure reached 11.2% [8.0–14.5]. This was consistent with those reported in the literature, varying widely from 3.6% to 38.1% (observed in South Africa<sup>53,59</sup>). We did not find any significant association between prematurity and PI exposure compared to NNRTI exposure. We feel our results are robust enough as those obtained from the sensitivity analyses were consistent with those obtained in the main analysis. Secondly, our estimation of rates of low birth weight reached (12.1% [8.7–15.4]), which was closed to those reported elsewhere, varying from 12.3% to 27.9% (observed in the Netherlands<sup>55</sup> and United Kingdom<sup>60</sup> respectively). Again, we did not find any significant association between low birth weight and PI exposure compared to NNRTI exposure in our study, with consistent results in the sensitivity analyses. Despite the underestimation of low birth weight data, we feel that this is similar in PI and NNRTI exposed births and that this does not affect the validity of the association reported in our study. Lastly, the rates of spontaneous abortion reported in the literature varied from 2.5% to 3.2%<sup>10,60,61</sup> (observed in the United Kingdom and Antiretroviral Pregnancy Registry). We reported higher rates for spontaneous abortions (5.9% [0.0–13.8]) in our study but as noted previously, this result has to be interpreted with caution regarding the difference in our definition of spontaneous abortion. In addition, we did not report any significant association between spontaneous abortion and PI exposure compared to NNRTI exposure, with consistent results in the sensitivity analyses.

As the use of INI combinations is more recent in clinical practice than the use of NNRTI and PI combinations, few ANRS studies allowed us to evaluate the adverse pregnancy outcomes after INI exposure. Nonetheless, special attention was given to pregnancies exposed to dolutegravir. In 2018, the WHO warned of a possible increased risk of neural tube defects after preconceptional exposure to dolutegravir. This drug safety signal was reported in the Tsepamo study conducted in Botswana.<sup>52,63</sup> In our study, only 40 pregnant women were exposed to a first INI combination, among which 45% were especially exposed to dolutegravir. In addition, all the women exposed to dolutegravir before conception switched early in pregnancy to NNRTI combinations until the end of pregnancy. Data collected in our study did not report any neural tube defect for women exposed to combinations based on dolutegravir before conception. Due to the small sample size, we cannot conclude with certainty that there is no association between adverse pregnancy outcomes and exposure to dolutegravir. But these results can contribute data to the review conducted by the expert group to the WHO and other agencies.<sup>64</sup>

This study is based on the ANRS pharmacovigilance database, implemented by data from studies conducted in France and LMIC countries. These data are reported from phase 4 trials, for which the

ANRS is the sponsor. The creation of pharmacovigilance systems in the LMIC countries included in this study is heterogeneous and extends from 1992 to 2009. In the western Cape of South Africa, birth outcome registry has been established efficiently by Mehta and colleagues, but many other LMIC countries are struggling to establish this kind of registry and pharmacovigilance system.

Our study presents some limitations. Firstly, no standardized definitions were available for the different adverse pregnancy outcomes investigated. Most of them are based on heterogeneous gestational age estimation methods. These are usually based on last menstrual period date, which is declarative and subject to memory bias, and need to be confirmed by ultrasound.<sup>65</sup> In our study, gestational age estimations were mainly based on the last menstrual period date, which may have resulted in misclassification of adverse pregnancy outcomes. Also, in LMIC countries, there is lower engagement with antenatal care compared to HIC countries, with late pregnancy and not always ultrasound availability. The lower engagement in antenatal care may also result in higher rates of non-alive outcomes. Indeed, in our study, some non-alive outcomes were reported only in LMIC countries (like ectopic pregnancy or stillbirth). Secondly, no information on other concomitant medication was available in the data retrieval from the ANRS pharmacovigilance database. Some teratogenic or fetotoxic drugs (valproic acid, diethylstilbestrol, thalidomide, ibuprofen, etc.) can have an impact on the occurrence of adverse pregnancy outcomes,<sup>66</sup> especially congenital abnormalities. Also, congenital abnormalities may have been underreported, as these were notified at birth or in the first days of life. Congenital abnormalities that could be diagnosed later in the child's development<sup>67,68</sup> were not reported because no follow-up was planned for any of the study protocols. Moreover, all the congenital abnormalities identified in this study were reported in two clinical trials specifically conducted in pregnant women in high-income countries. Diagnosis of congenital abnormalities is highly dependent on observational conditions of each study location. The favourable pregnancy outcomes appeared to have also been underestimated. Indeed, when running the data completion procedure for pregnancy outcome in each study, we noticed that most of the missing data were favourable pregnancy outcomes. This finding is supported by our sensitivity analysis choice with imputation of missing data relating to pregnancy outcomes to favourable outcomes. Lastly, no logistic regression models could be conducted to investigate the association between antiretroviral exposure and congenital abnormalities or stillbirth risks because their occurrences did not exceed 50 cases.

Our study also has strengths. About 13% of pregnant women were not exposed to any antiretroviral combination in our study as several studies were conducted early before antiretroviral access in 2004, or at the time when WHO guidelines recommended the initiation of antiretroviral combinations conditionally to the HIV clinical stage or CD4 count level.<sup>69</sup> Working on data collected using the routine ANRS pharmacovigilance harmonized process is a major advantage in our study: indeed, all adverse event data were collected actively and exhaustively in a standardized manner for all the national and international clinical research studies funded by the ANRS. All the



antiretroviral combinations and exposure periods were notified. Moreover, our rigorous data management has allowed us to achieve most of the missing data related to pregnancy outcomes and pregnancy dates to improve data reliability and quality.

## 5 | CONCLUSION

In our study, we did not observe adverse pregnancy outcomes related with exposure to different antiretroviral classes using NNRTI-based combinations as the reference group, except for NRTI exposure. Exposure to NRTI combinations seems to be associated with an increased risk of low birth weight, but this result should be interpreted with caution considering the small size group and the potential indication bias associated with the use of exclusive NRTI combinations not usually recommended. Although our study was not statistically powered for that purpose, we conclude that our results are mainly based on PI and NNRTI-containing combinations and are overall reassuring on the risk of adverse pregnancy outcomes using any of these antiretroviral combinations during pregnancy. In this study, the number of INI-based combinations were too low to draw any conclusions. But our study provides useful pharmacovigilance data that are particularly needed to better inform the risk-benefit expert analysis conducted in the context of enhancing the use of antiretroviral combinations in pregnant women, in agreement with the IMPAACT-WHO initiative.

It remains crucial to document pregnancy outcomes to optimize maternal antiretroviral therapy, particularly in sub-Saharan Africa, where both maternal HIV and rates of adverse perinatal outcomes are prevalent. However, this is also complex to assess in a context where pregnant women are usually excluded from the clinical trials, bringing inequities with higher risks finally taken for pregnant women when receiving antiretroviral treatment when drugs are approved. We strongly feel that data issued from pharmacovigilance systems with active procedures such as in this study are contributing to fill in these gaps. Such approaches should be further considered and reinforced globally to enhance and accelerate the study of new drugs suitable for pregnant women living with HIV.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We gratefully acknowledge principal investigators and study chairs for data sharing, and their contribution to achieve quality checking of data reported in the pharmacovigilance ANRS database, and the French ANRS for their funding. Laura Saint-Lary had a doctoral scholarship funded by the ANRS (ANRS n° 12433 B112 AAP 2020-1). We warmly thank Françoise Renaud from WHO for her helpful comments on the first draft. All investigators and study chairs of the selected studies are presented below:

**ANRS 130 Apollo** (Veronique Joly, Hopital Bichat Claude Bernard, Paris, France, Geneviève Chêne, INSERM U897, Bordeaux, France).

**ANRS 129 Bkvr** (Olivier Lortholary, Hopital Necker-Enfants maladies, Paris, Geneviève Chêne, INSERM U897, Bordeaux).

**ANRS 136 Monoï** (Christine Katlama, AP-HP hopital Pitié Salpêtrière, Paris, Philippe Flandre, Inserm Université Pierre et Marie Curie-Paris 6 UMR S720, Paris).

**ANRS 134 Cophar 3** (Cécile Goujard, AP-HP Kremlin-Bicetre, France, France Mentre, AP-HP Bichat, Inserm U738, Université Paris Diderot-Paris 7, France).

**ANRS 140 Dream** (Jean-Luc Meynard Hôpital Saint-Antoine, Paris).

**ANRS 135 Primeva** (Roland Tubiana, AP-HP Hopital Pitié Salpêtrière, France, Josiane Warszawski, INSERM - INED Unité U822, Paris).

**ANRS Neat001/ANRS 143** (François Raffi, Nantes University Hospital, France).

**ANRS 147 Optimprim** (Antoine Cheret, Tourcoing Hospital, France, Caroline Lascoux-Combe, Saint Louis Hospital, Paris, Laurence Meyer, INSERM U1018, Université Paris-Sud, l'Université Versailles Saint Quentin, France, Bruno HOEN, Saint Jacques Hospital, CHU Besançon, France, Isabelle RAVAUX, Conception Hospital, Marseille, France).

**ANRS CO 19 Coverte** (Hugues Aumaitre, CH PERPIGNAN, France, Eric Froguel, Hopital de Lagny, France).

**ANRS EP46 Novaa** (Nathalie COLIN de VERDIERE, Maladies Infectieuses St Louis Paris, France, Sophie MATHERON, Maladies Infectieuses et Tropicales Bichat Paris, France).

**ANRS HC27 Boceprevih** (Isabelle Poizot-Martin, Marseille University Hospital, France, Eric Bellissant, Rennes University Hospital, France).

**ANRS 154 Lenakap** (Valerie Martinez, APHP, Hopital Beclere, Clamart, France, Dominique Costagliola, U943 INSERM and Université Pierre et Marie Curie, France).

**ANRS 146 Optimal** (Jean-Daniel Lelievre, APHP, Hopital Henri Mondor, Creteil, France, Yves Levy, APHP, Hopital Henri Mondor, Creteil, France).

**ANRS 162 4D** (Christian Peronne, Hôpital Raymond Poincaré, France, Jean-Claude Melchior, Hôpital Raymond Poincaré, France).

**ANRS 165 Darulight** (Jean-Michel Molina, Service de maladies infectieuses et tropicales Hôpital Saint-Louis, Paris, France, Sébastien Gallien, Service de maladies infectieuses et tropicales Hôpital Saint-Louis, Paris, France).

**ANRS 160 Ralfe** (Jade Ghosn, CHU Hôtel Dieu, Paris, France, Josiane Warszawski, INSERM - INED Unité U822, Paris).

**ANRS 170 Quatuor** (Pierre De Truchis, Hôpital Raymond Poincaré, France).

**ANRS 12110 Stratall** (Christian Laurent, Institut de Recherche pour le Developpement, France, Eric Delaporte, Institut de Recherche pour le Developpement, France).

**ANRS 12109 TemAA** (François Dabis, INSERM unit 897, ISPED, Université Bordeaux INI, France, Didier K Ekouevi, Programme PACCI, Abidjan, Ivory Cost).

**ANRS 1295 Camelia** (François-Xavier Blanc, Bicêtre University Hospital, France, Thim Sok, Cambodian Health Committee, Phnom Penh, Cambodia).

**ANRS 12146 Carinemo** (Maryline Bonnet, Epicentre, Paris, France, Nilesh Bhatt, Ministry of Health, Instituto Nacional de Saude, Mozambique).

**ANRS 12115 Dayana** (Landman Roland, Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon, Paris, France, Sow Papa Salif, Hopital de Fann, Dakar, Senegal).

**ANRS 12136 Temprano** (Xavier Anglaret, INSERM unit 897, ISPED, Université Bordeaux INI, France, Serge Eholié, CHU de Treichville, Abidjan, Ivory Cost).

**ANRS 12169 2-Lady** (Sinata Koulla Shiro, Infectious diseases department, Central Hospital, Yaounde, Cameroon, Papa Salif Sow, Infectious Diseases Department, Fann Hospital, Dakar, Senegal).

**ANRS 12180 Reflate TB** (Beatriz Grinsztejn, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil, Jean-Michel Molina, Hôpital Saint-Louis, Paris, France).

**ANRS 12168 Dynamo** (Jean-Christophe Plantier, CHU de ROUEN Laboratoire de Virologie, hôpital C Nicolle, France, Charles Kouanfack, Hôpital Central de Yaoundé, Cameroun).

**ANRS 12249 TasP** (François Dabis, INSERM unit 897, ISPED, Université Bordeaux INI, France, Marie-Louise Newell, University of Southampton, United Kingdom).

**ANRS 12237 Fatí** (Michael Hoelscher, Department for Infectious Diseases and Tropical Medicine, Klinikum of the University of Munich, Germany).

**ANRS 12269 Thilao** (Serge P. Eholie, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire, Roland Landman, Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France).

**ANRS 12286 Mobidip** (Koulla Shiro Sinata, University of Yaounde, Cameroon, Sawadogo Adrien, Hopital de Jour CHU Bobo Dioulasso, Burkina Faso).

**ANRS 12290 Statis** (François-Xavier Blanc, Université de Nantes, Institut du thorax, CHU Nantes, France, Kouao Médard Serge Domoua, Service de Pneumologie, CHU de Treichville, Abidjan, Ivory Cost).

**ANRS 12312 Precasa** (Olivier Lortholary, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Molecular Mycology Unit, Institut Pasteur of Paris, and Paris Descartes University, France, Elvis Temfack, Douala General Hospital, Douala, Cameroon and Paris Descartes University, France).

**ANRS 12300 Reflate TB2** (Beatriz Grinsztejn, Laboratory on Clinical research on DST/AIDS-IPEC FIOCRUZ Av Brasil, Brasil, Nathalie de Castro, AP-HP Hôpital Saint-Louis, France).

**ANRS 12313 Namsal** (Eric Delaporte, IRD, INSERM, University Montpellier Central Hospital, France, Charles Kouanfack, Hôpital Central de Yaoundé, Cameroun).

#### COMPETING INTERESTS

The authors declare no conflicts of interest.

#### CONTRIBUTORS

All authors contributed to the study protocol; C.P. extracted the pregnancy cases in the ANRS pharmacovigilance database; L.S.L. and L.A.M. contacted the investigators and/or study project managers

when data were incomplete or inconsistent; L.S.L. completed, verified the quality and reliability of the data, and realized statistical analysis; L.S.L., V.L. and A.S. proposed the study design, wrote the first version of manuscript; all authors reviewed and edited the manuscript.

#### OPEN RESEARCH BADGES



This article has earned a Preregistered Research Designs badge for having a preregistered research design, available at [https://osf.io/7ubd6/?view\\_only=bc8678de839342d3b05d6b4f33bd6752](https://osf.io/7ubd6/?view_only=bc8678de839342d3b05d6b4f33bd6752)

#### ORCID

Laura Saint-Lary  <https://orcid.org/0000-0003-3069-4341>

#### REFERENCES

- UNAIDS. 2020 Global AIDS Update—Seizing the moment—Tackling entrenched inequalities to end epidemics. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/global-aids-report>. Published July 6, 2020. Accessed December 14, 2020.
- WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>. Published June 2016. Accessed December 14, 2020.
- Wedī COO, Kirtley S, Hopewell S, Corrigan R, Kennedy SH, Hemelaar J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3(1):e33-e48. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00207-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00207-6)
- WHO. Lignes directrices unifiées relatives à l'utilisation de médicaments antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/policy-brief-arv-2015/fr/>. Published November 2015. Accessed March 23, 2018.
- Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, Bohannon B, Fowler MG, for the Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium. Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: pediatric spectrum of HIV disease, 1989-2004. *Pediatrics*. 2007;119(4):e900-e906. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1123>
- Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA*. 2011;306(1):70-78. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.915>
- Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1348-1360. <https://doi.org/10.1093/cid/cis198>
- Ørbaek M, Thorsteinsson K, Moseholm Larsen E, et al. Risk factors during pregnancy and birth-related complications in HIV-positive versus HIV-negative women in Denmark, 2002-2014. *HIV Med*. 2020;21(2):84-95. <https://doi.org/10.1111/hiv.12798>
- Williams PL, Yildirim C, Chadwick EG, et al. Association of maternal antiretroviral use with microcephaly in children who are HIV-exposed but uninfected (SMARTT): a prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2020;7(1):e49-e58. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30340-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30340-6)
- Tookey PA, Thorne C, van Wyk J, Norton M. Maternal and foetal outcomes among 4118 women with HIV infection treated with lopinavir/ritonavir during pregnancy: analysis of population-based surveillance data from the national study of HIV in pregnancy and childhood in the United Kingdom and Ireland. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):65-77. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1400-y>



11. Watts DH, Williams PL, Kacanek D, et al. Combination antiretroviral use and preterm birth. *J Infect Dis.* 2013;207(4):612-621. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis728>
12. Mofenson LM. In-utero ART exposure and the need for pharmacovigilance. *Lancet Glob Health.* 2018;6(7):e716-e717.
13. WHO. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. <https://www.who.int/publications/item/WHO-CDS-HIV-18.51>. Published July 2018. Accessed September 15, 2021.
14. 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 - ScienceDirect. *Lancet Glob Health.* 2018;6(7):e804-e810.
15. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med.* 2019;381(9):827-840. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905230>
16. WHO. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>. Published online July 1, 2019. Accessed September 15, 2021.
17. Farlex Partner Medical Dictionary ©. Induced abortion. <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/induced-abortion>. Published 2012. Accessed April 3, 2018.
18. Ameli. Fausse couche. <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/fausse-couche>. Published April 7, 2020. Accessed February 19, 2018.
19. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Grossesse extra-utérine. <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/09-ch02-09-16-9782294715518-GEU.html>. Grossesse extra-utérine. Published online 2016. Accessed June 17, 2019.
20. CDC. What is Stillbirth?. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncbddd/stillbirth/facts.html>. Published November 16, 2020. Accessed July 9, 2021.
21. WHO. Stillbirths. WHO. [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/epidemiology/stillbirth/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/epidemiology/stillbirth/en/). Published 2015. Accessed March 22, 2018.
22. WHO. Preterm birth. WHO. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/preterm-birth>. Published 2018. Accessed January 9, 2019.
23. WHO. Newborns with low birth weight. WHO. [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:-JeHP\\_u3DZAJ:www.who.int/whosis/whostat/2006/NewbornsLowBirthWeight.pdf+&cd=6&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:-JeHP_u3DZAJ:www.who.int/whosis/whostat/2006/NewbornsLowBirthWeight.pdf+&cd=6&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b). Published 2006. Accessed March 22, 2018.
24. WHO. Congenital anomalies. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/congenital-anomalies>. Published 2016. Accessed January 9, 2019.
25. EUROCAT. EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Full\\_Guide\\_1\\_4\\_version\\_28\\_DEC2018.pdf](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Full_Guide_1_4_version_28_DEC2018.pdf). Published 2013. Accessed September 13, 2019.
26. World Bank Country and Lending Groups - World Bank Data Help Desk. <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>. Accessed July 9, 2021.
27. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS.* 2010;24(15):2365-2374. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833dec20>
28. Parienti J-J, Barrail-Tran A, Duval X, et al. Adherence profiles and therapeutic responses of treatment-naïve HIV-infected patients starting boosted atazanavir-based therapy in the ANRS 134-COPHAR 3 trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2265-2271. <https://doi.org/10.1128/AAC.02605-12>
29. Garay OU, Nishimwe ML, Bousmah M-A-Q, et al. Cost-effectiveness analysis of lopinavir/ritonavir monotherapy versus standard combination antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients with viral suppression in France (ANRS 140 DREAM). *Pharmacoecoon Open.* 2019;3(4):505-515. <https://doi.org/10.1007/s41669-019-0130-7>
30. Tubiana R, Mandelbrot L, Le Chenadec J, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a nucleoside analogue-sparing strategy to prevent HIV-1 mother-to-child transmission: the ANRS 135 PRIMEVA phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2013;57(6):891-902. <https://doi.org/10.1093/cid/cit390>
31. Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384(9958):1942-1951. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61170-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61170-3)
32. Chéret A, Nembot G, Mélard A, et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(4):387-396. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70021-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70021-6)
33. Colin de Verdière N, Durier C, Samri A, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2018;32(16):2291-2299. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001963>
34. Poizat-Martin I, Bellissant E, Garraffo R, et al. Addition of boceprevir to PEG-interferon/ribavirin in HIV-HCV-Genotype-1-coinfected, treatment-experienced patients: efficacy, safety, and pharmacokinetics data from the ANRS HC27 study. *HIV Clin Trials.* 2016;17(2):63-71. <https://doi.org/10.1080/15284336.2015.1135553>
35. Pourcher V, Desnoyer A, Assoumou L, et al. Phase II trial of lenalidomide in HIV-infected patients with previously treated Kaposi's sarcoma: results of the ANRS 154 lenakap trial. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017;33(1):1-10. <https://doi.org/10.1089/AID.2016.0069>
36. Lévy Y, Lelièvre J-D, Assoumou L, et al. Addition of maraviroc versus placebo to standard antiretroviral therapy for initial treatment of advanced HIV infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020;(5):297-305. <https://doi.org/10.7326/M19-2133>
37. de Truchis P, Assoumou L, Landman R, et al. Four-days-a-week antiretroviral maintenance therapy in virologically controlled HIV-1-infected adults: the ANRS 162-4D trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(3):738-747. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx434>
38. Lê MP, Chaix M-L, Chevret S, et al. Pharmacokinetic modelling of darunavir/ritonavir dose reduction (800/100 to 400/100 mg once daily) in a darunavir/ritonavir-containing regimen in virologically suppressed HIV-infected patients: ANRS 165 DARULLIGHT sub-study. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(8):2120-2128. <https://doi.org/10.1093/jac/dky193>
39. Laurent C, Kouanfack C, Laborde-Balen G, et al. Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratal ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(11):825-833. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70168-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70168-2)
40. Hirt D, Urien S, Ekouévi DK, et al. Population pharmacokinetics of tenofovir in HIV-1-infected pregnant women and their neonates (ANRS 12109). *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(2):182-189. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.201>
41. Blanc F-X, Havlir DV, Onyebujoh PC, Thim S, Goldfeld AE, Delfraissy J-F. Treatment strategies for HIV-infected patients with tuberculosis: ongoing and planned clinical trials. *J Infect Dis.* 2007;196(Suppl 1):S46-S51. <https://doi.org/10.1086/518658>
42. Bonnet M, Bhatt N, Baudin E, et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-



- inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(4):303-312. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70007-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70007-0)
43. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>
  44. Boyer S, Nishimwe ML, Sagaon-Teyssier L, et al. Cost-effectiveness of three alternative boosted protease inhibitor-based second-line regimens in HIV-infected patients in West and Central Africa. *Pharmacoecon Open*. 2020;4(1):45-60. <https://doi.org/10.1007/s41669-019-0157-9>
  45. Grinsztein B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):459-467. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70711-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70711-X)
  46. Kouanfack C, Unal G, Schaeffer L, et al. Comparative immunovirological and clinical responses to antiretroviral therapy between HIV-1 Group O and HIV-1 Group M infected patients. *Clin Infect Dis*. 2020;70(7):1471-1477. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz371>
  47. Wujji CC, Orme-Gliemann J, Tanser F, et al. Evaluation of the impact of immediate versus WHO recommendations-guided antiretroviral therapy initiation on HIV incidence: the ANRS 12249 TasP (Treatment as Prevention) trial in Hlabisa sub-district, KwaZulu-Natal, South Africa: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials*. 2013;14(1):230-245. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-230>
  48. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. *Lancet HIV*. 2017;4(9):e384-e392. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30069-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30069-3)
  49. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, et al. Dolutegravir-based or low-dose efavirenz-based regimens for the treatment of HIV-1. *N Engl J Med*. 2019;381(9):816-826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904340>
  50. WHO. Child health. WHO/Regional Office for Africa. <https://www.afro.who.int/health-topics/child-health>. Published 2015. Accessed August 13, 2021.
  51. WHO. Probability of dying before age 5 per 1000 live births. [https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa\\_61-1070-probability-of-dying-before-age-5-per-1000-live-births/](https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_61-1070-probability-of-dying-before-age-5-per-1000-live-births/). Accessed August 13, 2021.
  52. Ekouevi DK, Coffie PA, Ouattara E, et al. Pregnancy outcomes in women exposed to efavirenz and nevirapine: an appraisal of the leDEA West Africa and ANRS Databases, Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56(2):183-187. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181ff04e6>
  53. Stringer JSA, McConnell MS, Kiarie J, et al. Effectiveness of non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy in women previously exposed to a single intrapartum dose of nevirapine: a multi-country, prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010;7(2):e1000233. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000233>
  54. Rempis EM, Schnack A, Decker S, et al. Option B+ for prevention of vertical HIV transmission has no influence on adverse birth outcomes in a cross-sectional cohort in Western Uganda. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):82-94. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1263-2>
  55. Snijedewind UM, Smit C, Godfried MH, et al. Preconception use of cART by HIV-positive pregnant women increases the risk of infants being born small for gestational age. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191389. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191389>
  56. Phiri K, Fischer MA, Mogun H, et al. Trends in antiretroviral drug use during pregnancy among HIV-infected women on Medicaid: 2000-2007. *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28(2):56-65. <https://doi.org/10.1089/apc.2013.0165>
  57. Bisio F, Nicco E, Calzi A, et al. Pregnancy outcomes following exposure to efavirenz-based antiretroviral therapy in the Republic of Congo. *New Microbiol*. 2015;38(2):185-192.
  58. Roberts O, Khoo S, Owen A, Siccardi M. Interaction of rifampin and darunavir-ritonavir or darunavir-cobicistat in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(5):e01776-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01776-16>
  59. van der Merwe K, Hoffman R, Black V, Chersich M, Coovadia A, Rees H. Birth outcomes in South African women receiving highly active antiretroviral therapy: a retrospective observational study. *J Int AIDS Soc*. 2011;14(1):42-53. <https://doi.org/10.1186/1758-2652-14-42>
  60. Perry MEO, Taylor GP, Sabin CA, et al. Lopinavir and atazanavir in pregnancy: comparable infant outcomes, virological efficacies and preterm delivery rates. *HIV Med*. 2016;17(1):28-35. <https://doi.org/10.1111/hiv.12277>
  61. Covington DL, Conner SD, Doi PA, Swinson J, Daniels EM. Risk of birth defects associated with nelfinavir exposure during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;103(6):1181-1189. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000127440.68730.23>
  62. Mofenson LM, Pozniak AL, Wambui J, et al. Optimizing responses to drug safety signals in pregnancy: the example of dolutegravir and neural tube defects. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(7):e25352. <https://doi.org/10.1002/jia2.25352>
  63. van De Ven NS, Pozniak AL, Levi JA, et al. Analysis of pharmacovigilance databases for dolutegravir safety in pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2019;70(12):2599-2606. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz684>
  64. Abrams EJ, Mofenson LM, Pozniak A, et al. Enhanced and timely investigation of ARVs for use in pregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;86(5):607-615. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002597>
  65. Wingate MS, Alexander GR, Buekens P, Vahratian A. Comparison of gestational age classifications: date of last menstrual period vs. clinical estimate. *Ann Epidemiol*. 2007;17(6):425-430. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.01.035>
  66. Tsamantioti ES, Hashmi MF. Teratogenic medications. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553086/>. Accessed July 21, 2021.
  67. Oztarhan K, Gedikbasi A, Yildirim D, et al. Prevalence and distribution of congenital abnormalities in Turkey: differences between the prenatal and postnatal periods. *Congenit Anom*. 2010;50(4):221-225. <https://doi.org/10.1111/j.1741-4520.2010.00288.x>
  68. Birch M-R, Grayson N, Sullivan EA. Recommendations for Development of a New Australian Birth Anomalies System: A Review of the National Congenital Malformations and Birth Defects Data Collection. Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit; 2004.
  69. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV guidelines. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1). Published September 2015. Accessed June 10, 2018.

**How to cite this article:** Saint-Lary L, Diallo A, de Monteynard L-A, et al. In utero exposure to antiretroviral drugs and pregnancy outcomes: Analysis of the French ANRS pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(3):942-964. doi:10.1111/bcp.15075

## **C) Exposition aux inhibiteurs de l'intégrase et anomalies congénitales : étude cas/non-cas à partir de la base de données mondiale de pharmacovigilance VigiBase®**

### **a) Contexte**

Comme évoqué dans l'introduction, l'utilisation des médicaments antirétroviraux est recommandée pendant la grossesse, d'une part pour les bénéfices apportés pour la santé maternelle, mais également pour réduire le risque de TME et d'issues de grossesse défavorables. Toutefois, l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse soulève des inquiétudes quant à leurs effets potentiels sur le fœtus. Plusieurs études ont rapporté un risque accru d'issues de grossesse défavorables après une exposition prénatale aux médicaments antirétroviraux, dépendant des classes antirétrovirales utilisées (84,85,134–136). De plus, bien que l'exposition aux médicaments antirétroviraux pendant la grossesse n'ait pas été significativement associée à des anomalies congénitales chez les nouveau-nés (77,139–141), certaines études ont rapporté un risque accru d'anomalie congénitale en cas d'exposition à l'efavirenz (INNTI) ou à l'atazanavir (IP) (142,143). En 2018, l'OMS a signalé une augmentation du nombre d'anomalies de fermeture du tube neural liées à une exposition préconceptionnelle au dolutegravir (INI) (69,71,72), lors d'une analyse intermédiaire de l'étude Tsepamo, conduite à partir d'une étude de surveillance des grossesses au Botswana. Cependant, ce signal de pharmacovigilance n'a pas été confirmé dans l'analyse finale. Depuis 2019, l'OMS recommande une combinaison antirétrovirale basée sur le dolutegravir comme traitement de première intention chez toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris les femmes enceintes et en âge de procréer, en raison d'une réduction plus efficace de la charge virale.

### **b) Problématique et objectifs**

Suite au signal de pharmacovigilance relatif à des anomalies de fermeture du tube neural observées après une exposition prénatale à un INI (69,71,72), le dolutegravir, nous nous sommes questionnés quant à la survenue d'anomalies congénitales après une exposition à un INI pendant la grossesse (raltegravir, dolutegravir, bictegravir et elvitegravir). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre l'exposition aux INI et les anomalies congénitales, en comparaison des autres médicaments antirétroviraux actuellement recommandés (INTI, INNTI et IP), à partir de la base de données internationale de pharmacovigilance VigiBase®.

### **c) Méthodes**

Une étude cas/non-cas a été menée pour évaluer l'association entre les anomalies congénitales et l'exposition pendant la grossesse à l'ensemble des INI, puis à chaque INI individuel, en comparaison des autres médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI et IP).

Les notifications spontanées de cas individuels (ICSR) relatives à l'issue de grossesse et aux anomalies congénitales, considérées comme « événement indésirable médicamenteux grave », enregistrées dans VigiBase® entre le 01/01/2007 et le 30/03/2021, rapportées chez les enfants de moins de deux ans exposés in utero ou chez les femmes enceintes âgées de 12 à 50 ans exposées aux médicaments antirétroviraux, ont été incluses. La période d'étude a été définie à partir de la date d'AMM du premier INI (raltegravir). Les médicaments antirétroviraux actuellement recommandés en France (144,145), en

Europe (146) et dans le monde (63) ont été sélectionnés à partir des codes Anatomic Therapeutic Chemical (ATC). Les ICSRs rapportant au moins un médicament antirétroviral suspect, ou plusieurs médicaments antirétroviraux concomitants (combinaisons antirétrovirales) ont été incluses. Les cas et les non-cas ont été identifiés à l'aide des classes de systèmes d'organes (SOC). Les cas correspondaient aux ICSRs rapportant des anomalies congénitales (SOC « Affections congénitales, familiales et génétiques » confirmées par la classification EUROCAT (115). Les non-cas correspondaient quant à eux à toutes autres ICSRs identifiées dans les deux SOC « Affections congénitales, familiales et génétiques » et « Affections gravidiques, puerpérales et périnatales ».

L'association entre les anomalies congénitales et l'exposition aux INI, en comparaison des autres médicaments antirétroviraux, a été évaluée par une analyse disproportionnée. Des reporting odds ratio (ROR) et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont été estimés, correspondant aux rapports de cotes de notifications entre les cas exposés aux INI (SOC « Affections congénitales, familiales et génétiques ») et les non-cas exposés aux autres médicaments antirétroviraux (toutes autres ICSRs identifiées dans les SOC « Affections congénitales, familiales et génétiques » et « Affections gravidiques, puerpérales et périnatales ») (147). L'association entre les anomalies congénitales et chaque INI (raltegravir, dolutegravir, elvitegravir et bictegravir) a également été évaluée. Pour ces analyses, les autres INI individuels ont été exclus du groupe de comparaison « autres médicaments antirétroviraux », dans le but d'évaluer l'effet d'un seul INI (groupe de comparaison identique pour toutes les analyses). Les ROR ont été ajustés dans des modèles de régression logistiques sur le lieu et la date des ICSRs, et l'exposition concomitante à des médicaments tératogènes. Pour explorer plus spécifiquement l'association entre l'exposition aux INI et les anomalies congénitales, les ROR ont été estimés pour chaque classe d'anomalies congénitales. La méthode cas/non-cas a été appliquée lorsque trois cas ou plus étaient notifiés (148). Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées : premièrement, les analyses ont été conduites uniquement sur les ICSRs considérées comme bien documentées à partir du score de qualité VigiGrade (score VigiGrade  $\geq 0,8$  (147)), afin d'évaluer la robustesse des résultats. Deuxièmement, les analyses ont été réalisées avant et après 2018, pour évaluer le potentiel biais de notoriété lié au signal de l'OMS rapportant un nombre accru d'anomalies de fermeture du tube neural liées à l'exposition au DTG avant la conception (75). Enfin, les anomalies chromosomiques ont été exclues, car l'imputation d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse liée à leurs survenues n'est pas clairement démontrée. Enfin, l'effet Weber a été évalué dans les deux ans suivant la date d'AMM de chaque INI, afin de contrôler la stabilité du ROR dans le temps (147). Un signal de disproportionnalité a été considéré significatif lorsque la borne inférieure de l'IC95% du ROR était supérieure à un (147).

#### **d) Résultats**

Entre le 01/01/2007 et le 30/03/2021, 2521 ICSRs uniques ont été identifiées, parmi lesquelles 457 (18,1%) ont été rapportées pour des enfants de moins de 2 ans et 2064 (81,9%) pour des femmes enceintes âgées de 12 à 50 ans. Les ICSRs concernaient majoritairement des expositions aux autres médicaments antirétroviraux (1857, 73,7%), dont l'atazanavir (27,2%), le lopinavir (24,8%), la névirapine (15,3%) et l'efavirenz (14,6%). Les ICSRs relatives aux INI (664, 26,3%) ont été principalement déclarées après 2014 (87,7%), et pour le raltegravir (12,3%) et le dolutegravir (11,6%). Aucun effet Weber n'a été observé pour les INI. Peu de déclarations ont été considérées comme bien documentées (score VigiGrade  $\geq 0,8$  pour 7,7% des INI et 7,3% pour les autres médicaments antirétroviraux).

Au total, 520 anomalies congénitales ont été identifiées à partir de 327 ICSRs uniques, après une exposition aux médicaments antirétroviraux pendant la grossesse, parmi lesquelles 161 (31,0%) ont été citées pour les INI et 359 (69,0%) pour les autres médicaments antirétroviraux. Les anomalies congénitales des systèmes circulatoire (20,6% et 26,7%), musculosquelettique (13,1% et 21,2%), nerveux (13,1% et 11,1%) et urinaire (12,5% et 6,2%) ont été majoritairement rapportées après une exposition aux INI ou aux autres médicaments antirétroviraux respectivement.

Aucun signal de disproportionnalité significatif entre les anomalies congénitales et l'exposition aux INI pendant la grossesse n'a été mis en évidence, en comparaison des autres médicaments antirétroviraux (n=104/664, ROR ajusté (RORa) 1,13 [0,85-1,51]). Un signal de disproportionnalité significatif a été retrouvé seulement pour une exposition au raltegravir et les anomalies congénitales (n=54/310, RORa 1,42 [1,01-1,99]), mais pas pour autres INI individuels, en comparaison des autres médicaments antirétroviraux. Les résultats des analyses de sensibilité (avant/après 2018 ; score VigiGrade  $\geq 0,8$  ; exclusion des anomalies chromosomiques) ont confirmé ceux observés dans l'analyse principale. Des signaux de disproportionnalité significatifs ont été retrouvés entre une exposition aux INI et les anomalies congénitales des voies urinaires (n=16/664, RORa 2,43 [1,08-5,43]) et digestives (n=14/664, RORa 3,09 [1,22-7,84]) et les anomalies du tube neural (n=9/664, RORa 3,02 [1,09-8,37]), en comparaison des autres médicaments antirétroviraux. Les principales anomalies congénitales de l'appareil urinaire étaient la néphropathie kystique congénitale (n=4), l'hydronéphrose congénitale (n=3), la pyélocaliectasie congénitale (n=2) et la dysplasie rénale (n=2), alors que celles de l'appareil digestif concernaient l'atrésie de l'œsophage (n=5), la malrotation intestinale (n=4) et l'atrésie anale (n=3). Plus particulièrement, des signaux de disproportionnalité significatifs ont été observés entre les anomalies congénitales des systèmes urinaire et digestif et l'exposition au raltegravir (RORa 3,40 [1,51-7,69] et 4,75 [1,81-12,48] respectivement). Par ailleurs, un signal de disproportionnalité significatif a également été retrouvé entre l'exposition à l'elvitegravir et les anomalies congénitales du système urinaire (RORa 3,86 [1,22-12,19]). Enfin, un signal significatif a été rapporté entre les anomalies de fermeture du tube neural et l'exposition au dolutegravir (n=6/292, RORa 4,71 [1,21-18,36]), en comparaison des autres médicaments antirétroviraux.

#### **e) Publication n°3**

Cette étude a été présentée sous format de posters dans des congrès nationaux (PS-063, congrès de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutiques 2022, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/fcp.12789>) et internationaux (PS-195, International Society of Pharmaco-Epidemiology 37th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), <https://www.eventscribe.net/2022/ICPE/>). L'article scientifique est actuellement en cours d'évaluation dans le British Journal of Clinical Pharmacology.





**Integrase inhibitor drugs during pregnancy and congenital anomalies: a case/non-case study from the global pharmacovigilance database VigiBase®**

Journal:	<i>British Journal of Clinical Pharmacology</i>
Manuscript ID	MP-00460-23
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	09-May-2023
Complete List of Authors:	Saint-Lary, Laura; CERPOP, Inserm, Université de Toulouse, Université Paul Sabatier III, U1295 Lacroix, Isabelle; CERPOP, Inserm, Université de Toulouse, Université Paul Sabatier III, U1295; Service de Pharmacologie Clinique, CHU de Toulouse, Pharmacovigilance Sommet, Agnes; CERPOP, Inserm, Université de Toulouse, Université Paul Sabatier III, U1295; Service de Pharmacologie Clinique, CHU de Toulouse, Pharmacovigilance Leroy, Valérie; CERPOP, Inserm, Université de Toulouse, Université Paul Sabatier III, U1295
Key Words:	antiretrovirals < Infectious diseases, HIV/AIDS < Infectious diseases, Congenital Disorders < Paediatrics, pregnancy < Gynaecology/Obstetrics, Pharmacovigilance < Epidemiology
Abstract:	<p><b>Aim:</b> Dolutegravir-based regimen, an integrase inhibitor (INI), is recommended by WHO as the most-effective first-line therapy in all patients living with HIV since 2019. In 2018, a significant neural tube defects (NTD) signal was reported after pre-conceptional exposure to dolutegravir, but was not confirmed in further analysis. To better explore the potential INI-related teratogenic effect, we searched disproportionate signals between exposure to INI-class drugs and congenital anomalies, compared to non-INI drugs, using the international pharmacovigilance database, VigiBase®.</p> <p><b>Methods:</b> We selected all the reports registered in VigiBase® between 01/01/2007 and 30/03/2021 on any antiretroviral drug-related fetal or neonatal adverse drug reactions, declared either in children (&lt;2 years) exposed in utero or in pregnant women (12-50 years). A case/non-case study was conducted to detected signals between congenital anomalies and prenatal exposure to any INI-class drug, compared to non-INI drugs, by estimating adjusted reporting odds ratios (aROR) with 95% confidence intervals (95%CI).</p> <p><b>Results:</b> We identified 2521 unique reports, among which 664 (26.3%) were related to any INI-class use. Overall, 520 congenital anomalies were cited in 327 unique reports, of whom 31.0% were INI-related. No significant disproportionate reporting signal between prenatal exposure to INI-class and congenital anomalies was found, compared to non-INI drugs (aROR 1.13; 95% CI:0.85-1.51). However, specific significant</p>

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

	signals were reported for raltegravir/elvitegravir/dolutegravir exposure and urinary malformations (aROR 2.43; 95%CI:1.08-5.43), digestive malformations (aROR 3.09; 95%CI:1.22-7.84), and NTDs (aROR 3.02; 95%CI:1.09-8.37). Conclusion: In sub-group analysis, we reported specific congenital anomalies signals associated to raltegravir/elvitegravir/dolutegravir, that needs to be further investigated in prospective studies.
--	--

SCHOLARONE™  
Manuscripts

1  
2  
3 **Title (146/150 characters including spaces):** Integrase inhibitor drugs during pregnancy and  
4 **congenital anomalies: a case/non-case study from the global pharmacovigilance database**  
5 **VigiBase®**  
6

7 **Running title (34/40 characters including spaces):** ARV drugs and congenital anomalies  
8

9 **Authors and affiliations:**

10 Laura Saint-Lary<sup>1,5</sup>, Isabelle Lacroix<sup>1,2</sup>, Valérie Leroy<sup>1\*</sup>, Agnès Sommet<sup>1,2\*</sup>

- 11  
12  
13 1. CERPOP, Inserm, Université de Toulouse, Université Paul Sabatier III, Toulouse, France  
14 2. Service de Pharmacologie Clinique, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3, Toulouse, France  
15

16 § Corresponding author: **Laura Saint-Lary**

17 CERPOP (Center for Epidemiology and Research in POPulation health), Inserm U1295

18 Team SPHERE (Study of Perinatal, paediatric and adolescent Health: Epidemiological Research and  
19 Evaluation)

20 Université Paul Sabatier Toulouse 3

21 37 Allées Jules Guesde

22 Toulouse, 31000, France

23 Tel: +33 5 61 14 59 78/ +33 6 70 66 00 19

24 Mail: [laura.saint-lary@inserm.fr](mailto:laura.saint-lary@inserm.fr)  
25  
26  
27

28 \*These authors have contributed equally to the work.  
29  
30

31 **Keywords:** antiretroviral drugs, case/non-case study, congenital anomalies, HIV, integrase inhibitors,  
32 pregnancy  
33

34 **Word counts:** 3729/4000  
35

36 **Table count:** 6  
37

38 **Figure count:** 1  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### **Bullet point summary**

#### **What is already known about this subject (50/50 words)**

- Pregnant women living with HIV received antiretroviral drugs for their own health and the prevention of mother-to-child-transmission.
- Since 2019, the WHO recommends an integrase-inhibitor (INI) based regimen as the preferred first line regimen for all patients living with HIV.
- There are few data on congenital anomalies and INI antiretroviral drugs.

#### **What this study adds (47/50 words)**

- No significant signal was found between prenatal exposure to INI-class and notifications of congenital anomalies.
- However, specific signals were reported for raltegravir/elvitegravir/dolutegravir exposure and urinary/digestive/neural tube defects anomalies.
- These safety signals should be interpreted cautiously. We strongly recommend the conduct of further investigations from prospective pharmaco-epidemiological studies.



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### Abstract (250/250)

**Aim:** Dolutegravir-based regimen, an integrase inhibitor (INI), is recommended by WHO as the most-effective first-line therapy in all patients living with HIV since 2019. In 2018, a significant neural tube defects (NTD) signal was reported after pre-conceptional exposure to dolutegravir, but was not confirmed in further analysis. To better explore the potential INI-related teratogenic effect, we searched disproportionate signals between exposure to INI-class drugs and congenital anomalies, compared to non-INI drugs, using the international pharmacovigilance database, Vigibase®.

**Methods:** We selected all the reports registered in Vigibase® between 01/01/2007 and 30/03/2021 on any antiretroviral drug-related fetal or neonatal adverse drug reactions, declared either in children (<2 years) exposed in utero or in pregnant women (12-50 years). A case/non-case study was conducted to detect signals between congenital anomalies and prenatal exposure to any INI-class drug, compared to non-INI drugs, by estimating adjusted reporting odds ratios (aROR) with 95% confidence intervals (95%CI).

**Results:** We identified 2521 unique reports, among which 664 (26.3%) were related to any INI-class use. Overall, 520 congenital anomalies were cited in 327 unique reports, of whom 31.0% were INI-related. No significant disproportionate reporting signal between prenatal exposure to INI-class and congenital anomalies was found, compared to non-INI drugs (aROR 1.13; 95% CI:0.85-1.51). However, specific significant signals were reported for raltegravir/elvitegravir/dolutegravir exposure and urinary malformations (aROR 2.43; 95%CI:1.08-5.43), digestive malformations (aROR 3.09; 95%CI:1.22-7.84), and NTDs (aROR 3.02; 95%CI:1.09-8.37).

**Conclusion:** In sub-group analysis, we reported specific congenital anomalies signals associated to raltegravir/elvitegravir/dolutegravir, that needs to be further investigated in prospective studies.



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Introduction

In 2021, 38 million people lived with HIV worldwide, of whom 1.3 million were pregnant women, mostly living in sub-Saharan Africa [1]. Maternal HIV infection among antiretroviral drug-naïve women associates itself with a significantly increased risk of adverse perinatal outcomes, such as prematurity, low birth weight or stillbirth [2]. Since 2000, the World Health Organisation (WHO) recommended antiretroviral drug regimens in pregnancy [3]. Pregnant women were eligible to receive an antiretroviral therapy for themselves and to prevent the mother-to-child transmission risk, currently estimated to be less than 1%, especially in high income countries (HIC) [4,5]. In 2018, 1.07 million of pregnant women (82%) had access to antiretroviral drugs worldwide [4]. Since 2019, the WHO recommends an integrase inhibitor (INI) based regimen as the preferred first line regimen for people living with HIV, including pregnant women [6,7].

Nonetheless, the use of antiretroviral drugs during pregnancy raises concerns about their potential adverse effects on the foetus. Several studies have reported an increased risk of adverse pregnancy outcomes in case of prenatal exposure to antiretroviral drugs, depending on the antiretroviral drug classes used [8–13]. Most of antiretroviral drugs during pregnancy were not significantly associated with congenital anomalies in newborns [14–17], but some studies have reported an increased risk of congenital anomaly in case of exposure to efavirenz (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NNRTI) or atazanavir (protease inhibitor: PI) [18,19]. Although a safety signal was observed in 2018, with an increased number of neural tube defects (one per 100 births) related to exposure to dolutegravir before conception, in the Tsepamo study in Botswana [20–22], it was qualified as low-risk compared to the population unexposed (one per 1,000 births) [23], which does not challenge the benefit/risk balance and the WHO recommendation. Consequently, since 2019, the WHO recommended as a first-line treatment for HIV in all populations, including pregnant women [6,7,24]. For the others INI drugs, few data are available regarding congenital anomalies risk. Overall, as pregnant women are considered as a vulnerable population for conducting clinical research, few safety data on large-scale studies are available. Given the previous safety signal for dolutegravir exposure and the few data available for INI exposure, all available data sources should be used to explore a potential safety signal regarding drugs used during pregnancy. We therefore explored the signals between exposure to INI antiretroviral drugs during pregnancy and congenital anomalies, compared to other antiretroviral drugs (NRTI, NNRTI and PI), using the international WHO-pharmacovigilance database source VigiBase®.

## Methods

### Data source

In this study, we used the international pharmacovigilance database VigiBase® as the data source, created in 1968 by the WHO and managed by the Uppsala Monitoring Center. In Mars 2023, 155 full member countries and 21 associate member countries participate in the WHO Programme for International Drug Monitoring [25]. The database includes more than 30 million individual case safety records, Individual case safety records (ICSR) providing information on the individual case (age, sex, demographic and administrative data), the drug exposures (International Non-proprietary Name (INN), dosage, route of administration, start/end dates and imputation (suspect/concomitant drug)) and the adverse drug reaction (Medical Dictionary for Regulatory Authorities (MedDRA) terms, and start/end dates).

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### Study design

A case/non-case study was conducted to detect potential signal between exposure to any INI-class antiretroviral drug use during pregnancy and any congenital anomaly declared, compared to other antiretroviral drug classes (NRTI, NNRTI and PI). This study design is appropriate to detect a potential signal between an adverse drug reaction and exposure to specific drug [26] by reporting odds ratio (ROR), and especially for rare adverse drug reactions [27], such as congenital anomalies, thanks to the largest and worldwide coverage of VigiBase®.

### Study population

Since ICSRs relating to pregnancy outcomes and congenital anomalies could be reported to the child or the pregnant women, we included all the ICSRs registered in VigiBase® between 01/01/2007 and 30/03/2021 reported in all children aged less than two years of age (female or male) exposed in utero or pregnant women aged 12-50 years, exposed to any antiretroviral drugs. All routes of drug administration were considered (orally, intravenously and subcutaneously). However, children exposed to antiretroviral monotherapy, mainly used during the neonatal period, but not during pregnancy, were excluded. Also, we excluded cases exposed to antiretroviral drugs for other indication than HIV (for example SARS-CoV-2). The study period (2007-2021) was defined according to the date of marketing authorization of the first INI antiretroviral drug (raltegravir).

### Case/non-case and exposure definition

We identified the cases and non-cases using the System Organ Classes (SOC): "Congenital, familial and genetic disorders" and "Pregnancy, puerperium and perinatal conditions". We validated the terms of congenital anomalies with the EUROCAT classification [28]. As congenital anomalies were coded as serious adverse drug reactions, we selected only ICSRs with serious adverse reactions. The cases were ICSRs reporting congenital anomalies (included in the SOC "Congenital, familial and genetic disorders" confirmed by the EUROCAT classification). Non-cases were all others ICSRs identified in the two SOC "Congenital, familial and genetic disorders" and "Pregnancy, puerperium and perinatal conditions".

Antiretroviral exposure was defined according to the Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) codes. We selected antiretroviral drugs and combinations currently recommended in France [29,30], Europe [31] and worldwide [24]: for INI antiretroviral drugs, we used the ATC J05AJ01 to 04; for PI antiretroviral drugs, the ATC J05AE08 and 10; for NRTI antiretroviral drugs, the ATC J05AF01/05/06/07/09/13; for NNRTI antiretroviral drugs, the ATC J05AG01/03/05/06; and for antiretroviral combination the ATC J05AR01 to 27, except J05AR07 no longer recommended. We selected ICSRs if at least one antiretroviral drug was considered as suspected or concomitant.

### Variables

For each ICSR related to prenatal exposure to antiretroviral drugs, we collected information on the individual case, such as declaration date and location, reporter qualification (health professional, consumer/non-health professional, lawyer), VigiGrade score of completeness, age, sex and seriousness criteria (caused/prolonged hospitalization, life threatening, death, congenital anomaly/birth defect, disabling/incapacitating and other medically important condition). The location of each ICSR was categorised as high income countries (HIC) and low-to-middle-income countries (LMIC), respectively defined by the World Bank as countries with a gross national income per capita exceeding \$12,696, or between \$1,045 or less and \$12,695 [32]. We also collected information on drug

5



1  
2  
3 exposure: name of antiretroviral drugs (INN), name of suspect and concomitant drugs (INN), dosage,  
4 route of administration, and start/end dates. Since the last menstrual period date or trimesters of  
5 pregnancy were not available, we could not include information about timing of exposure during  
6 pregnancy. Finally, we reported information on adverse drug reaction: MedDRA terms, and start/end  
7 dates.  
8  
9

### 10 **Data analysis**

11  
12 We described the study population, according to demographic, exposure and adverse event data. All  
13 pre-specified analyses were stratified by antiretroviral drug-class: INI versus non-INI-class drugs.  
14 Quantitative variables were reported as mean with standard deviation, and qualitative variables as  
15 numbers with percentages.  
16  
17

18 We searched a potential pharmacovigilance signal between INI antiretroviral drug exposure and  
19 congenital anomalies, compared to other antiretroviral drugs (non-INI-class drugs), using a  
20 disproportionate method [33]. We estimated each reporting odds ratio (ROR) and 95% confidence  
21 intervals (95%CI), corresponding to the odds of exposure to any INI-class antiretroviral drugs in cases  
22 (congenital anomalies reports confirmed by the EUROCAT classification) among the odds of exposure  
23 to non-INI class antiretroviral drugs in non-cases (all others ICSRs identified in the SOC "Congenital,  
24 familial and genetic disorders" and "Pregnancy, puerperium and perinatal conditions") [27]. We also  
25 searched signals for each individual INI-class antiretroviral drugs (raltegravir, dolutegravir, elvitegravir  
26 and bictegravir). For these latter analyses, we excluded other INI individual antiretroviral drugs to  
27 assess the effect of a single INI antiretroviral drug compared to non-INI class drugs (identical  
28 comparator group for all analyses, i.e. non-INI antiretroviral drugs). We conducted multivariable  
29 logistic regression models, adjusted on ICSRs location and date, and concomitant exposure to  
30 teratogenic drugs. For ICSRs location, HIC were chosen as the reference. To explore more specifically  
31 a potential signal between INI antiretroviral drugs and a type of congenital anomalies, we estimated  
32 RORs for each congenital anomaly class. The case/non-case method was applied only when more than  
33 three similar cases were found [34].  
34  
35

36 We performed three sensitivity analyses: first, we conducted the analyses only on the well  
37 documented ICSRs (VigiGrade score  $\geq 0.8$ ) [27], to assess the robustness of the results. Second, we  
38 conducted the analyses before 2018, to assess the potential notoriety bias linked to the WHO's signal  
39 reporting an increased number of neural tube defects related to exposure to dolutegravir before  
40 conception [22]. Last, we excluded the chromosomal anomalies, for which the imputation of drug  
41 exposure during pregnancy is not clearly demonstrated.  
42  
43

44 We evaluated the Weber effect within two years after the date of marketing authorization of each INI  
45 antiretroviral drug, to ensure that ROR did not vary over time [27]. If we observed a Weber effect, we  
46 conducted ROR temporal analysis.  
47  
48

49 We defined a significant signal of disproportionate when the lower limit of the 95%CI of the ROR was  
50 higher than one, and there were more than three similar cases [27]. Statistical analyses were  
51 performed on Statistical Analysis Software (SAS® version 9.4).  
52  
53

### 54 **Results**

55 Over the study period, we identified 2521 unique ICSRs involving fetal or neonatal related adverse drug  
56 reactions, among which 664 (26.3%) children were exposed *in utero* to any INI-class antiretroviral  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 drugs, and 1857 (73.7%) to non-INI antiretroviral drugs (figure 1). On average, 3.0 (sd 2.3) and 2.8 (sd  
4 2.3) adverse drug reactions were listed per ICSRs for INI-class and non-INI antiretroviral drugs exposure  
5 respectively. The ICSRs related to INI-class drugs were mainly reported after 2014 (87.7%). Most of the  
6 ICSRs arose from HIC (94.3%), especially from the region of the Americas (70.1%), and from health  
7 professionals (77.8%). Few reports were considered as well documented (VigiGrade score  $\geq 0.8$ ) (7.7%  
8 of INI antiretroviral drugs and 7.3% of non-INI antiretroviral drugs). All the results were presented in  
9 the table 1.  
10  
11

12  
13 The ICSRs were mainly reported for raltegravir (12.3%) and dolutegravir (11.6%) use among INI  
14 antiretroviral drugs. Regarding the non-INI antiretroviral drugs use, atazanavir (27.2%), lopinavir  
15 (24.8%), nevirapine (15.3%) and efavirenz (14.6%) were mostly found. The concomitant NRTI drugs  
16 exposure corresponded with those currently recommended: tenofovir (60.3%), emtricitabine (52.2%)  
17 and lamivudine (46.7%). Only 2.9% of ICSRs concerned monotherapy exposure. These results are  
18 presented in the table 2.  
19  
20

21  
22 Overall, we reported 520 congenital anomalies in 327 unique ICSRs after exposure to antiretroviral  
23 drugs during pregnancy, among which 161 (31.0%) were cited for INI antiretroviral drugs and 359  
24 (69.0%) for non-INI antiretroviral drugs (table 3). Congenital anomalies of the circulatory (20.6% and  
25 26.7%), musculoskeletal (13.1% and 21.2%), nervous (13.1% and 11.1%) and urinary (12.5% and 6.2%)  
26 systems were mostly reported for the use of INI-class and non-INI antiretroviral drugs, respectively  
27 (table 3).  
28

29  
30 Overall, we did not find a significant signal of disproportionate between congenital anomalies and  
31 exposure to all INI-class antiretroviral drugs during pregnancy, compared to non-INI antiretroviral  
32 drugs ( $n=104/664$ , adjusted ROR (aROR) 1.13 [0.85-1.51]) (table 4). However, when assessing the  
33 specific signal separately for each of the INI antiretroviral drugs and congenital anomalies, compared  
34 to non-INI antiretroviral drugs, we observed a significant disproportionate signal for exposure to  
35 raltegravir ( $n=54/310$ , aROR 1.42 [1.01-1.99]), while none occurred for the other individual INI  
36 antiretroviral drug, varying from 0.84 [0.55-1.27] for dolutegravir to 1.50 [0.86-2.62] for elvitegravir  
37 (table 4).  
38

39  
40 Then, we investigated the potential signal of disproportionate between each specific class of  
41 congenital anomalies according the EUROCAT classification and the exposure to any INI-class versus  
42 non-INI-class antiretroviral drugs use during pregnancy (table 5). We found significant signals of  
43 disproportionate between any INI-class antiretroviral drugs exposure and congenital anomalies for the  
44 urinary ( $n=16/664$ , aROR 2.43 [1.08-5.43]) and digestive ( $n=14/664$ , aROR 3.09 [1.22-7.84]) systems,  
45 and for neural tube defects ( $n=9/664$ , aROR 3.02 [1.09-8.37]), compared to non-INI antiretroviral  
46 drugs. These main congenital anomalies of the urinary system reported were congenital cystic kidney  
47 disease ( $n=4$ ), congenital hydronephrosis ( $n=3$ ), congenital pyelocaliectasis ( $n=2$ ) and renal dysplasia  
48 ( $n=2$ ). Those reported for the digestive system were esophageal atresia ( $n=5$ ), intestinal malrotation  
49 ( $n=4$ ) and anal atresia ( $n=3$ ). More specifically, the significant signals of disproportionate were reported  
50 for exposure to raltegravir and congenital anomalies of the urinary and digestive systems (aRORs 3.40  
51 [1.51-7.69] and 4.75 [1.81-12.48], respectively). Moreover, a significant signal of disproportionate was  
52 found for elvitegravir exposure and congenital anomalies of the urinary system (aROR 3.86 [1.22-  
53 12.19]). We also reported a significant signal between dolutegravir exposure and neural tube defects  
54 ( $n=6/292$ , aROR 4.71 [1.21-18.36]), compared to non-INI antiretroviral drugs.  
55  
56  
57  
58  
59  
60



1  
2  
3 Finally, results from sensitivity analyses consistently confirmed those observed in the main analysis,  
4 without significant signals of disproportionate between congenital anomalies and exposure to any INI-  
5 class antiretroviral drugs during pregnancy found before (aROR 1.06 [0.72-1.57]) and after 2018 (aROR  
6 1.09 [0.69-1.74]), date of the WHO's signal for increased number of neural tube defects related to  
7 exposure to dolutegravir before conception; it was similar when including only well-documented ICSRs  
8 (aROR 0.81 [0.29-2.27]) and after excluding chromosomal anomalies (aROR 1.14 [0.84-1.54]) (table 6).  
9

10  
11 We did not observe a Weber effect for any INI antiretroviral drug.  
12

## 13 Discussion

14  
15 To your knowledge, this pharmacovigilance study is the first one to report the characterization of  
16 spontaneous reporting of congenital anomalies observed after INI-class antiretroviral drugs exposure,  
17 from the international pharmacovigilance database VigiBase®. This study provides comparative  
18 additional pharmacovigilance data for rare events, such as congenital anomalies, and for new  
19 antiretroviral drugs still undervalued. Overall, we did not highlight a significant disproportionate signal  
20 for any congenital anomalies and exposure to all INI-class antiretroviral drugs during pregnancy,  
21 compared to non-INI antiretroviral drugs. However, we found three significant signals of  
22 disproportionate of specific congenital anomalies, for the exposure to individual INI antiretroviral  
23 drugs: exposure to raltegravir and urinary and digestive congenital anomalies, elvitegravir and urinary  
24 congenital anomalies, and dolutegravir and neural tube defects.  
25  
26  
27  
28

29  
30 No previous safety signal or association between prenatal exposure to any INI antiretroviral drugs and  
31 congenital anomalies, compared to other antiretroviral drugs, were reported in several studies in 2023  
32 [35–45]. There were mostly based on observational cohort studies, with small sample size, including  
33 five comparative studies [35,36,41,43,44] with 5804 patients. The main limitation reported by the  
34 authors was the difficulty to evaluate congenital anomalies, due to the lack of a standardized definition  
35 or the use of different definitions, which may have conducted to underestimation or misclassification  
36 of congenital anomalies. In 2021, a systematic review and meta-analysis investigating the risk of  
37 congenital anomalies after prenatal antiretroviral drugs exposure found an increased risk (+61%)  
38 related to INI antiretroviral drugs [46]. This meta-analysis included observational and interventional  
39 studies, conducted between 2005 and 2018, in all HIV-positive pregnant women or children exposed  
40 during pregnancy to any antiretroviral drug. In this study, the increased risk of congenital anomalies  
41 after prenatal INI antiretroviral drugs exposure was reported from three studies [22,45,47], among  
42 which only one reported a significant association [22]. The effect reported was mainly driven by the  
43 initial Tsepamo report, among which an increased number of neural tube defects were reported after  
44 preconceptional exposure to dolutegravir, while it was significantly reduced in the final report. [23].  
45 Moreover, in a study conducted in 2022 in the United States and Puerto Rico, including 1257  
46 pregnancies among which 120 were exposed to dolutegravir, reported no significant association  
47 between adverse birth outcomes and exposure to dolutegravir compared to other antiretroviral drugs  
48 [48]. The meta-analysis mentioned would need to be updated with the more recent data published.  
49  
50  
51  
52  
53

54  
55 We reported significant signals for specific INI antiretroviral drugs and congenital anomalies. A  
56 significant signal was found for prenatal exposure to raltegravir and urinary and digestive congenital  
57 anomalies. In the recent literature, congenital anomalies of the circulatory, musculoskeletal, nervous,  
58 urinary and digestive systems in neonate exposed *in utero* to raltegravir were also reported [36–40,42–  
59 44]. These cases were mainly issued from surveillance studies without available comparative data.  
60



1  
2  
3 Another, we reported a significant disproportionate signal between neural tube defects and prenatal  
4 exposure to dolutegravir. The ICSRs were listed between 2018 and 2021, after the signal observed  
5 initially in the Tsepamo study [22]. As reports may be more likely to be sent if there is publicity over a  
6 safety issue, we supposed that this signal has impacted the voluntary spontaneous reporting of neural  
7 tube defects associated with dolutegravir use, which were more probably declared than other adverse  
8 events for other antiretroviral drugs. Most studies did not report any neural tube defects after prenatal  
9 exposure to dolutegravir [36,39,40,43], including only two comparative studies based on HIV  
10 surveillance program and pharmacovigilance database [36,43]. However, two other studies have  
11 reported a low but increased risk of neural tube defects after exposure to dolutegravir [49,50].  
12 Nevertheless, the prevalence of neural tube defects was unstable over time due to the infrequent  
13 occurrence in the general population in the first one. The second study [50] was a modelling study,  
14 based on data collected in the interim analysis of the Tsepamo study, that needs also to be updated.  
15 The disproportionate signal between neural tube defects and prenatal exposure to dolutegravir,  
16 reported from VigiBase®, needs to be cautiously interpreted.

17  
18  
19  
20  
21  
22 This study has several limitations. Pharmacovigilance data are based on retrospective spontaneous  
23 reports of adverse drug reactions, with several limitations inherent to this type of data. First, duplicate  
24 cases could be notified by different reporters and it is very difficult to track individual records. Second,  
25 information could be missing, especially for clinical data, age, sex, comorbidity (i.e. maternal condition  
26 during pregnancy, preeclampsia, maternal hypertension, maternal diabetes or hepatitis coinfection),  
27 dosage or the timing of exposure during pregnancy. As we selected only ICSRs including documented  
28 age for pregnant women (12-50 years) and children (less than two years of age), it is possible that we  
29 missed several reports. To limit the information bias due to missing data, we conducted a sensitivity  
30 analysis including only well-documented ICSRs and found similar results compared to those of the main  
31 analysis, despite the few numbers of well-documented ICSRs (around 7% in our study, while one study  
32 has reported a rate of 13% in the whole database in 2013 [51]). Another, we were not able to present  
33 the RORs adjusted on the initiation period of antiretroviral drugs. As congenital anomalies occurred  
34 mainly during the first trimester of pregnancy, missing data on the timing of exposure during  
35 pregnancy remain a major limitation of this database. Furthermore, maternal age was not available in  
36 the children reports, while the risk of malformations increases with maternal age. So, the RORs could  
37 not be adjusted on maternal age. Second, the underreporting of adverse drug reactions is another  
38 limitation of voluntary spontaneous reports. It has been estimated that only 5% to 10% of adverse drug  
39 reactions are reported in France [52]. Sources of spontaneous reports are heterogeneous and their  
40 rates depend on the type of reporter, the location, the drug used, the severity of adverse events or a  
41 previous signal of disproportionate reported for another drug in the same therapeutic class [53].  
42 However, no differences in reports between cases and non-cases were found, as well as reports on a  
43 same therapeutic class [54]. As an increased number of neural tube defects related to exposure to  
44 dolutegravir before conception was reported in 2018 [20–22], the reports on INI antiretroviral drugs  
45 could suffer from notoriety bias or ripple effect. To limit these two biases, we conducted sensitivity  
46 analyses before 2018. The results were consistent with those obtained in the main analysis. Last, the  
47 disproportionate analysis could not provide a confident estimation of adverse event rates or a clear  
48 denominator for patients exposed to the drug of interest, as the analyses are only based on  
49 spontaneous reports of adverse events.

50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60 Nevertheless, our study presents several strengths. First, the worldwide pharmacovigilance database  
allows to aggregate more than 30 million spontaneous reports, collected from 155 full member

1  
2  
3 countries and 21 associate member countries participating in the WHO Programme for International  
4 Drug Monitoring [25]. So, it permits to provide the largest characterization of congenital anomalies  
5 observed after INI exposure and ensures the representativeness of the results. Second, studies  
6 conducted from VigiBase® provide early signals of pharmacovigilance for specific drugs. In a context of  
7 growing demand for safe drugs and the widespread use of new antiretroviral drugs, as INI drugs, the  
8 realization of pharmacovigilance studies remains crucial [26]. For example, this database could be used  
9 to identify a signal of potential teratogenic drugs, such as the valproic acid (identification signals for  
10 atrial septal defect, cleft palate, hypospadias and spina bifida) [55]. Third, the case/non-case design is  
11 appropriate to evaluate a potential signal between an adverse reaction and exposure to specific drugs  
12 [26], and especially to explore rare adverse drug reaction [27], such as congenital anomalies. This  
13 method is based on RORs, which are reproducible and well validated tool to evaluate  
14 disproportionality [26,56]. In our study, we included 2521 reports documenting rare adverse drug  
15 reactions. This is a large sample size for the specific populations included (i.e. children and pregnant  
16 women living with HIV). Last, to ensure the representativeness of our results, we included all  
17 antiretroviral drugs currently recommended in all children and adult population, regardless of specific  
18 recommendations in pregnant women, to describe and evaluate all adverse events reported.  
19 Moreover, we included all INI antiretroviral drugs, we did not only focus on dolutegravir, to evaluate  
20 all drugs in this therapeutic class. In addition, we collected data from a large period study (2007-2021).  
21 Finally, to confirm each MedDRA term of congenital anomalies, two researchers (LSL and IL) validated  
22 the terms of congenital anomalies with the EUROCAT classification [28].  
23  
24  
25  
26  
27  
28

## 29 Conclusion

30  
31  
32 In our study, we did not find a significant disproportionate signal between congenital anomalies and  
33 exposure to all INI-class drugs during pregnancy. However, we reported three significant signals of  
34 disproportionate between prenatal exposure to specific INI antiretroviral drugs for urinary congenital  
35 anomalies and elvitegravir or raltegravir exposures; digestive congenital anomalies and raltegravir  
36 exposure, and neural tube defects and dolutegravir exposure. While the dolutegravir signal has already  
37 been largely reported, the two other signals for raltegravir and elvitegravir exposures are not known  
38 and needs further investigation. Because of the methodological limitations of VigiBase® and because  
39 a disproportionate analysis could not indicate causal relationship between the occurrence of an  
40 adverse event and drug exposure, these safety signals should be interpreted cautiously. In addition, to  
41 date, the benefit/risk balance remain in favour of the use of INI antiretroviral drugs during pregnancy  
42 [25,48]. Our results highlight that further investigations still need to be conducted using more robust  
43 and prospective pharmaco-epidemiological studies, to ensure a deeper understanding of the risk of  
44 congenital anomalies (neurological, urinary and digestive systems) reported after *in utero* exposure to  
45 INI antiretroviral drugs, and ensure optimised pregnancy monitoring in women living with HIV.  
46  
47  
48

49 **Acknowledgements:** We gratefully acknowledge the French ANRS for their funding (ANRS n°12433  
50 B112 AAP 2020-1).  
51

52 **Conflict of interest statement:** The authors declare no conflicts of interest.  
53

54 **Funding information:** Laura Saint-Lary had a doctoral scholarship funded by the ANRS (ANRS  
55 n°12433 B112 AAP 2020-1).  
56

57 **Data availability statement (if applicable to the manuscript type):** The datasets generated  
58 during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on  
59 reasonable request.  
60



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Author's contribution:** all authors contributed to the study protocol; LSL extracted the data from VigiLyse®; LSL and IL confirmed the terms of congenital anomalies based on the CIM-10 and EUROCAT classification; LSL verified the quality of the data, realized statistical analysis and wrote the first version of manuscript; all authors interpreted the analysis, reviewed, and edited the manuscript.

British Journal of Clinical Pharmacology

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## References

- [1] UNAIDS. 2020 Global AIDS Update □— Seizing the moment □— Tackling entrenched inequalities to end epidemics 2020. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/global-aids-report> (accessed December 14, 2020).
- [2] Wedi COO, Kirtley S, Hopewell S, Corrigan R, Kennedy SH, Hemelaar J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3:e33-48. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00207-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00207-6).
- [3] WHO | Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: what's new. WHO n.d. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/policy-brief-arv-2015/en/> (accessed January 16, 2019).
- [4] WHO. HIV/AIDS - Key facts 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed January 9, 2019).
- [5] Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015;61:1715–25. <https://doi.org/10.1093/cid/civ578>.
- [6] WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach 2021. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593> (accessed December 15, 2021).
- [7] 2021 ACSoMP recommendations n.d. <https://www.who.int/publications/m/item/2021-acsoomp-recommendations> (accessed March 2, 2023).
- [8] Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, Bohannon B, Fowler MG, for the Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium. Declines in Low Birth Weight and Preterm Birth Among Infants Who Were Born to HIV-Infected Women During an Era of Increased Use of Maternal Antiretroviral Drugs: *Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004*. *PEDIATRICS* 2007;119:e900–6. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1123>.
- [9] Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, Le Chenadec J, Benhammou V, Czernichow P, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA* 2011;306:70–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.915>.
- [10] Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012;54:1348–60. <https://doi.org/10.1093/cid/cis198>.
- [11] Ørbaek M, Thorsteinsson K, Moseholm Larsen E, Katzenstein TL, Storgaard M, Johansen IS, et al. Risk factors during pregnancy and birth-related complications in HIV-positive versus HIV-negative women in Denmark, 2002-2014. *HIV Med* 2020;21:84–95. <https://doi.org/10.1111/hiv.12798>.
- [12] Williams PL, Yildirim C, Chadwick EG, Van Dyke RB, Smith R, Correia K, et al. Association of maternal antiretroviral use with microcephaly in children who are HIV-exposed but uninfected (SMARTT): a prospective cohort study - *The Lancet HIV* 2019.
- [13] WHO 2015. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: what's new. WHO n.d. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/policy-brief-arv-2015/en/> (accessed January 16, 2019).
- [14] Floridia M, Mastroiacovo P, Tamburrini E, Tibaldi C, Todros T, Crepaldi A, et al. Birth defects in a national cohort of pregnant women with HIV infection in Italy, 2001-2011. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2013;120:1466–75. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12285>.
- [15] Townsend CL, Tookey PA, Cortina-Borja M, Peckham CS. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-1-infected women in the United Kingdom and Ireland,



- 1990 to 2003. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2006;42:91–4.  
<https://doi.org/10.1097/01.qai.0000196667.24239.c2>.
- [16] Grosch-Woerner I, Puch K, Maier RF, Niehues T, Notheis G, Patel D, et al. Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV Med* 2008;9:6–13. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2008.00520.x>.
- [17] Joao EC, Calvet GA, Krauss MR, Freimanis Hance L, Ortiz J, Ivalo SA, et al. Maternal antiretroviral use during pregnancy and infant congenital anomalies: the NISDI perinatal study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2010;53:176–85. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181c5c81f>.
- [18] Brogly SB, Abzug MJ, Watts DH, Cunningham CK, Williams PL, Oleske J, et al. Birth defects among children born to human immunodeficiency virus-infected women: pediatric AIDS clinical trials protocols 219 and 219C. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:721–7. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181e74a2f>.
- [19] Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, Hazra R, Van Dyke RB, Rich K, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr* 2015;169:48–55. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1889>.
- [20] Mofenson LM. In-utero ART exposure and the need for pharmacovigilance 2018:2296.
- [21] Hampton SG. Update recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV 2018:16.
- [22] Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M, et al. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study - ScienceDirect. *Lancet Glob Health* 2018;6:e716.
- [23] Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med* 2019;381:827–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905230>.
- [24] WHO. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens 2019.
- [25] Olsson S. The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf* 1998;19:1–10. <https://doi.org/10.2165/00002018-199819010-00001>.
- [26] Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:905–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04037.x>.
- [27] Faillie J-L. Case-non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapie* 2019;74:225–32. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.01.006>.
- [28] EUROCAT. EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster 2013. [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Full\\_Guide\\_1\\_4\\_version\\_28\\_DEC2018.pdf](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Full_Guide_1_4_version_28_DEC2018.pdf) (accessed September 13, 2019).
- [29] Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH 2018:27.
- [30] VIDAL - VIH (infection par le) - Prise en charge 2020. [https://www.vidal.fr/recommandations/1783/vih\\_infection\\_par\\_le/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1783/vih_infection_par_le/prise_en_charge/) (accessed October 1, 2020).
- [31] European AIDS Clinical Society. EACS-Recommendations Version 10.0 Novembre 2019 2019.
- [32] World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk n.d. <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups> (accessed July 9, 2021).
- [33] Khouri C, Nguyen T, Revol B, Lepelley M, Pariente A, Roustit M, et al. Leveraging the Variability of Pharmacovigilance Disproportionality Analyses to Improve Signal Detection Performances. *Front Pharmacol* 2021;12:668765. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.668765>.



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- [34] Waller PC, Lee EH. Responding to drug safety issues. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8:535–52. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1557\(199912\)8:7<535::AID-PDS456>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1557(199912)8:7<535::AID-PDS456>3.0.CO;2-D).
- [35] Pereira GFM, Kim A, Jalil EM, Fernandes Fonseca F, Shepherd BE, Veloso VG, et al. Dolutegravir and pregnancy outcomes in women on antiretroviral therapy in Brazil: a retrospective national cohort study. *Lancet HIV* 2021;8:e33–41. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30268-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30268-X).
- [36] Money D, Lee T, O'Brien C, Brophy J, Bitnun A, Kakkar F, et al. Congenital anomalies following antenatal exposure to dolutegravir: a Canadian surveillance study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2019;126:1338–45. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15838>.
- [37] Rasi V, Cortina-Borja M, Peters H, Sconza R, Thorne C. Brief Report: Surveillance of Congenital Anomalies After Exposure to Raltegravir or Elvitegravir During Pregnancy in the United Kingdom and Ireland, 2008-2018. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2019;80:264–8. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001924>.
- [38] van De Ven NS, Pozniak AL, Levi JA, Clayden P, Garratt A, Redd C, et al. Analysis of Pharmacovigilance Databases for Dolutegravir Safety in Pregnancy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz684>.
- [39] Chouchana L, Beeker N, Treluyer J-M. Is There a Safety Signal for Dolutegravir and Integrase Inhibitors During Pregnancy? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2019;81:481–6. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002065>.
- [40] Vannappagari V, Thorne C, Eppicc for A and. Pregnancy and Neonatal Outcomes Following Prenatal Exposure to Dolutegravir. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;81:371. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002035>.
- [41] Waitt C, Orrell C, Walimbwa S, Singh Y, Kintu K, Simmons B, et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: A randomised trial (DoIPHIN-1 study). *PLoS Med* 2019;16:e1002895. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002895>.
- [42] Shamsuddin H, Raudenbush CL, Sciba BL, Zhou Y-P, Mast TC, Greaves WL, et al. Evaluation of Neural Tube Defects (NTDs) After Exposure to Raltegravir During Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2019;81:247–50. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002031>.
- [43] Saint-Lary L, Diallo A, de Monteynard L-A, Paul C, Marchand L, Tubiana R, et al. In utero exposure to antiretroviral drugs and pregnancy outcomes: Analysis of the French ANRS pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol* 2021. <https://doi.org/10.1111/bcp.15075>.
- [44] Sibiude J, Le Chenadec J, Mandelbrot L, Dollfus C, Matheron S, Lelong N, et al. Risk of birth defects and perinatal outcomes in HIV-infected women exposed to integrase strand inhibitors during pregnancy. *AIDS Lond Engl* 2021;35:219–26. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002719>.
- [45] Hill AM. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-positive pregnant women: a systematic review n.d.
- [46] Alemu FM, Yalew AW. Does antiretroviral therapy cause congenital malformations? A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health* 2021;43:e2021008. <https://doi.org/10.4178/epih.e2021008>.
- [47] Sibiude J, Warszawski J, Blanche S, Dialla O, Faye A, Dollfus C, et al. Evaluation of the risk of birth defects among children exposed to raltegravir in utero in the ANRS-French Perinatal Cohort EPF 2017. <https://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/3037> (accessed January 14, 2022).
- [48] Patel K, Huo Y, Jao J, Powis KM, Williams PL, Kacanek D, et al. Dolutegravir in Pregnancy as Compared with Current HIV Regimens in the United States. *N Engl J Med* 2022;387:799–809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200600>.
- [49] Raesima MM, Ogbuabo CM, Thomas V, Forhan SE, Gokatweng G, Dintwa E, et al. Dolutegravir Use at Conception - Additional Surveillance Data from Botswana. *N Engl J Med* 2019;381:885–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1908155>.
- [50] Dugdale CM, Ciaranello AL, Bekker L-G, Stern ME, Myer L, Wood R, et al. Risks and Benefits of Dolutegravir- and Efavirenz-Based Strategies for South African Women With HIV of Child-

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- Bearing Potential: A Modeling Study. *Ann Intern Med* 2019;170:614–25.  
<https://doi.org/10.7326/M18-3358>.
- [51] Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. *vigiGrade*: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf* 2014;37:65–77.  
<https://doi.org/10.1007/s40264-013-0131-x>.
- [52] Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA* 2002;288:1588. <https://doi.org/10.1001/jama.288.13.1588>.
- [53] Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf* 2006;29:385–96. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>.
- [54] Pierfitte C, Bégaud B, Lagnaoui R, Moore ND. Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs? *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:329–31. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00881.x>.
- [55] Cavadino A, Sandberg L, Öhman I, Bergvall T, Star K, Dolk H, et al. Signal Detection in EUROmedicAT: Identification and Evaluation of Medication-Congenital Anomaly Associations and Use of *VigiBase* as a Complementary Source of Reference. *Drug Saf* 2021;44:765–85. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01073-z>.
- [56] Moore N, Thiessard F, Bégaud B. The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:285–6. <https://doi.org/10.1002/pds.1058>.

**Table 1:** Description of the 2521 unique individual case safety reports characteristics of the combined population exposed to integrase inhibitor (INI) and non-INI antiretroviral drugs, in Vigibase® from 2007 to 2021.

	Combined population N=2521	
	INI (N, %)	Non-INI ARV drugs (N, %)
Total number of unique ICSRs	664 (26.3)	1857 (73.7)
Mean number of ADR per ICSR (sd)	3.0 (2.3)	2.8 (2.3)
<b>Reporting period</b>		
2007-2013	82 (12.3)	914 (49.2)
2014-2021	582 (87.7)	943 (50.8)
2018-2021*	369 (55.6)	192 (10.3)
<b>Reporting region</b>		
HIC	626 (94.3)	1751 (94.3)
Region of the Americas	443 (66.7)	1324 (71.3)
European region	173 (26.1)	419 (22.6)
Western Asia region	10 (1.5)	8 (0.4)
LMIC	38 (5.7)	106 (5.7)
African region	33 (5.0)	101 (5.4)
Region of South of Americas	5 (0.8)	4 (0.2)
Asia region	0	1 (0.1)
<b>Reporter qualification</b>		
Health professional	514 (77.4)	1448 (78.0)
Other health professional	339 (51.1)	967 (52.1)
Physician	194 (29.2)	482 (26.0)
Pharmacist	18 (2.7)	320 (17.2)
Non-health professional	202 (30.4)	289 (15.6)
Consumer/non-health professional	202 (30.4)	289 (15.6)
<b>Score of completeness (VigiGrade)</b>		
0-0.5	391 (58.9)	1170 (63.0)
0.5-0.7	222 (33.4)	551 (29.7)
≥0.8	51 (7.7)	136 (7.3)
<b>Age group</b>		
0-1 month	77 (11.6)	245 (13.2)
1-23 months	54 (8.1)	81 (4.4)
12-17 years	6 (0.9)	25 (1.3)
18-44 years	519 (78.2)	1489 (80.2)
45-50 years	8 (1.2)	17 (0.9)
<b>Sex among children &lt;2 years of age</b>		
Men	51 (7.7)	151 (8.1)
0-1 month	26 (51.0)	112 (74.2)
1-23 months	25 (49.0)	39 (25.8)
Girl	59 (8.9)	137 (7.4)
0-1 month	34 (57.6)	110 (80.3)
1-23 months	25 (42.4)	27 (19.7)

ADR: adverse drug reaction; ARV: antiretroviral drugs; HIC: High Income Countries; ICSR: individual case safety report; LMIC: Low-to-Middle Income Countries; SD: Standard Deviation.

\* In 2018, the WHO has reported an increased number of neural tube defects related to exposure to dolutegravir (DTG) before conception [21–23].



**Table 2:** Description of antiretroviral drugs exposure in the combined population (n=2521), in Vigibase® from 2007 to 2021.

Combined population N=2521	
<b>Antiretroviral drugs of interest (N, %)</b>	
<b>Protease inhibitors (PI)</b>	
<i>atazanavir</i>	686 (27.2)
<i>lopinavir</i>	624 (24.8)
<i>darunavir</i>	358 (14.2)
<b>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)</b>	
<i>nevirapine</i>	385 (15.3)
<i>efavirenz</i>	367 (14.6)
<i>rilpivirine</i>	124 (4.9)
<b>Integrase inhibitors (INI)</b>	
<i>raltegravir</i>	310 (12.3)
<i>dolutegravir</i>	292 (11.6)
<i>elvitegravir</i>	92 (3.6)
<i>bictegravir</i>	24 (1.0)
<b>Other concomitant antiretroviral drugs (N, %)</b>	
<b>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)</b>	
<i>tenofovir</i>	1521 (60.3)
<i>emtricitabine</i>	1316 (52.2)
<i>lamivudine</i>	1178 (46.7)
<i>zidovudine</i>	915 (36.3)
<i>abacavir</i>	352 (14.0)
<i>stavudine</i>	133 (5.3)
<i>didanosine</i>	121 (4.8)
<i>zalcitabine</i>	4 (0.2)
<i>delavirdine</i>	2 (0.1)
<b>Protease inhibitors (PI)</b>	
<i>nelfinavir</i>	75 (3.0)
<i>saquinavir</i>	26 (1.0)
<i>indinavir</i>	20 (0.8)
<i>fosamprenavir</i>	19 (0.8)
<i>tipranavir</i>	7 (0.3)
<i>amprenavir</i>	3 (0.1)
<b>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)</b>	
<i>etravirine</i>	50 (2.0)
<b>Fusion inhibitors</b>	
<i>enfuvirtide</i>	25 (1.0)
<b>CCR5 antagonists</b>	
<i>maraviroc</i>	17 (0.7)
<b>Integrase inhibitors (INI)</b>	
<i>cabotegravir</i>	3 (0.1)
<b>Number of antiretroviral drugs per ICSRs (N, %)</b>	
<b>Monotherapy</b>	
NNRTI	33 (1.3)
PI	26 (1.0)
INI	15 (0.6)
<b>Combination (≥2)</b>	
PI	1619 (64.2)
NNRTI	825 (32.7)
INI	649 (25.7)
Fusion inhibitor	26 (1.0)
CCR5 antagonist	17 (0.7)
<b>Imputation of antiretroviral drugs (N, %)</b>	
Suspect	2531 (82.8)



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Concomitant 525 (17.2)  
ICSR: individual case safety reports; HIV: Human Immunodeficiency Virus; INI: integrase inhibitors; NRTI: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI: protease inhibitor



**Table 3:** Description of all congenital anomalies according to EUROCAT classification, reported in the 317 unique ICSRs of the combined population, after exposure to integrase inhibitors (INI) vs non-INI antiretroviral drugs, in Vigibase® from 2007 to 2021.

All congenital anomalies reported from the combined population N=520 in 327 unique ICSRs			
	EUROCAT Code	INI N, (%)	Non-INI ARV drugs N, (%)
<b>Total number of congenital anomalies</b>		<b>161 (31.0)</b>	<b>359 (69.0)</b>
<b>General terms</b>		<b>11 (6.9)</b>	<b>22 (6.1)</b>
Congenital anomaly/ in offspring		4 (2.5)	17 (4.7)
Gene mutation/ Acquired gene mutation		3 (1.9)	3 (0.8)
Teratogenicity		4 (2.5)	0
<b>Congenital malformations of the circulatory system</b>	<b>20-28</b>	<b>33 (20.6)</b>	<b>96 (26.7)</b>
Ventricular septal defect	Q21.0	10 (6.3)	23 (6.4)
Atrial septal defect	Q21.1	7 (4.4)	16 (4.5)
Patent ductus arteriosus	Q25.0	5 (3.1)	15 (4.2)
Heart disease congenital	Q24.9	2 (1.3)	4 (1.1)
Coarctation of the aorta	Q25.1	0	5 (1.4)
Atrioventricular septal defect	Q21.2	1 (0.6)	4 (1.1)
Fallot's tetralogy	Q21.3	0	4 (1.1)
<b>Congenital malformations and deformations of the musculoskeletal system</b>	<b>65-79</b>	<b>21 (13.1)</b>	<b>76 (21.2)</b>
Polydactyly	Q69.9	7 (4.6)	23 (6.4)
Talipes	Q66.8	1 (0.6)	10 (2.8)
Limb malformation	Q74.9	0	5 (1.4)
Exomphalos	Q79.2	1 (0.6)	4 (1.1)
Plagiocephaly	Q67.3	3	2 (0.6)
Skull malformation	Q75.8	0	4 (1.1)
Syndactyly	Q70.9	1 (0.6)	3 (0.8)
Congenital foot malformation	Q66.8	0	4 (1.1)
<b>Congenital malformations of the nervous system</b>	<b>00-07</b>	<b>21 (13.1)</b>	<b>40 (11.1)</b>
Congenital central nervous system anomaly	Q07.9	3 (1.9)	6 (1.7)
Microcephaly	Q02	0	9 (2.5)
Neural tube defect	Q05.9	3 (1.9)	4 (1.1)
Spina bifida	Q05	3 (1.9)	6 (1.7)
Dandy-Walker syndrome	Q03.1	0	3 (0.8)
Congenital hydrocephalus	Q03	0	3 (0.8)

1				
2				
3	<b>Congenital malformations of the urinary system</b>	<b>60-64</b>	<b>20 (12.5)</b>	<b>21 (6.2)</b>
4	Renal aplasia	Q60.5	1 (0.6)	6 (1.7)
5	Renal dysplasia	Q61.4	2 (1.3)	4 (1.1)
6	Congenital cystic kidney disease	Q61.9	4 (2.5)	0
7	Congenital hydronephrosis	Q62.0	3 (1.9)	1 (0.3)
8	<b>Chromosomal anomalies, not elsewhere classified</b>	<b>90-99</b>	<b>9 (5.6)</b>	<b>23 (6.4)</b>
9	Trisomy 21	Q90.9	5 (3.1)	12 (3.3)
10	Trisomy 18	Q91.0	1 (0.6)	3 (0.8)
11	<b>Congenital malformations of the digestive system</b>	<b>38-45</b>	<b>18 (11.3)</b>	<b>12 (3.3)</b>
12	Esophageal atresia	Q39.0	5 (3.1)	1 (0.3)
13	Anal atresia	Q42.3	3 (1.9)	3 (0.8)
14	Intestinal malrotation	Q43.3	4 (2.5)	1 (0.3)
15	<b>Other congenital malformations</b>	<b>80-89</b>	<b>8 (5.0)</b>	<b>19 (5.3)</b>
16	Dysmorphism	Q89.9	1 (0.6)	6 (1.7)
17	<b>Congenital malformations of genital organs</b>	<b>50-56</b>	<b>10 (6.2)</b>	<b>18 (5.0)</b>
18	Hypospadias	Q54.9	2 (1.3)	6 (1.7)
19	Cryptorchism	Q53.9	2 (1.3)	5 (1.4)
20	<b>Congenital malformations of eye, face and neck</b>	<b>10-18</b>	<b>4 (2.5)</b>	<b>15 (4.2)</b>
21	Ear malformation	Q16.9	2 (1.3)	3 (0.8)
22	<b>Congenital malformations of the respiratory system</b>	<b>30-34</b>	<b>2 (1.3)</b>	<b>10 (2.8)</b>
23	Laryngomalacia	Q31.5	1 (0.6)	3 (0.8)
24	Congenital nose malformation	Q30.9	0	3 (0.8)
25	<b>Cleft lip and cleft palate</b>	<b>35-37</b>	<b>3 (1.9)</b>	<b>7 (1.9)</b>
26	Cleft lip	Q36.9	2 (1.3)	4 (1.1)

ARV: antiretroviral drugs; ICSR: Individual Case Safety Report; We only presented congenital anomalies terms when at least three ICSRs were reported for INI or non-INI antiretroviral drugs.

**Table 4:** Global analysis reporting crude and adjusted Reporting Odds Ratios (aROR) for the signal detection between congenital anomalies and integrase inhibitor (INI)-class antiretroviral drugs use versus non-INI antiretroviral drugs.

	Cases	Non-cases	Combined population	
			Crude ROR [95%CI]	Adjusted ROR [95%CI] <sup>a</sup>
Any INI-class	104	560	1.36 [1.06-1.75]	1.13 [0.85-1.51]
raltegravir	54	256	1.55 [1.12-2.14]	<b>1.42 [1.01-1.99]</b>
dolutegravir	39	253	1.13 [0.78-1.63]	0.84 [0.55-1.27]
elvitegravir	19	73	1.91 [1.13-3.22]	1.50 [0.86-2.62]
bictegravir	4	20	1.47 [0.50-4.33]	1.06 [0.35-3.26]

95%CI: 95% Confidence Interval; INI: integrase inhibitors; ROR: Reporting Odds Ratio.

a: RORs were adjusted on ICSR (individual case safety reports), location and date, and concomitant use of teratogenic drugs.



**Table 5:** Crude and adjusted Reporting Odds Ratios for the signal detection between integrase inhibitor (INI) antiretroviral drugs use and specific congenital anomalies reported according to the EUROCAT classification, compared to non-INI antiretroviral drugs.

	Combined population (n=2521)			
	Cases	Non-cases	Crude ROR [95%CI]	Adjusted ROR [95%CI] <sup>a</sup>
<b>Congenital malformations of the circulatory system</b>				
Any INI-class	27	637	1.25 [0.79-1.98]	1.32 [0.78-2.26]
<b>Congenital malformations and deformations of the musculoskeletal system</b>				
Any INI-class	19	645	0.84 [0.49-1.41]	0.80 [0.44-1.43]
<b>Congenital malformations of the urinary system</b>				
Any INI-class	16	648	2.52 [1.28-4.98]	<b>2.43 [1.08-5.43]</b>
raltegravir	11	299	3.76 [1.76-8.04]	<b>3.40 [1.51-7.69]</b>
elvitegravir	5	87	5.87 [2.13-16.18]	<b>3.86 [1.22-12.19]</b>
dolutegravir	3	289	1.06 [0.31-3.62]	0.78 [0.19-3.12]
bictegravir	1	91	b	b
<b>Congenital malformations of the nervous system</b>				
Any INI-class	14	650	1.15 [0.62-2.17]	1.16 [0.56-2.38]
<i>Neural tube defects</i>				
Any INI-class	9	655	1.81 [0.78-4.20]	<b>3.02 [1.09-8.37]</b>
raltegravir	3	307	1.29 [0.37-4.50]	2.24 [0.59-8.58]
dolutegravir	6	286	2.76 [1.05-7.25]	<b>4.71 [1.21-18.36]</b>
<b>Congenital malformations of the digestive system</b>				
Any INI-class	14	650	3.31 [1.52-7.20]	<b>3.09 [1.22-7.84]</b>
raltegravir	9	301	4.60 [1.92-11.00]	<b>4.75 [1.81-12.48]</b>
dolutegravir	4	292	2.14 [0.68-6.67]	1.12 [0.29-4.41]
elvitegravir	1	23	b	b
<b>Chromosomal anomalies, not elsewhere classified</b>				
Any INI-class	9	655	1.15 [0.53-2.50]	1.03 [0.42-2.52]
<b>Congenital malformations of genital organs</b>				
Any INI-class	9	655	1.49 [0.66-3.35]	1.71 [0.66-4.43]
<b>Other congenital malformations</b>				
Any INI-class	6	658	0.93 [0.37-2.36]	0.66 [0.24-1.86]
<b>Congenital malformations of eye, face and neck</b>				
Any INI-class	4	660	0.80 [0.26-2.43]	0.60 [0.18-2.05]
<b>Congenital malformations of the respiratory system</b>				
Any INI-class	2	662	b	b
<b>Cleft lip and cleft palate</b>				

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46

---

Any INI-class	2	662	b	b
---------------	---	-----	---	---

---

95%CI: 95% Confidence Interval; INI: integrase inhibitors; ROR: Reporting Odds Ratio.

a: RORs were adjusted on ICSR (individual case safety reports) location and date, and concomitant use of teratogenic drugs.

b: RORs were calculated when more than three cases were found [34].

British Journal of Clinical Pharmacology

**Table 6:** Sensitivity analyses according to time period (before and after 2018), data quality, and congenital anomalies classes, reporting crude and adjusted Reporting Odds Ratios for the signal detection between congenital anomalies and integrase inhibitor (INI) antiretroviral drugs versus non-INI antiretroviral drugs.

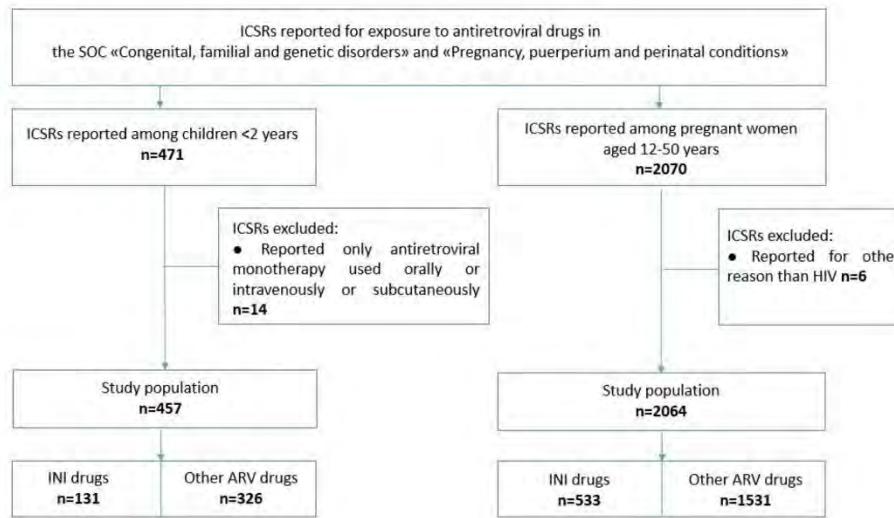
	Cases	Non-cases	Combined population	
			Crude ROR [95%CI]	Adjusted ROR [95%CI] <sup>a</sup>
<b>By reporting period</b>				
<b>Before 2018*</b>				
Any INI-class	38	257	1.14 [0.79-1.66]	1.06 [0.72-1.57]
<b>After 2018*</b>				
Any INI-class	66	303	1.09 [0.69-1.73]	1.09 [0.69-1.74]
<b>By reporting quality: ICSRs with VigiGrade score <math>\geq 0.8</math></b>				
Any INI-class	9	42	1.61 [0.66-3.91]	0.81 [0.29-2.27]
<b>By congenital anomalies classes: exclusion of chromosomal anomalies</b>				
Any INI-class	95	560	1.38 [1.06-1.79]	1.14 [0.84-1.54]

95%CI: 95% Confidence Interval; INI: integrase inhibitors; ROR: Reporting Odds Ratio.

a: RORs were adjusted on ICSR (individual case safety reports) location and date, and concomitant use of teratogenic drugs.

\* In 2018, the WHO has reported an increased number of neural tube defects related to exposure to dolutegravir (DTG) before conception [21–23].

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



**Figure 1:** Flow-chart of study population identification (children <2 years of age and pregnant women aged 12-50 years), extracted from the System Organ Classes (SOC) exposed to integrase inhibitor (INI) and non-INI antiretroviral drugs during pregnancy, in Vigibase® from 2007 to 2021.

ARV: antiretroviral drugs; ICSR: individual case safety report; INI: integrase inhibitor; HIV: Human Immunodeficiency Virus,



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### List of figures and tables (7/8)

**Table 1:** Description of the 2521 unique individual case safety reports characteristics of the combined population exposed to integrase inhibitor (INI) and non-INI antiretroviral drugs, in Vigibase® from 2007 to 2021.

**Table 2:** Description of antiretroviral drugs exposure in the combined population (n=2521), in Vigibase® from 2007 to 2021.

**Table 3:** Description of all congenital anomalies according to EUROCAT classification, reported in the 317 unique ICSRs of the combined population, after exposure to integrase inhibitors (INI) vs non-INI antiretroviral drugs, in Vigibase® from 2007 to 2021.

**Table 4:** Global analysis reporting crude and adjusted Reporting Odds Ratios (aROR) for the signal between congenital anomalies and integrase inhibitor (INI)-class antiretroviral drugs use versus non-INI antiretroviral drugs.

**Table 5:** Crude and adjusted Reporting Odds Ratios for the signal between integrase inhibitor (INI) antiretroviral drugs use and specific congenital anomalies reported according to the EUROCAT classification, compared to non-INI antiretroviral drugs.

**Table 6:** Sensitivity analyses according to time period (before and after 2018), data quality, and congenital anomalies classes, reporting crude and adjusted Reporting Odds Ratios for the signal between congenital anomalies and integrase inhibitor (INI) antiretroviral drugs versus non-INI antiretroviral drugs.

**Figure 1:** Flow-chart of study population identification (children <2 years of age and pregnant women aged 12-50 years), extracted from the System Organ Classes (SOC) exposed to integrase inhibitor (INI) and non-INI antiretroviral drugs during pregnancy, in Vigibase® from 2007 to 2021.

## **D) EuroCAARV : European study of Congenital Anomalies associated with Antiretroviral medicine exposure**

### **a) Contexte**

Les effets bénéfiques des médicaments antirétroviraux sur la santé maternelle et la PTME ont largement été démontrés dans de nombreuses études. Toutefois, l'utilisation de ces médicaments soulève encore des préoccupations quant à leurs potentiels effets foeto-toxiques. En effet, un risque accru d'hypospadias et d'anomalies congénitales du système circulatoire a été mis en évidence après une exposition in utero à la zidovudine, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) (149,150). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés dans des études ultérieures (151). Une potentielle toxicité mitochondriale a également été suspectée dans le cas d'une exposition aux INTI, pouvant impacter la fonction cardiaque (152). Ce risque, estimé à moins de 0,5%, a été considéré faible, comparativement à la réduction importante de la transmission mère-enfant du VIH.

De plus, certaines études ont rapporté un risque accru d'anomalies congénitales après une exposition prénatale à l'efavirenz, un inhibiteur non nucléoside de la transcriptase inverse (INNTI) (142,143). Des cas d'anencéphalies, de microphthalmies et de fentes palatines chez les primates, ainsi que des cas d'anomalies de fermeture du tube neural chez l'Homme ont été notifiés après une exposition in utero à l'efavirenz (64). Ces données ont suscité des inquiétudes quant à l'utilisation de l'efavirenz au cours du premier trimestre de grossesse, et plus largement chez les femmes en âge de procréer. Néanmoins, des résultats rassurants ont été rapportés à partir des données recueillies prospectivement. En 2012, une revue systématique de la littérature et une méta-analyse actualisée n'ont pas révélé de risque accru d'anomalies congénitales après une exposition à l'efavirenz, en comparaison des autres médicaments antirétroviraux, au cours du premier trimestre (un cas d'anomalie de fermeture du tube neural a été déclaré parmi 1437 grossesses exposées à l'efavirenz (0,07 % [0,0002-0,69]) (153). De ce fait de 2006 à 2019, une trithérapie basée sur l'efavirenz a été recommandée comme traitement de première ligne chez les femmes enceintes.

En 2018, un risque accru d'anomalies de fermeture du tube neural lié à l'exposition préconceptionnelle au dolutegravir, un inhibiteur de l'intégrase, a été notifié (69,71,72). La prévalence de cette malformation a diminué de 0,9 % à 0,3 % à l'issue des analyses finales de l'étude Tsepamo (cinq cas ont été signalés parmi 1683 grossesses exposées au dolutegravir (0,30% [0,13-0,69]) (70). Le risque absolu d'anomalies de fermeture du tube neural observé dans l'étude Tsepamo est depuis considéré comme très faible (3 sur 1000 contre 1 sur 1000 dans la population générale). Ainsi, depuis 2019 une trithérapie basée sur le dolutegravir est recommandée comme traitement de première ligne chez toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris les femmes enceintes.

### **b) Problématique et objectif**

Les précédents signaux semblent être des associations aléatoires inévitables, soulignant la nécessité de continuer à mener des études prospectives sur l'effet des médicaments antirétroviraux sur la survenue d'événements indésirables graves, tels que les anomalies congénitales. Nous nous sommes interrogés quant à la confirmation ou non des précédents signaux retrouvés dans la littérature scientifique, et à l'exploration de registres de malformations dans le but de détecter de potentiels

nouveaux signaux. Ainsi, nous avons cherché à évaluer le risque d'anomalies congénitales après une exposition aux médicaments antirétroviraux, en utilisant la base de données centrale d'EUROmediCAT, de 1995 à 2019.

### **c) Méthodes**

Une série exhaustive de cas et une étude de type cas/non-cas malformés ont été réalisées pour évaluer l'exposition aux médicaments antirétroviraux pendant la grossesse et la survenue d'anomalies congénitales, en utilisant la base de données centrale d'EUROmediCAT. Celle-ci est basée sur 25 registres de malformations dans 17 pays européens, couvrant plus de 13 millions de naissances. L'exposition aux médicaments antirétroviraux au cours du premier trimestre de grossesse a été définie selon le guide d'EUROCAT (115), comme la période allant du premier jour des dernières règles jusqu'à 12 semaines complètes d'aménorrhée (jour 0 au jour 83). Les médicaments antirétroviraux ont été identifiés selon les codes ATC (J05A-E/F/G/R/X). Les anomalies congénitales ont été classées selon les codes ICD9 (740-759) et ICD10 (Q00-Q99), et par sous-groupes selon la classification d'EUROCAT.

Une revue de la littérature a été conduite afin d'identifier des précédents signaux de malformations observés après une exposition aux médicaments antirétroviraux. Les recherches bibliographiques ont été effectuées à partir de PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library et Reprotox. Pour être incluses, les études de cohorte devaient avoir été menées entre 1995 et 2019, dans des pays à haut revenu, chez des femmes enceintes vivant avec le VIH exposées à des médicaments antirétroviraux. Les critères d'inclusion étaient similaires à ceux appliqués pour la sélection de la population dans la base centrale d'EUROmediCAT pour des naissances vivantes, des mort-nés après 20 semaines de grossesse ou des interruptions de grossesse pour anomalie congénitale : toutes les anomalies congénitales et les médicaments antirétroviraux (définis à partir du code ATC) étaient éligibles.

Pour tous les cas d'anomalies congénitales exposés à des médicaments antirétroviraux, nous avons décrit la répartition par registre, puis selon les données maternelles (âge, maladies avant et pendant la grossesse, exposition aux médicaments antirétroviraux) et les données de naissance (naissances uniques ou multiples, âge gestationnel à la naissance, sexe, poids à la naissance, âge au diagnostic des anomalies congénitales, anomalies congénitales classées par système). Lorsque moins de 20 cas étaient exposés à un médicament antirétroviral, une série de cas rapportant une descriptive précise des malformations a été réalisée. Les résultats considérés confidentiels ne seront pas présentés dans ces travaux de thèse. Lorsqu'un signal antérieur a été identifié, nous avons réalisé une analyse par méthode de contrôle des cas malformés. Pour les médicaments regroupant plus de 20 cas exposés et plus de trois anomalies congénitales similaires, nous avons menés une analyse exploratoire afin de détecter de potentiels nouveaux signaux. Dans les deux cas précédemment cités, nous avons estimés des reporting odds ratio (ROR) et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%), correspondant aux rapports de côtes de notifications entre les cas exposés aux médicaments antirétroviraux et les non-cas non exposés aux médicaments antirétroviraux. Les ROR ont été estimés pour chaque sous-groupe de malformations, défini selon la classification d'EUROCAT. Pour ces analyses, chaque médicament antirétroviral a été évalué séparément, les autres médicaments antirétroviraux ont été exclus du groupe de comparaison « non exposés ». Les co-médications avec des tératogènes connus ont également été exclues. Le groupe de comparaison « non exposé aux médicaments antirétroviraux » a été classé en deux catégories : un groupe excluant les anomalies génétiques et chromosomiques, et un groupe constitué exclusivement de contrôles génétiques et chromosomiques. De plus, les analyses

principales ont été effectuées uniquement sur les cas de malformations pour lesquels l'exposition maternelle au cours du premier trimestre était confirmée. L'ensemble des cas (avec exposition confirmée ou non) a été évalué dans une analyse de sensibilité. Les ROR ont été ajustés dans des modèles de régression logistiques sur le registre et l'âge maternel (cinq catégories : 14-19, 20-29, 30-40, ≥41 ans). Dans les analyses exploratoires, une correction de Bonferroni a été appliquée ( $p < 0,0015$ ). Dans le cas où un signal était mis en évidence dans les analyses exploratoires pour un médicament antirétroviral spécifique, nous avons conduit les analyses statistiques pour les combinaisons d'antirétroviraux les plus fréquemment retrouvées (exemple : tenofovir/emtricitabine). La sélection de la population d'étude est résumée dans la figure 17.

#### **d) Résultats**

Entre 1995 et 2019, 173 cas de malformations ont été observés après une exposition aux médicaments antirétroviraux, au sein de 14 registres. La majorité de ces cas ont été rapportés en France (50,3%), Italie (13,9%) et Espagne (13,9%) (Figure 16). L'infection par le VIH était majoritairement déclarée comme maladie maternelle avant (61,8%) et pendant (11,6%) la grossesse. L'âge maternel médian était de 34,0 ans [29,0-38,0]. Les cas concernaient 161 naissances uniques (93,1%) et 12 naissances gémellaires (6,9%), comprenant 50,8% de nouveau-nés de sexe masculin. Une mortinatalité a été déclarée pour 3,5% des cas, un arrêt de la grossesse pour anomalie fœtale pour 13,9% des cas et une naissance vivante pour 82,7% des cas. Parmi les naissances vivantes ( $n=143$ ), 23,8% correspondaient à des naissances prématurées (2,8% de grande prématurité (entre 23 et 31 semaines d'aménorrhée) et 21,0% de prématurité modérée (entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée)), et 32,2% présentaient un faible poids de naissance (6,3% de très faible poids de naissance ( $<1500g$ ) et 25,9% de faible poids de naissance modéré (entre 1500 et 2500g)). L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 3.

L'exposition au cours du premier trimestre a été confirmée pour 72,3% des cas. Les médicaments antirétroviraux retrouvés pour plus de 20 cas étaient le tenofovir (TDF,  $n=65$ ), l'emtricitabine (FTC,  $n=54$ ), la lamivudine (3TC,  $n=51$ ), la zidovudine (ZDV,  $n=49$ ), le lopinavir (LPV,  $n=48$ ), l'abacavir (ABC,  $n=21$ ) et la nevirapine (NVP,  $n=20$ ). Ces médicaments étaient majoritairement reçus sous forme de trithérapies (53,8%). Les résultats sont résumés dans le tableau 4. La majorité des cas présentaient des malformations uniques (60,7%) ou deux malformations associées (13,9%). Les anomalies congénitales étaient diagnostiquées pendant la période prénatale (45,7%) (principalement au cours des 22 premières semaines d'aménorrhée (49,4%)), à la naissance (36,4%), ou durant la première semaine de vie (8,1%) (tableau 5). Des anomalies congénitales du cœur (42,2%), des anomalies chromosomiques (20,2%), des malformations des membres (18,5%), et des anomalies congénitales du système urinaire (11,0%) et nerveux (10,4%) ont été principalement rapportées après une exposition aux médicaments antirétroviraux. Le détail de l'ensemble des anomalies congénitales est décrit dans le tableau 6.

Les résultats précédemment cités étaient similaires pour chaque médicament antirétroviral étudié ultérieurement dans les analyses statistiques. De plus, bien que seulement 17 cas aient été exposés à l'atazanavir (ATV), ceux-ci ont été inclus dans les analyses statistiques, tenant compte d'un précédent signal relatif à des malformations des membres et à un effectif relativement proche de 20.

L'analyse principale a été conduite à partir de 124 cas exposés aux médicaments antirétroviraux, excluant deux cas exposés conjointement à un médicament tératogène et 47 cas pour lesquels l'exposition au cours du premier trimestre n'était pas confirmée (Figure 17). L'analyse principale des



données a permis de confirmer le précédent signal retrouvé dans la littérature relatif à la survenue d'anomalies congénitales du cœur et une exposition prénatale à la zidovudine, en comparaison de la population d'étude non exposée présentant une malformation non-génétique (aROR 3.66 [1.63-8.23]). Les 17 cas d'anomalies congénitales du cœur rapportés après une exposition au cours du premier trimestre à la zidovudine ont été notifiés entre 2001 et 2015, en Espagne (Valence n=7), France (Paris n=4), Italie (Toscane n=3), Suisse (Vaud n=2), et Allemagne (Saxony Anhalt n=1). L'âge maternel médian était de 32 ans [29-37]. Les cas concernaient uniquement des naissances vivantes, pour lesquelles 11 malformations uniques ont été déclarées et six multiples. Les 11 malformations uniques ont été décrites comme suit : défaut septal auriculaire (n=4), défaut septal ventriculaire (n=3), sténose pulmonaire congénitale (n=1), tétralogie de Fallot (n=1), syndrome cardiaque gauche hypoplasique (n=1), sténose de l'artère pulmonaire (n=1). Cinq malformations cardiaques multiples ont été retrouvées (Défaut septal auriculaire/sténose de l'artère pulmonaire (n=2), défaut septal ventriculaire /défaut septal auriculaire (n=1), défaut septal ventriculaire/persistante du canal artériel/autres anomalies du cœur (n=1), défaut septal ventriculaire/malformation congénitale des cavités et connexions cardiaques/défaut septal auriculaire/sténose de l'artère pulmonaire (n=1)), et un cas de malformation cardiaque était également associé à des malformations du système urinaire (Défaut septal auriculaire, persistance du canal artériel - Hydronéphrose congénitale, duplication de l'uretère, reflux vésico-urétéro-rénal congénital).

L'analyse exploratoire n'a toutefois pas mis en évidence de nouveaux signaux après application de la correction de Bonferroni. Ces résultats ont été confirmés dans les analyses de sensibilité incluant l'ensemble des cas (exposition confirmée ou non au cours du premier trimestre, n=171).

#### **e) Discussion des principaux résultats**

L'impact de l'exposition aux médicaments antirétroviraux pendant la grossesse et la survenue d'anomalies congénitales a été évalué à partir de registres de malformations européens dans la base de données centrale d'EUROmediCAT. Entre 1995 et 2019, 173 cas de malformations ont été observés après une exposition aux médicaments antirétroviraux, au sein de 14 registres.

Un précédent signal identifié dans la littérature scientifique (154–156), relatif à la survenue d'anomalies congénitales du cœur et une exposition prénatale à la zidovudine, un INTI, a été retrouvé dans l'analyse principale, en comparaison de la population d'étude non exposée présentant une malformation non-génétique (aROR 3.66 [1.63-8.23]). Ce signal avait été observé à partir d'études françaises, incluant 13124 naissances vivantes (cohorte EPF (Enquête Périnatale Française) et essai randomisé PRIMEVA ANRS 135). D'autres études conduites aux Etats-Unis, à partir des données de l'Antiretroviral Pregnancy Registry, de Medicaid ou encore de revues systématiques et méta-analyses (129,151,157–159), n'ont pas retrouvées ce résultat. L'association entre l'exposition à la zidovudine et les malformations cardiaques pourrait être expliquée par une toxicité mitochondriale liée à une exposition aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (152,160). Celle-ci pourrait avoir un impact sur la fonction cardiaque, et par conséquent sur les anomalies congénitales cardiaques. Ce risque étant considéré comme faible (<0,5%), les INTI sont par ailleurs recommandés dans les trithérapies utilisées pendant la grossesse, compte tenu du bénéfice important relatif à la réduction de la transmission verticale du VIH.

Afin de tenir compte de l'inflation du risque alpha lié aux analyses statistiques multiples, une correction de Bonferroni a été appliquée. Toutefois, sans cette correction, certaines associations seraient

statistiquement significatives. Cela concerne notamment les associations entre les anomalies congénitales cardiaques et l'exposition à la lamivudine et au lopinavir ; les défauts septaux ventriculaires et l'exposition à la lamivudine ; et les polydactylies et l'exposition au tenofovir, à l'emtricitabine et au lopinavir. Comme pour la zidovudine, l'association entre l'exposition à la lamivudine et les malformations cardiaques, incluant les défauts septaux ventriculaires, pourrait être expliquée par une toxicité mitochondriale induite par les INTI (154–156). Un cas de défaut septal ventriculaire après une exposition au lopinavir a également été décrit (142), sans association significative mise en évidence. Aucun cas de polydactylie n'a été signalé dans la littérature scientifique après une exposition prénatale aux médicaments antirétroviraux. Ces signaux, bien que statistiquement non significatifs après application de la correction de Bonferroni, devront être investigués et surveillés dans de futures études pharmacoépidémiologiques visant à évaluer le risque malformatif des médicaments antirétroviraux.

Certaines limites sont à noter. Des données manquantes ont été retrouvées pour certains facteurs d'ajustement, notamment pour les comorbidités maternelles (prééclampsie, hypertension maternelle, diabète gestationnel, coïnfection avec une hépatite, etc), la posologie ou la durée d'exposition aux médicaments, ou les comédications. L'exposition médicamenteuse au cours du premier trimestre n'était pas confirmée pour certains cas, induisant leur exclusion dans l'analyse principale. Toutefois, les résultats des analyses de sensibilité incluant l'ensemble des cas étaient similaires à ceux de l'analyse principale. Enfin, par manque de puissance statistique lié aux faibles effectifs retrouvés, certaines analyses n'ont pu être réalisées, ne permettant pas de conclure sur une potentielle association (n<20 cas exposés à certains médicaments antirétroviraux).

L'étude EuroCAARV peut également s'appuyer sur plusieurs atouts majeurs. Premièrement, cette source de données fournit des informations valides et fiables relatives aux anomalies congénitales, contrairement à la majorité des autres sources de données disponibles pour l'évaluation des issues de grossesse. Les anomalies congénitales sont bien documentées, avec des diagnostics précis. Deuxièmement, pour la majorité de cas renseignés dans la base centrale d'EUROmediCAT, l'exposition médicamenteuse au cours du premier trimestre, période d'organogénèse et de croissance intra-utérine (96), est confirmée. Ceci représente un avantage majeur dans l'évaluation du risque malformatif lié à une exposition médicamenteuse. Troisièmement, les cas de malformations inclus dans la base de données centrale d'EUROmediCAT sont exhaustifs et représentatifs de la population européenne. Quatrièmement, des méthodes validées et standardisées ont été appliquées. Les codes ATC ont été utilisés pour identifier et confirmer les expositions aux médicaments antirétroviraux, ainsi que les codes ICD9-10 la classification d'EUROCAT (115) pour les anomalies congénitales.

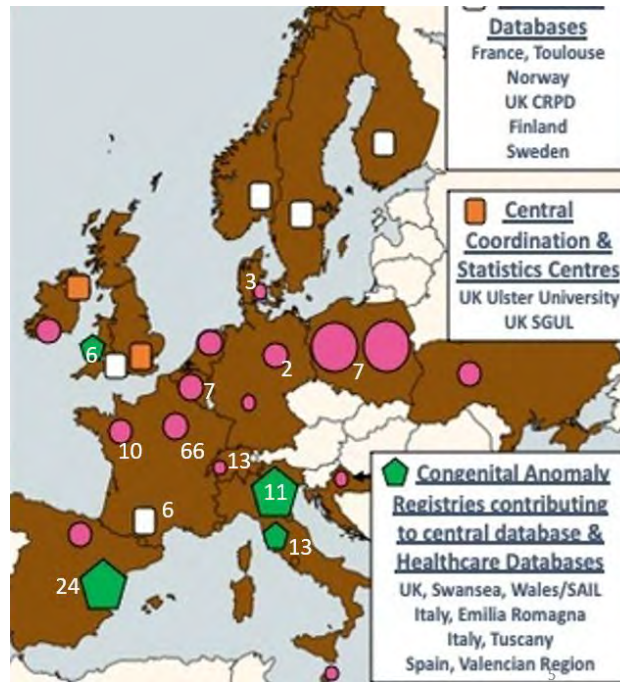


Figure 16 : Nombre de cas d'anomalies congénitales observés après une exposition aux médicaments antirétroviraux par registres, entre 1995 et 2019.

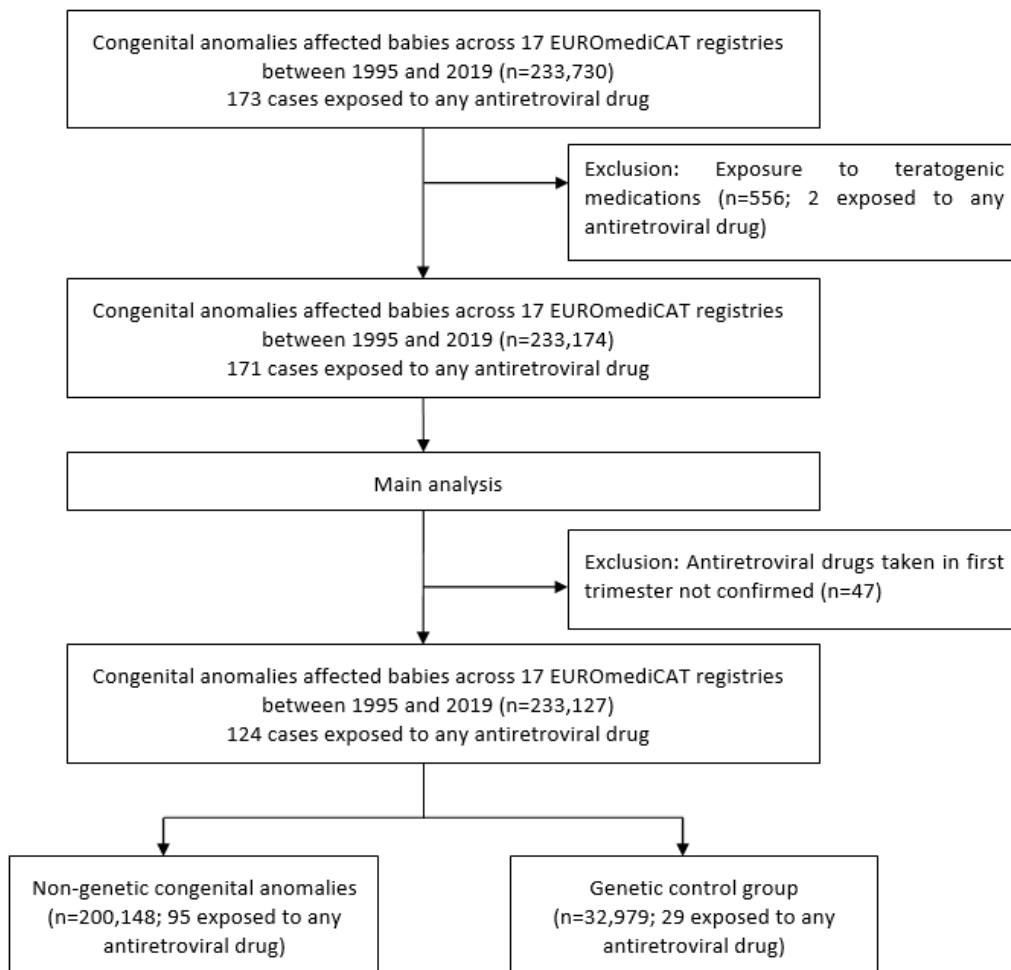


Figure 17 : Diagramme de flux résumant la sélection de la population d'étude des analyses principales.

**Tableau 3** : Description des données démographiques, maternelles et de naissance des cas d'anomalies congénitales observés pour tout médicament antirétroviral, et chaque médicament présentant plus de 20 cas, dans 14 registres européens entre 1995 et 2019.

	ARV		TDF		FTC		3TC		ZDV		LPV		ABC		NVP		ATV	
	173	%	65	%	54	%	51	%	49	%	48	%	21	%	20	%	17	%
<b>Demographic data</b>																		
<b>Registries (n=17)</b>																		
<b>France</b>	87	50,3%	49	28,3%	42	24,3%	16	9,2%	6	3,5%	21	12,1%	14	8,1%	15	8,7%	15	8,7%
Paris	66	38,2%	33	50,8%	31	57,4%	14	27,5%	5	10,2%	19	39,6%	12	57,1%	12	60,0%	11	64,7%
Brittany	10	5,8%	9	13,8%	7	13,0%	1	2,0%	1	2,0%	2	4,2%	1	4,8%	3	15,0%	2	11,8%
Haute-Garonne	6	3,5%	5	7,7%	2	3,7%	1	2,0%	0		0		1	4,8%	0		1	5,9%
Isle de Reunion	4	2,3%	2	3,1%	2	3,7%	0		0		0		0		0		1	5,9%
Auvergne	1	0,6%	0		0		0		0		0		0		0		0	
<b>Italy</b>	24	13,9%					5	9,8%	13	26,5%	7	14,6%			1	5,0%		
Tuscany	13	7,5%	0		0		4	7,8%	10	20,4%	4	8,3%	0		0		0	
Emilia Romagna	11	6,4%	0		0		1	2,0%	3	6,1%	3	6,3%	0		1	5,0%	0	
<b>Spain</b>																		
Valencia Region	24	13,9%	5	7,7%	3	5,6%	10	19,6%	13	26,5%	10	20,8%	2	9,5%	1	5,0%	0	
<b>Switzerland</b>																		
Vaud	13	7,5%	3	4,6%	2	3,7%	9	17,6%	8	16,3%	7	14,6%	1	4,8%	0		0	
<b>Poland</b>																		
Poland	7	4,0%	1	1,5%	1	1,9%	4	7,8%	4	8,2%	0		0		0		0	
Wielkopolska	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
<b>Belgium</b>																		
Antwerp	7	4,0%	3	4,6%	2	3,7%	3	5,9%	3	6,1%	2	4,2%	3	14,3%	2	10,0%	1	5,9%
<b>United Kingdom</b>																		
Wales	6	3,5%	3	4,6%	3	5,6%	2	3,9%	1	2,0%	0		0		0		0	
Cork and Kerry	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
<b>Deutschland</b>																		
Odense	3	1,7%	1	1,5%	0	0,0%	1	2,0%	0		1	2,1%	1	4,8%	0		1	5,9%
Saxony Anhalt	2	1,2%	0		1	1,9%	1	2,0%	1	2,0%	1	2,1%	0		0		0	
<b>Netherlands</b>																		
<b>Birth years</b>																		
1995-2010	70	40,5%	5	7,7%	3	5,6%	29	56,9%	28	57,1%	22	45,8%	10	47,6%	9	45,0%	5	29,4%
2010-2019	103	59,5%	60	92,3%	51	94,4%	22	43,1%	21	42,9%	26	54,2%	11	52,4%	11	55,0%	12	70,6%
<b>Maternal data</b>																		
<b>Illness before pregnancy</b>																		



None	13	7,5%	3	4,6%	2	3,7%	4	7,8%	4	8,2%	3	6,3%	0	1	5,0%	0		
<b>Certain infectious and parasitic diseases</b>																		
<b>Viral hepatitis</b>																		
Hepatitis B	14	8,1%	7	10,8%	5	9,3%	5	9,8%	1	2,0%	6	12,5%	0	0		1	5,9%	
Hepatitis C	5	2,9%	1	1,5%	1	1,9%	3	5,9%	4	8,2%	1	2,1%	1	4,8%	1	5,0%	0	
Hepatitis not specified	5	2,9%	3	4,6%	0		1	2,0%	1	2,0%	0		0	0		0		
<b>HIV</b>	107	61,8%	46	70,8%	45	83,3%	29	56,9%	26	53,1%	35	72,9%	19	90,5%	14	70,0%	16	94,1%
<b>Endocrine, nutritional and metabolic diseases</b>																		
Obesity, unspecified	12	6,9%	6	9,2%	5	9,3%	2	3,9%	0		4	8,3%	3	14,3%	1	5,0%	2	11,8%
<b>Diseases of the circulatory system</b>																		
Essential (primary) hypertension	4	2,3%	3	4,6%	2	3,7%	0		0		0		1	4,8%	1	5,0%	1	5,9%
Missing data	32	18,5%	11	16,9%	7	13,0%	9	17,6%	13	26,5%	5	10,4%	2	9,5%	3	15,0%	1	5,9%
<b>Illness during pregnancy</b>																		
None	82	47,4%	38	58,5%	34	63,0%	17	33,3%	12	24,5%	20	41,7%	13	61,9%	13	65,0%	10	58,8%
<b>Certain infectious and parasitic diseases</b>																		
<b>HIV</b>	20	11,6%	4	6,2%	5	9,3%	9	17,6%	12	24,5%	8	16,7%	0		1	5,0%	2	11,8%
<b>Pregnancy, childbirth and the puerperium</b>																		
Diabetes mellitus arising in pregnancy	5	2,9%	2	3,1%	2	3,7%	1	2,0%	0		1	2,1%	0		0		1	5,9%
Missing data	35	20,2%	12	18,5%	8	14,8%	12	23,5%	15	30,6%	7	14,6%	3	14,3%	4	20,0%	1	5,9%
<b>Maternal age (years)</b>																		
Median (IQR)	34,0		35,0		35,5		32,0		31,0		33,0		35,0		33,0		35,0	
	[29,0-38,0]		[30,0-38,0]		[30,0-39,0]		[27,0-35,0]		[27,0-37,0]		[29,5-37,0]		[29,0-40,0]		[31,0-34,0]		[32,0-38,0]	
<18 years	1	0,6%	1	1,5%	1	1,9%	0		0		0		0		0		0	
18-25 years	16	9,2%	2	3,1%	3	5,6%	10	19,6%	9	18,4%	2	4,2%	1	4,8%	2	10,0%	0	
25-35 years	89	51,4%	31	47,7%	23	42,6%	30	58,8%	26	53,1%	27	56,3%	10	47,6%	15	75,0%	9	52,9%
>35 years	67	38,7%	31	47,7%	27	50,0%	11	21,6%	14	28,6%	19	39,6%	9	42,9%	4	20,0%	6	35,3%
<b>Birth data</b>																		
<b>Number of babies per delivery</b>																		
1	161	93,1%	61	93,8%	52	96,3%	47	92,2%	46	93,9%	46	95,8%	19	90,5%	20	100,0%	16	94,1%
2	12	6,9%	4	6,2%	2	3,7%	4	7,8%	3	6,1%	3	6,3%	1	4,8%	1	5,0%	1	5,9%
<b>Sex</b>																		
Male	87	50,3%	32	49,2%	27	50,0%	26	51,0%	29	59,2%	25	52,1%	13	61,9%	11	55,0%	7	41,2%
Female	84	48,6%	31	47,7%	26	48,1%	25	49,0%	20	40,8%	23	47,9%	7	33,3%	10	50,0%	10	58,8%
Missing data	2	1,2%	2	3,1%	1	1,9%	0		0		0		0		0		0	
<b>Pregnancy outcomes</b>																		
Live birth	143	82,7%	48	73,8%	39	72,2%	45	95,7%	46	93,9%	40	83,3%	16	84,2%	17	81,0%	14	82,4%
Stillbirth	6	3,5%	4	6,2%	4	7,4%	2	4,3%	0		2	4,2%	0		2	9,5%	3	17,6%

TOPFA	24	13,9%	13	20,0%	11	20,4%	4	8,5%	3	6,1%	6	12,5%	4	21,1%	2	9,5%	0	
<b>Gestational age</b>																		
<b>Among stillbirth</b>																		
0-22 weeks	1	0,6%	0		0		1	2,0%	0		0		0	5,0%	1	5,9%		
23-27 weeks	3	1,7%	3	4,6%	3	5,6%	0		0		1	2,1%	0		0		2	11,8%
28-31 weeks	1	0,6%	0		0		1	2,0%	0		0		0	5,0%	0		0	
32-36 weeks	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
>37 weeks	1	0,6%	1	1,5%	1	1,9%	0		0		1	2,1%	0		0		0	
<b>Among TOPFA</b>																		
0-22 weeks	15	8,7%	8	12,3%	6	11,1%	2	3,9%	2	4,1%	3	6,3%	3	14,3%	2	10,0%	0	
23-27 weeks	8	4,6%	4	6,2%	4	7,4%	2	3,9%	1	2,0%	2	4,2%	1	4,8%	0		0	
28-31 weeks	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
32-36 weeks	1		1	1,5%	1	1,9%	0		0		1	2,1%	0		0		0	
>37 weeks	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
<b>Among live birth</b>																		
0-22 weeks	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
23-27 weeks	2	1,2%	2	3,1%	1	1,9%	0		0		0		0		0		0	
28-31 weeks	2	1,2%	1	1,5%	1	1,9%	1	2,0%	0		1	2,1%	0	5,0%	2	11,8%	2	11,8%
32-36 weeks	30	17,3%	8	12,3%	5	9,3%	9	17,6%	11	22,4%	7	14,6%	1	4,8%	2	10,0%	2	11,8%
>37 weeks	108	62,4%	36	55,4%	31	57,4%	35	68,6%	35	71,4%	32	66,7%	15	71,4%	14	70,0%	9	52,9%
Missing data	1	0,6%	1	1,5%	1	1,9%											1	5,9%
<b>Birth weight among live births</b>	<b>143</b>		<b>47</b>		<b>38</b>		<b>45</b>		<b>46</b>		<b>40</b>		<b>16</b>		<b>17</b>		<b>14</b>	
<b>Among 23-27 weeks</b>																		
<1500 g	2	1,4%	2	4,3%	1	2,6%	0		0		0		0		0		0	
<b>Among 28-31 weeks</b>																		
<1500 g	2	1,4%	1	2,1%	1	2,6%	1	2,2%	0		1	2,5%	0	5,9%	1	7,1%	1	7,1%
<b>Among 32-36 weeks</b>																		
<1500 g	3	2,1%	0		0		2	4,4%	2	4,3%	1	2,5%	0	5,9%	0		0	
1500-2500g	18	12,6%	7	14,9%	2	5,3%	5	11,1%	6	13,0%	4	10,0%	0	5,9%	1	5,9%	2	14,3%
>2500g	9	6,3%	1	2,1%	0		2	4,4%	3	6,5%	2	5,0%	1	6,3%	0		1	7,1%
<b>Among &gt;37 weeks</b>																		
<1500g	1	0,7%	0		0		0		0		1	2,5%	0		0		0	
1500-2500g	20	14,0%	6	12,8%	7	18,4%	6	13,3%	8	17,4%	6	15,0%	3	18,8%	4	23,5%	3	21,4%
>2500g	81	56,6%	27	57,4%	25	65,8%	28	62,2%	25	54,3%	24	60,0%	12	75,0%	10	58,8%	6	42,9%
Missing data	5	3,5%	3	6,4%	2	5,3%	1	2,2%	2	4,3%	1	2,5%					1	7,1%

*ABC: abacavir; ARV: antiretroviral drug; ATV: atazanavir; FTC: emtricitabine; IQR: interquartile; LPV: lopinavir; NVP: nevirapine; TDF: tenofovir; TOPFA: termination of pregnancy for fetal anomaly; ZDV: zidovudine; 3TC: lamivudine.*

**Tableau 4 :** Description de l'exposition médicamenteuse aux antirétroviraux, parmi les 173 cas d'anomalies congénitales retrouvés dans 14 registres européens, entre 1995 et 2019.

Antiretroviral drugs	173	
Monotherapy	33	19,1%
Bitherapy	14	8,1%
Tritherapy	93	53,8%
Multitherapy (>3 drugs)	8	4,6%
Missing data	25	14,5%
<b>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)</b>		
Tenofovir (TDF)	65	37,6%
Emtricitabine (FTC)	54	31,2%
Zidovudine (ZDV)	51	29,5%
Lamivudine (3TC)	49	28,3%
Abacavir (ABC)	21	12,1%
Stavudine (D4T)	6	3,5%
Tenofovir alafenamide (TAF)	2	1,2%
Didanosine (DDI)	2	1,2%
Zalcitabine (DDC)	1	0,6%
<b>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)</b>		
Nevirapine (NVP)	20	11,6%
Efavirenz (EFV)	3	1,7%
Rilpivirine (RPV)	2	1,2%
Etravirine (ETR)	1	0,6%
<b>Protease inhibitors (PI)</b>		
Lopinavir (LPV)	48	27,7%
Atazanavir (ATV)	17	9,8%
Darunavir (DRV)	15	8,7%
Ritonavir (RTV)	4	2,3%
Nelfinavir (NFV)	3	1,7%
Saquinavir (SQV)	3	1,7%

Fosamprenavir (FPV)	2	1,2%
Indinavir (IDV)	2	1,2%
Amprenavir (APV)	1	0,6%
<b>Integrase inhibitors (INI)</b>		
Raltegravir (RTG)	6	3,5%
Dolutegravir (DTG)	2	1,2%
Elvitegravir (EVG)	1	0,6%
Bictegravir (BIC)	1	0,6%

			<b>TDF</b>	<b>FTC</b>	<b>3TC</b>	<b>ZDV</b>	<b>LPV</b>	<b>ABC</b>	<b>NVP</b>	<b>ATV</b>
<b>First trimester medication</b>	173	%	65 %	54 %	51 %	49 %	48 %	21 %	20 %	17 %
Yes	125	72,3%	51 78,5%	44 81,5%	33 64,7%	30 61,2%	38 79,2%	18 85,7%	13 65,0%	14 82,4%
Medication taken, but timing unknown	5	2,9%	0	0	3 5,9%	4 8,2%	3 6,3%	0	1 5,0%	0
Not known	43	24,9%	14 21,5%	10 18,5%	15 29,4%	15 30,6%	7 14,6%	3 14,3%	6 30,0%	3 17,6%

ABC: abacavir; ATV: atazanavir; FTC: emtricitabine; LPV: lopinavir; NVP: nevirapine; TDF: tenofovir; ZDV: zidovudine; 3TC: lamivudine.



**Tableau 5 : Nombre et diagnostic des 173 cas d'anomalies congénitales retrouvés dans 14 registres européens, entre 1995 et 2019.**

	ARV		TDF		FTC		3TC		ZDV		LPV		NVP		ATV			
	173	%	65	%	54	%	51	%	49	%	48	%	21	%	17	%		
<b>Number of malformations per case</b>																		
Median (IQR)	1 [1-3]		1 [1-2]		1 [1-3]		1 [1-3]		1 [1-2]		1 [1-3]		1 [1-2]		1 [1-2]			
1	105	60,7%	41	63,1%	31	57,4%	31	60,8%	33	67,3%	27	56,3%	13	65,0%	13	70,6%		
2	24	13,9%	10	15,4%	7	13,0%	5	9,8%	7	14,3%	6	12,5%	1	5,0%	4	11,8%		
3	17	9,8%	7	10,8%	7	13,0%	4	7,8%	4	8,2%	6	12,5%	4	20,0%	1	4,8%		
4	14	8,1%	3	4,6%	5	9,3%	4	7,8%	3	6,1%	5	10,4%	1	5,0%	1	4,8%		
5	8	4,6%	4	6,2%	4	7,4%	4	7,8%	1	2,0%	2	4,2%	1	5,0%	0	0		
6	3	1,7%	0	0	0	0	2	3,9%	1	2,0%	2	4,2%	1	5,0%	1	4,8%		
8	2	1,2%	0	0	0	0	1	2,0%	0	0	0	0	0	0	0	0		
<b>Diagnosis</b>																		
At birth	63	36,4%	19	29,2%	16	29,6%	22	43,1%	21	42,9%	20	41,7%	12	60,0%	6	28,6%	7	41,2%
Less than 1 week	14	8,1%	3	4,6%	2	3,7%	5	9,8%	7	14,3%	4	8,3%	1	5,0%	1	4,8%	0	0
1-4 weeks	4	2,3%	2	3,1%	2	3,7%	1	2,0%	1	2,0%	1	2,1%	0	0	1	4,8%	2	11,8%
1-12 months	5	2,9%	1	1,5%	1	1,9%	2	3,9%	2	4,1%	1	2,1%	1	5,0%	0	0	1	5,9%
>12 months	2	1,2%	0	0	0	0	1	2,0%	1	2,0%	0	0	0	0	0	0	0	0
Prenatal diagnosis in live fetuses	79	45,7%	39	60,0%	33	61,1%	18	35,3%	15	30,6%	21	43,8%	6	30,0%	12	57,1%	7	41,2%
Not known	3	1,7%	1	1,5%	0	0	1	2,0%	1	2,0%	0	0	1	5,0%	0	0	0	0
Postnatal, age not known	1	0,6%	0	0	0	0	1	2,0%	1	2,0%	1	2,1%	0	0	0	0	0	0
<b>Gestational age for prenatal diagnosis</b>	<b>83</b>		<b>42</b>		<b>35</b>		<b>18</b>		<b>15</b>		<b>21</b>		<b>7</b>		<b>12</b>		<b>9</b>	
0-22 weeks	41	49,4%	20	47,6%	17	48,6%	8	44,4%	7	46,7%	15	71,4%	4	57,1%	5	41,7%	2	22,2%
23-27 weeks	13	15,7%	8	19,0%	8	22,9%	3	16,7%	2	13,3%	2	9,5%	1	14,3%	3	25,0%	1	11,1%
28-31 weeks	6	7,2%	1	2,4%	1	2,9%	3	16,7%	2	13,3%	2	9,5%	0	0	0	0	1	11,1%
32-36 weeks	9	10,8%	5	11,9%	4	11,4%	3	16,7%	2	13,3%	1	4,8%	0	0	3	25,0%	2	22,2%
Missing data	14	16,9%	8	19,0%	5	14,3%	1	5,6%	2	13,3%	1	4,8%	2	28,6%	1	8,3%	3	33,3%

ABC: abacavir; ATV: atazanavir; FTC: emtricitabine; IQR: interquartile; LPV: lopinavir; NVP: nevirapine; TDF: tenofovir; ZDV: zidovudine; 3TC: lamivudine.

**Tableau 6** : Description des anomalies congénitales observées par sous-groupe d'EUROCAT et par médicament antirétroviral spécifique (n>20), après une exposition aux médicaments antirétroviraux, dans 14 registres européens entre 1995 et 2019.

	ARV		TDF		FTC		3TC		ZDV		LPV		ABC		NVP		ATV	
<b>Anomaly group</b>	173	%	65	%	54	%	51	%	49	%	48	%	21	%	20	%	17	%
<b>Nervous system</b>	18	10,4%	9	13,8%	8	14,8%	5	9,8%	2	4,1%	2	4,2%	2	9,5%	2	10,0%	2	11,8%
– Neural Tube Defects	1	0,6%	1	1,5%	1	1,9%	0		0		0		0		0		0	
– Anencephalus and similar	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
– Encephalocele	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
– Spina Bifida	1	0,6%	1	1,5%	1	1,9%	0		0		0		0		0		0	
– Microcephaly	3	1,7%	0		0		1	2,0%	0		1	2,1%	1	4,8%	0		1	5,9%
– Hydrocephalus	3	1,7%	1	1,5%	1	1,9%	2	3,9%	2	4,1%	1	2,1%	1	4,8%	0		0	
– Severe microcephaly	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
– Arhinencephaly/holoprosencephaly	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
<b>Eye</b>	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
– Anophthalmos/microphthalmos	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
– Anophthalmos	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
– Congenital cataract	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
– Congenital glaucoma	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
<b>Ear, face and neck</b>	2	1,2%	0		0		0		0		1	2,1%	0		0		0	
– Anotia	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
<b>Congenital heart defects</b>	73	42,2%	25	38,5%	22	40,7%	24	47,1%	25	51,0%	25	52,1%	11	52,4%	8	40,0%	7	41,2%
– Severe CHD §	26	15,0%	9	13,8%	9	16,7%	7	13,7%	6	12,2%	6	12,5%	4	19,0%	5	25,0%	2	11,8%
– Common arterial truncus	2	1,2%	1	1,5%	1	1,9%	1	2,0%	0		0		1	4,8%	0		1	5,9%
– Double outlet right ventricle §	1	0,6%	0		0		1	2,0%	0		0		0		0		0	
– Transposition of great vessels	2	1,2%	0		1	1,9%	0		0		0		0		1	5,0%	0	
– Single ventricle	0		0		0		0		0		0		0		0	0,0%	0	
– Ventricular septal defect (VSD)	29	16,8%	8	12,3%	8	14,8%	10	19,6%	8	16,3%	11	22,9%	5	23,8%	2	10,0%	2	11,8%
– Atrial septal defect (ASD)	12	6,9%	5	7,7%	5	9,3%	4	7,8%	6	12,2%	4	8,3%	0		1	5,0%	1	5,9%
– Atrioventricular septal defect (AVSD)	6	3,5%	2	3,1%	2	3,7%	2	3,9%	2	4,1%	2	4,2%	1	4,8%	1	5,0%	0	
– Tetralogy of Fallot	7	4,0%	3	4,6%	3	5,6%	2	3,9%	2	4,1%	2	4,2%	0		1	5,0%	0	

– Tricuspid atresia and stenosis	1	0,6%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
– Ebstein's anomaly	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
– Pulmonary valve stenosis	6	3,5%	2	3,1%	2	3,7%	1	2,0%	2	4,1%	1	2,1%	0	2	10,0%	0		
– Pulmonary valve atresia	2	1,2%	1	1,5%	0		1	2,0%	0		1	2,1%	2	9,5%	0	1	5,9%	
– Aortic valve atresia/stenosis §	1	0,6%	0		0		1	2,0%	1	2,0%	1	2,1%	0		0	0	0	
– Mitral valve anomalies	2	1,2%	1	1,5%	1	1,9%	0		0		0		0		0	1	5,9%	
– Hypoplastic left heart	3	1,7%	2	3,1%	2	3,7%	0		1	2,0%	0		0		2	10,0%	0	
– Hypoplastic right heart §	0		0		0		0		0		0		0		0	0	0	
– Coarctation of aorta	2	1,2%	2	3,1%	2	3,7%	0		0		0		0		1	5,0%	1	5,9%
– Aortic atresia/interrupted aortic arch	0		0		0		0		0		0		0		0	0	0	
– Total anomalous pulm venous return	0		0		0		0		0		0		0		0	0	0	
– PDA as only CHD in term infants (>=37 weeks)	2	1,2%	0		0		0		1	2,0%	0		0		0	0	0	
<b>Respiratory</b>	<b>2</b>	<b>1,2%</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2,0%</b>	<b>1</b>	<b>2,0%</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>5,9%</b>	
– Choanal atresia	0		0		0		0		0		0		0		0	0	0	
– Cystic adenomatous malof of lung §	1	0,6%	0		0		0		0		0		0		0	1	5,9%	
<b>Oro-facial clefts</b>	<b>1</b>	<b>0,6%</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
– Cleft lip with or without palate	0		0		0		0		0		0		0		0	0	0	
– Cleft palate	1	0,6%	0		0		0		0		0		0		0	0	0	
<b>Digestive system</b>	<b>17</b>	<b>9,8%</b>	<b>6</b>	<b>9,2%</b>	<b>6</b>	<b>11,1%</b>	<b>4</b>	<b>7,8%</b>	<b>2</b>	<b>4,1%</b>	<b>5</b>	<b>10,4%</b>	<b>2</b>	<b>9,5%</b>	<b>2</b>	<b>10,0%</b>	<b>0</b>	
– Oesophageal atresia with or without tracheo-oesophageal fistula	5	2,9%	2	3,1%	2	3,7%	0		0		2	4,2%	0		0	0	0	
– Duodenal atresia or stenosis	0		0		0		0		0		0		0		0	0	0	
– Atresia or stenosis of other parts of small intestine	2	1,2%	0		0		1	2,0%	0		2	4,2%	1	4,8%	0	0	0	
– Ano-rectal atresia and stenosis	1	0,6%	0		0		1	2,0%	0		0		0		0	0	0	
– Hirschsprung's disease	0		0		0		0		0		0		0		0	0	0	
– Atresia of bile ducts	1	0,6%	1	1,5%	1	1,9%	0		0		0		0		0	0	0	
– Annular pancreas	1	0,6%	1	1,5%	1	1,9%	0		0		1	2,1%	0		0	0	0	
– Diaphragmatic hernia	1	0,6%	1	1,5%	0	0,0%	0		1	2,0%	1	2,1%	0		0	0	0	
<b>Abdominal wall defects</b>	<b>4</b>	<b>2,3%</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3,9%</b>	<b>3</b>	<b>6,1%</b>	<b>1</b>	<b>2,1%</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
– Gastroschisis	2	1,2%	0		0		2	3,9%	2	4,1%	1	2,1%	0		0	0	0	
– Omphalocele	2	1,2%	0		0		0		1	2,0%	0		0		0	0	0	
<b>Urinary</b>	<b>19</b>	<b>11,0%</b>	<b>10</b>	<b>15,4%</b>	<b>8</b>	<b>14,8%</b>	<b>6</b>	<b>11,8%</b>	<b>4</b>	<b>8,2%</b>	<b>4</b>	<b>8,3%</b>	<b>2</b>	<b>9,5%</b>	<b>2</b>	<b>10,0%</b>	<b>3</b>	<b>17,6%</b>

– Bilateral renal agenesis including Potter syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							
– Multicystic renal dysplasia	2	1,2%	2	3,1%	2	3,7%	0	0	1	2,1%	0	0						
– Congenital hydronephrosis	6	3,5%	4	6,2%	2	3,7%	2	3,9%	2	4,1%	1	2,1%	0	1	5,0%	1	5,9%	
– Bladder exstrophy and/or epispadia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
– Posterior urethral valve and/or prune belly	1	0,6%	0	0	0	0	1	2,0%	1	2,0%	1	2,1%	0	0	0	0		
<b>Genital</b>	<b>12</b>	<b>6,9%</b>	<b>7</b>	<b>10,8%</b>	<b>6</b>	<b>11,1%</b>	<b>3</b>	<b>5,9%</b>	<b>4</b>	<b>8,2%</b>	<b>4</b>	<b>8,3%</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>5,0%</b>	<b>0</b>		
– Hypospadias	8	4,6%	2	3,1%	1	1,9%	2	3,9%	4	8,2%	4	8,3%	0	1	5,0%	0		
– Indeterminate sex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
<b>Limb</b>	<b>32</b>	<b>18,5%</b>	<b>13</b>	<b>20,0%</b>	<b>12</b>	<b>22,2%</b>	<b>7</b>	<b>13,7%</b>	<b>4</b>	<b>8,2%</b>	<b>10</b>	<b>20,8%</b>	<b>4</b>	<b>19,0%</b>	<b>6</b>	<b>30,0%</b>	<b>2</b>	<b>11,8%</b>
– Limb reduction defects	4	2,3%	0	0	0	0	2	3,9%	0	0	1	2,1%	2	9,5%	1	5,0%	1	5,9%
– Club foot - talipes equinovarus	4	2,3%	0	0	1	1,9%	1	2,0%	1	2,0%	1	2,1%	0	0	0	0	0	0
– Hip dislocation and/or dysplasia	4	2,3%	2	3,1%	2	3,7%	2	3,9%	1	2,0%	1	2,1%	1	4,8%	1	5,0%	0	0
– Polydactyly	14	8,1%	7	10,8%	5	9,3%	2	3,9%	2	4,1%	6	12,5%	2	9,5%	3	15,0%	0	0
– Syndactyly	4	2,3%	0	0	0	0	2	3,9%	1	2,0%	1	2,1%	0	0	1	5,0%	0	0
<b>Other anomalies/syndromes</b>																		
– Skeletal dysplasias §	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
– Craniosynostosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
– Congenital constriction bands/amniotic band	1	0,6%	0	0	0	0	1	2,0%	0	0	0	0	1	4,8%	0	0	0	0
– Situs inversus	1	0,6%	1	1,5%	1	1,9%	0	0	0	0	1	2,1%	0	0	0	0	0	0
– Conjoined twins	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
– Congenital skin disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
– VATER/VACTERL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
– Vascular disruption anomalies §	6	3,5%	0	0	0	0	4	7,8%	2	4,1%	5	10,4%	2	9,5%	1	5,0%	1	5,9%
– Lateral anomalies §	3	1,7%	1	1,5%	1	1,9%	2	3,9%	1	2,0%	1	2,1%	0	0	0	0	0	0
– Teratogenic syndromes with malformations §	4	2,3%	2	3,1%	2	3,7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5,9%
– Fetal alcohol syndrome	2	1,2%	1	1,5%	1	1,9%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5,9%
– Valproate syndrome §	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
– Maternal infections resulting in malformations	2	1,2%	1	1,5%	1	1,9%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5,9%
– Genetic syndromes + microdeletions	5	2,9%	0	0	0	0	2	3,9%	1	2,0%	0	0	1	4,8%	0	0	1	5,9%
<b>Chromosomal</b>	<b>31</b>	<b>17,9%</b>	<b>14</b>	<b>21,5%</b>	<b>12</b>	<b>22,2%</b>	<b>7</b>	<b>13,7%</b>	<b>6</b>	<b>12,2%</b>	<b>10</b>	<b>20,8%</b>	<b>5</b>	<b>23,8%</b>	<b>4</b>	<b>20,0%</b>	<b>3</b>	<b>17,6%</b>
– Down Syndrome	17	9,8%	6	9,2%	5	9,3%	3	5,9%	3	6,1%	6	12,5%	2	9,5%	4	20,0%	1	5,9%

– Patau syndrome/trisomy 13	2	1,2%	1	1,5%	1	1,9%	1	2,0%	0	1	2,1%	1	4,8%	0	0	
– Edward syndrome/trisomy 18	12	6,9%	7	10,8%	6	11,1%	2	3,9%	1	2,0%	2	4,2%	1	4,8%	2	11,8%
– Turner syndrome	0		0		0		0		0		0		0		0	
– Klinefelter syndrome	1	0,6%	0		0		0		1	2,0%	0		0		0	

ABC: abacavir; ATV: atazanavir; FTC: emtricitabine; LPV: lopinavir; NVP: nevirapine; TDF: tenofovir; ZDV: zidovudine; 3TC: lamivudine.



**Tableau 7** : Reporting odds ratio ajustés estimés dans l'analyse principale pour la confirmation de précédents signaux et la détection de nouveaux signaux entre la survenue d'anomalies congénitales et l'exposition aux médicaments antirétroviraux.

Main analysis on cases exposed during first trimester (exposure confirmed)					
	Cases (n, %)	Non-cases (n, %)	aROR [95%CI]*	Non-cases (n, %)	aROR [95%CI]*
From literature review					
	Congenital heart defects (n=70,425)	Other non-genetic malformations (n= 129,723)		Genetic control group (n=32,979)	
ZDV	17 (0.02%)	9 (0.01%)	<b>3.66 [1.63-8.23]</b>	4 (0.01%)	2.45 [0.79-7.62]
*Adjustment on registries and maternal age					
Exploratory analyses					
	Nervous system (n=20,749)	Other non-genetic malformations (n=179,399)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,979)	aROR [95%CI]*
TDF	6 (0.03%)	32 (0.02%)	1.82 [0.76-4.35]	12 (0.04%)	1.69 [0.61-4.65]
FTC	5 (0.03%)	28 (0.02%)	1.72 [0.66-4.46]	11 (0.03%)	1.55 [0.52-4.64]
	Congenital heart defects (CHD) (n=70,425)	Other non-genetic malformations (n= 129,723)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,979)	aROR [95%CI]*
TDF	12 (0.02%)	26 (0.02%)	0.94 [0.47-1.86]	12 (0.04%)	0.81 [0.35-1.88]
FTC	11 (0.02%)	22 (0.02%)	1.03 [0.50-2.13]	11 (0.03%)	0.85 [0.35-2.04]
3TC	15 (0.02%)	10 (0.01%)	3.03 [1.36-6.77] p=0.0067	8 (0.02%)	1.26 [0.51-3.12]
LPV	16 (0.02%)	13 (0.01%)	2.45 [1.17-5.10] p=0.0170	9 (0.03%)	1.11 [0.47-2.58]
ABC	7 (0.01%)	5 (0.00%)	2.91 [0.92-9.20]	5 (0.02%)	1.17 [0.35-3.86]
ATV	5 (0.01%)	5 (0.00%)	2.14 [0.62-7.40]	4 (0.01%)	1.21 [0.31-4.69]
	Severe CHD (n=19,834)	Other non-genetic malformations excluding others CHD (n=79,132)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,979)	aROR [95%CI]*
TDF	4 (0.02%)	26 (0.02%)	1.30 [0.44-3.64]	12 (0.04%)	1.33 [0.42-4.22]
FTC	4 (0.02%)	22 (0.02%)	1.51 [0.52-4.37]	11 (0.03%)	1.40 [0.43-4.51]
	Ventricular septal defect (n=38,570)	Other non-genetic malformations excluding others CHD (n=97,868)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,979)	aROR [95%CI]*
TDF	4 (0.01%)	26 (0.02%)	0.59 [0.21-1.69]	12 (0.04%)	0.48 [0.15-1.58]

FTC	5 (0.01%)	22 (0.02%)	0.88 [0.33-2.31]	11 (0.03%)	0.71 [0.23-2.14]
3TC	7 (0.02%)	10 (0.01%)	2.73 [1.04-7.19] p=0.0419	8 (0.02%)	1.04 [0.37-2.98]
ZDV	6 (0.02%)	9 (0.01%)	2.49 [0.88-7.01]	4 (0.01%)	1.49 [0.41-5.38]
LPV	7 (0.02%)	13 (0.01%)	2.06 [0.82-5.19]	9 (0.03%)	0.99 [0.36-2.74]
ABC	4 (0.01%)	5 (0.00%)	3.14 [0.84-11.70]	5 (0.02%)	1.34 [0.35-5.20]
	Digestive system (n=15,633)	Other non-genetic malformations (n=184,515)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,979)	aROR [95%CI]*
TDF	4 (0.03%)	34 (0.02%)	1.45 [0.52-4.09]	12 (0.04%)	1.43 [0.45-4.53]
FTC	5 (0.04%)	28 (0.02%)	2.18 [0.84-5.65]	11 (0.03%)	1.96 [0.66-5.80]
3TC	3 (0.02%)	22 (0.01%)	1.73 [0.52-5.79]	8 (0.02%)	1.22 [0.32-4.70]
	Genital system (n=19,793)	Other non-genetic malformations (n=180,355)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,979)	aROR [95%CI]*
TDF	4 (0.03%)	34 (0.02%)	1.12 [0.40-3.16]	12 (0.04%)	1.21 [0.37-3.97]
FTC	4 (0.03%)	29 (0.02%)	1.32 [0.46-3.74]	11 (0.03%)	1.35 [0.40-4.54]
	Urinary system (n=31,378)	Other non-genetic malformations (n=168,770)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,979)	aROR [95%CI]*
TDF	8 (0.03%)	30 (0.02%)	1.42 [0.65-3.11]	12 (0.04%)	1.36 [0.54-3.41]
FTC	7 (0.02%)	26 (0.02%)	1.43 [0.62-3.30]	11 (0.03%)	1.33 [0.50-3.53]
	Congenital hydronephrosis (n=10,695)	Other non-genetic malformations excluding others urinary system congenital anomalies (n=148,087)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,979)	aROR [95%CI]*
TDF	3 (0.03%)	30 (0.02%)	1.54 [0.47-5.02]	12 (0.04%)	1.41 [0.39-5.10]
	Limb defects (n=39,180)	Other non-genetic malformations (n=160,968)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,979)	aROR [95%CI]*
TDF	10 (0.03%)	28 (0.02%)	1.59 [0.77-3.27]	12 (0.04%)	1.35 [0.56-3.26]
FTC	10 (0.03%)	23 (0.01%)	1.93 [0.92-4.05]	11 (0.03%)	1.49 [0.61-3.67]
3TC	5 (0.01%)	20 (0.01%)	1.09 [0.41-2.91]	8 (0.02%)	0.74 [0.23-2.35]
LPV	8 (0.02%)	21 (0.01%)	1.70 [0.75-3.81]	9 (0.03%)	1.18 [0.44-3.21]
ABC	3 (0.01%)	9 (0.01%)	1.46 [0.40-5.40]	5 (0.02%)	0.90 [0.21-3.94]
NVP	4 (0.01%)	6 (0.00%)	2.97 [0.84-10.54]	3 (0.01%)	1.96 [0.40-9.56]
	Polydactyly (n=10,190)	Other non-genetic malformations excluding others limb defects (n=132,959)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,979)	aROR [95%CI]*

TDF	6 (0.06%)	28 (0.02%)	4.07 [1.69-9.83] p=0.0018	12 (0.04%)	3.70 [1.33-10.34] p=0.0125
FTC	5 (0.05%)	23 (0.01%)	4.13 [1.57-10.85] p=0.0040	11 (0.03%)	3.41 [1.12-10.36] p=0.0309
LPV	5 (0.05%)	21 (0.01%)	4.41 [1.67-11.68] p=0.0028	9 (0.03%)	3.28 [1.07-10.13] p=0.0385

\*Adjustment on registries and maternal age

Bonferroni correction (p<0.0015)

ABC: abacavir; aROR: adjusted reporting odds ratio; ATV: atazanavir; CHD: congenital heart defects; FTC: emtricitabine; LPV: lopinavir; NVP: nevirapine; TDF: tenofovir; ZDV: zidovudine; 3TC: lamivudine; 95%CI: 95% confidence intervals.

**Tableau 8 :** Reporting odds ratio ajustés estimés dans l'analyse de sensibilité incluant 171 cas pour la confirmation de précédents signaux et la détection de nouveaux signaux entre la survenue d'anomalies congénitales et l'exposition aux médicaments antirétroviraux.

	Cases (n, %)	Non-cases (n, %)	aROR [95%CI]*	Non-cases (n, %)	aROR [95%CI]*
<b>From literature review</b>					
	Congenital heart defects (n=79,549)	Other non-genetic malformations (n=120,640)		Genetic control group (n=32,985)	
ZDV	23 (0.03%)	18 (0.01%)	<b>2.51 [1.35-4.66]</b>	7 (0.02%)	1.97 [0.82-4.73]
*Adjustment on registries and maternal age					
<b>Exploratory analyses</b>					
	Nervous system (n=20,753)	Other non-genetic malformations (n=179,436)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,985)	aROR [95%CI]*
TDF	6 (0.03%)	45 (0.02%)	1.28 [0.55-3.00]	13 (0.04%)	1.54 [0.57-4.18]
FTC	5 (0.03%)	37 (0.02%)	1.28 [0.50-3.26]	12 (0.04%)	1.40 [0.48-4.12]
	Congenital heart defects (CHD) (n=79,549)	Other non-genetic malformations (n=120,640)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,985)	aROR [95%CI]*
TDF	19 (0.03%)	32 (0.02%)	1.18 [0.67-2.09]	13 (0.04%)	1.02 [0.48-2.15]
FTC	16 (0.02%)	26 (0.02%)	1.25 [0.67-2.34]	12 (0.04%)	0.98 [0.44-2.16]
3TC	21 (0.03%)	20 (0.02%)	2.09 [1.13-3.86] p=0.0190	9 (0.03%)	1.57 [0.69-3.56]
LPV	20 (0.03%)	18 (0.01%)	2.24 [1.18-4.24] p=0.0135	10 (0.03%)	1.24 [0.56-2.72]
ABC	8 (0.01%)	7 (0.01%)	2.31 [0.84-6.38]	5 (0.02%)	1.28 [0.40-4.11]
ATV	6 (0.01%)	7 (0.01%)	1.76 [0.59-5.25]	4 (0.01%)	1.31 [0.35-4.90]
	Severe CHD (n=19,840)	Other non-genetic malformations excluding others CHD (n=60,931)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,985)	aROR [95%CI]*
TDF	6 (0.04%)	32 (0.02%)	1.56 [0.65-3.72]	13 (0.04%)	1.56 [0.57-4.27]
FTC	6 (0.04%)	26 (0.02%)	1.94 [0.80-4.69]	12 (0.04%)	1.62 [0.58-4.53]
	Ventricular septal defect (n=38,575)	Other non-genetic malformations excluding others CHD (n=79,666)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,985)	aROR [95%CI]*
TDF	5 (0.01%)	32 (0.02%)	0.60 [0.23-1.53]	13 (0.04%)	0.54 [0.18-1.61]
FTC	5 (0.01%)	26 (0.02%)	0.74 [0.28-1.93]	12 (0.04%)	0.65 [0.22-1.92]
3TC	9 (0.02%)	20 (0.02%)	1.72 [0.78-3.78]	9 (0.03%)	1.20 [0.46-3.15]

ZDV	8 (0.02%)	18 (0.01%)	1.68 [0.73-3.87]	7 (0.02%)	1.24 [0.44-3.51]
LPV	8 (0.02%)	18 (0.01%)	1.73 [0.75-3.98]	10 (0.03%)	1.00 [0.38-2.60]
ABC	4 (0.01%)	7 (0.01%)	2.21 [0.65-7.55]	5 (0.02%)	1.34 [0.35-5.19]
	Digestive system (n=15,637)	Other non-genetic malformations (n=184,552)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,985)	aROR [95%CI]*
TDF	4 (0.03%)	47 (0.03%)	1.08 [0.39-3.01]	13 (0.04%)	1.29 [0.41-4.05]
FTC	5 (0.04%)	37 (0.02%)	1.70 [0.67-4.32]	12 (0.04%)	1.76 [0.61-5.13]
3TC	4 (0.03%)	37 (0.02%)	1.41 [0.50-3.95]	9 (0.03%)	1.37 [0.41-4.54]
	Genital system (n=19,797)	Other non-genetic malformations (n=180,392)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,985)	aROR [95%CI]*
TDF	7 (0.04%)	44 (0.02%)	1.51 [0.68-3.36]	13 (0.04%)	1.72 [0.65-4.57]
FTC	6 (0.03%)	36 (0.02%)	1.59 [0.70-3.76]	12 (0.04%)	1.68 [0.59-4.77]
	Urinary system (n=31,381)	Other non-genetic malformations (n=168,805)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,985)	aROR [95%CI]*
TDF	9 (0.03%)	42 (0.02%)	1.18 [0.57-2.42]	13 (0.04%)	1.36 [0.57-3.26]
FTC	7 (0.02%)	37 (0.02%)	1.09 [0.49-2.46]	12 (0.04%)	1.20 [0.46-3.12]
	Congenital hydronephrosis (n=10,697)	Other non-genetic malformations excluding others urinary system congenital anomalies (n=148,121)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,985)	aROR [95%CI]*
TDF	4 (0.04%)	42 (0.02%)	1.50 [0.54-4.19]	13 (0.04%)	1.66 [0.53-5.18]
	Limb defects (n=39,186)	Other non-genetic malformations (n=161,003)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,985)	aROR [95%CI]*
TDF	12 (0.03%)	39 (0.02%)	1.36 [0.71-2.59]	13 (0.04%)	1.39 [0.61-3.18]
FTC	11 (0.03%)	31 (0.02%)	1.55 [0.78-3.09]	12 (0.04%)	1.41 [0.60-3.35]
3TC	5 (0.01%)	36 (0.02%)	0.61 [0.24-1.54]	9 (0.03%)	0.62 [0.20-1.91]
LPV	9 (0.02%)	29 (0.02%)	1.36 [0.64-2.87]	10 (0.03%)	1.10 [0.43-2.82]
ABC	3 (0.01%)	12 (0.01%)	1.11 [0.31-3.93]	5 (0.02%)	0.90 [0.21-3.94]
NVP	6 (0.02%)	10 (0.01%)	2.68 [0.98-7.38]	4 (0.01%)	2.04 [0.54-7.71]
	Polydactyly (n=10,192)	Other non-genetic malformations excluding others limb defects (n=132,009)	aROR [95%CI]*	Genetic control group (n=32,985)	aROR [95%CI]*
TDF	7 (0.07%)	39 (0.02%)	3.24 [1.45-7.25] p=0.0042	13 (0.04%)	3.83 [1.46-10.03] p=0.0063
FTC	5 (0.05%)	31 (0.02%)	290. [1.13-7.46] p=0.0275	12 (0.04%)	3.09 [1.04-9.21] p=0.0430



LPV	5 (0.05%)	29 (0.02%)	3.15 [1.22-8.15] p=0.0178	10 (0.03%)	2.75 [0.91-8.32]
-----	-----------	------------	------------------------------	------------	------------------

\*Adjustment on registries and maternal age

Bonferroni correction (p<0.0015)

ABC: abacavir; aROR: adjusted reporting odds ratio; ATV: atazanavir; CHD: congenital heart defects; FTC: emtricitabine; LPV: lopinavir; NVP: nevirapine; TDF: tenofovir; ZDV: zidovudine; 3TC: lamivudine; 95%CI: 95% confidence intervals.

**f) Valorisation scientifique**

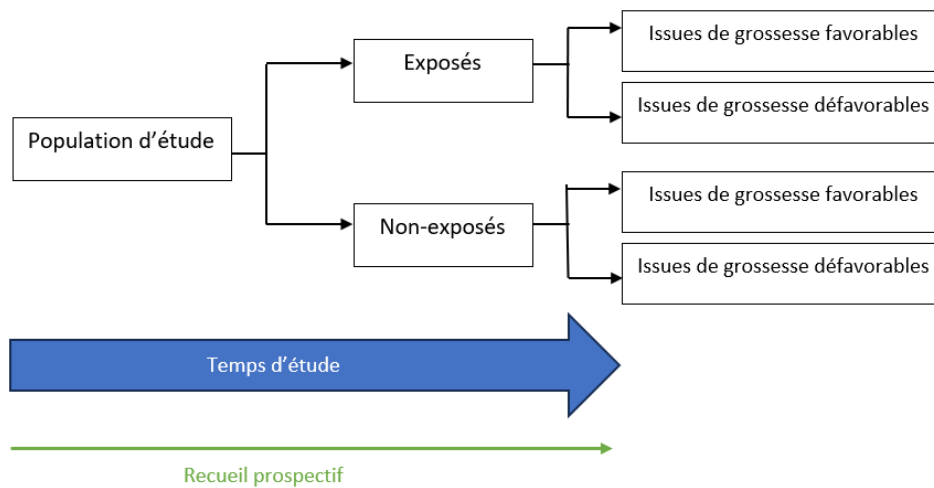
L'article scientifique est en cours de rédaction et sera soumis au Journal of the International AIDS Society (JIAS). Un résumé sera également proposé pour le congrès de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutiques (SFPT) et le congrès international de l'ISPE (International Society for PharmacoEpidemiology).

## VI) Discussion

### A) Intérêt de l'approche multi-source

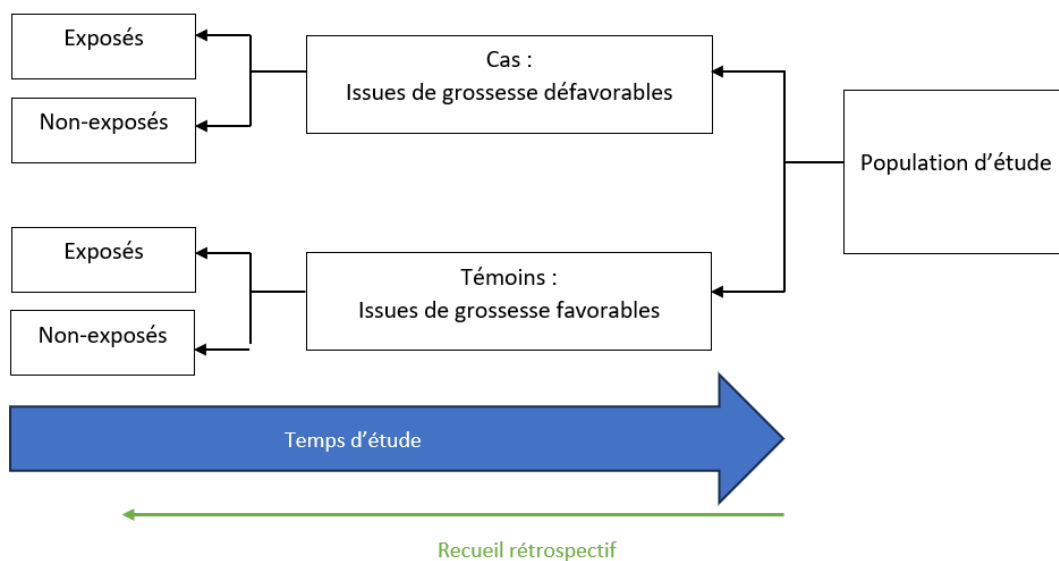
Afin de répondre à la question de recherche principale de ces travaux de thèse, à savoir l'évaluation de l'impact de l'exposition prénatale aux médicaments antirétroviraux sur les issues de grossesse, nous aurions souhaité utiliser les données issues d'une étude présentant plusieurs atouts méthodologiques, c'est à dire une cohorte représentative des femmes enceintes vivant avec le VIH, exhaustive, ayant un recueil prospectif des informations sur l'ensemble des données socio-démographiques, des expositions médicamenteuses, des sérologiques, et des issues de grossesse pour lesquelles des définitions standardisées et des conditions d'évaluation fiables seraient disponibles. Malheureusement, cet idéal méthodologique n'existe pas pour plusieurs raisons. Premièrement, des difficultés de recrutement peuvent être rencontrées, compromettant l'exhaustivité de l'étude. De plus, comme toute étude, des données manquantes sont à prévoir : elles peuvent concerner les données d'ajustement (données socio-démographiques, périodes d'exposition aux médicaments, charge virale etc) comme le critère de jugement principal (issues de grossesse). Ces données manquantes peuvent être liées à un manque de moyen dans les études ou à un biais de mémorisation, notamment sur la date de dernières règles, information essentielle dans l'estimation de l'âge gestationnel lorsque les échographies ne sont pas accessibles. De ce fait, comme ce type d'étude est difficilement réalisable, ces travaux de thèse se sont basés sur une approche multi-source, visant à exploiter plusieurs sources d'informations préexistantes et disponibles, présentant leurs avantages et inconvénients dans l'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse.

Plusieurs schémas d'études explicatives étaient éligibles pour cette approche multi-source. Des études de cohorte observationnelles analytiques de type enquêtes longitudinales exposés/non-exposés constituent une première source d'informations (figure 18). La population d'étude correspond aux femmes enceintes vivant avec le VIH. L'exposition maternelle se classe en deux catégories : les femmes exposées au médicament antirétroviral d'intérêt (« groupe exposé ») et les femmes exposées aux autres médicaments antirétroviraux (« groupe non exposé »). Les données sont collectées prospectivement et à l'issue de l'étude le critère de jugement principal est évalué. Ce type d'étude est adapté pour répondre à notre problématique de recherche, car il permet d'étudier les risques liés à la séquence « exposition/événement » et il est peu soumis au biais de sélection (mesure précise et non biaisée de l'exposition) ou de mémorisation (recueil prospectif des données). Cependant, ces études présentent plusieurs limites : le coût est élevé, la logistique est conséquente en raison du grand nombre de sujets inclus, la période de latence peut être longue, un biais de suivi (biais de mesure, biais de surveillance inégale entre les patients, perdus de vue et non-répondants) et un biais de confusion sont à prendre en compte.



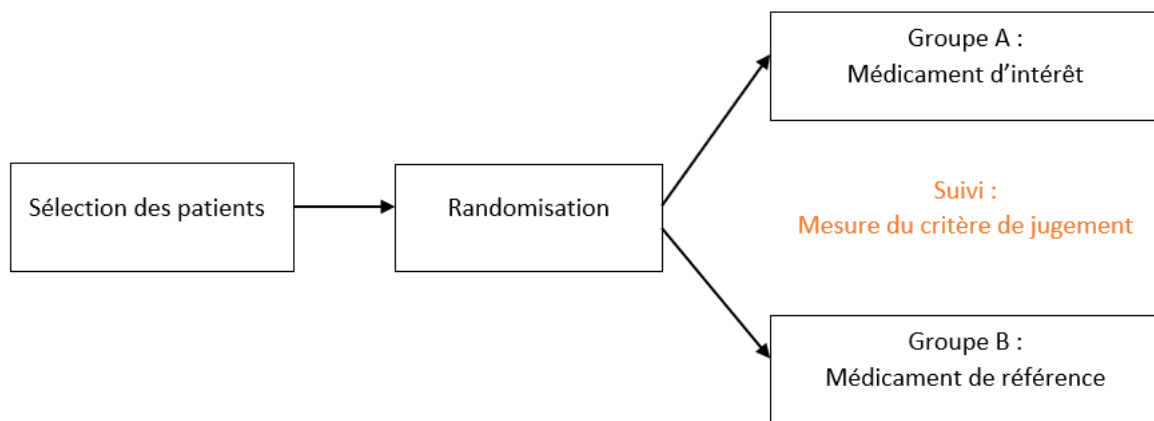
**Figure 18 : Etude de cohorte observationnelle analytique longitudinale de type exposés non-exposés.**

Les études observationnelles analytiques cas/témoins représentent une deuxième source de données (figure 19). Pour répondre à la question de recherche posée dans ces travaux de thèse, les cas et les témoins sont définis a posteriori à partir d'un recueil rétrospectif des données. Une fois les groupes définis en fonction de l'issue de grossesse observée, les données sur l'exposition maternelle aux médicaments antirétroviraux sont interrogées, permettant de déterminer le groupe exposé au médicament antirétroviral d'intérêt et le groupe non exposé (exposé aux autres médicaments antirétroviraux). Ces études peuvent être réalisées à partir de taille d'échantillon modérée, elles sont plus facilement mises en place en raison de leur faible coût, leur rapidité d'exécution et leur logistique réduite. Toutefois, selon les biais potentiels rencontrés, ces études ne permettent pas toujours d'estimer des incidences ou de mettre en évidence un lien causal entre une exposition et un événement. Les biais de sélection et de mémorisation sont fréquents (recueil des données rétrospectif), et de nombreuses données manquantes sont à prendre en considération dans les analyses.



**Figure 19 : Etude observationnelle analytique de type cas/témoins.**

Enfin, des études expérimentales, de type essais cliniques contrôlés randomisés (figure 20), de phase III sont une dernière source de données envisageable. Les essais de phase III ont pour objectif de valider les données d'efficacité du médicament et d'évaluer la survenue d'événements indésirables. Les patients sont sélectionnés selon des critères d'inclusion communs, puis sont randomisés : un groupe est exposé au médicament antirétroviral d'intérêt, l'autre groupe au médicament antirétroviral de référence (exemple : trithérapie basée sur l'efavirenz). Les essais contrôlés randomisés peuvent être appropriés pour répondre à notre question de recherche car l'exposition médicamenteuse est connue et bien documentée. Toutefois, pour des questions éthiques, peu d'essais cliniques sont conduits chez les femmes enceintes. Le biais de sélection est limité grâce au processus de randomisation. Les analyses sont réalisées en intention de traiter, prenant en compte le nombre de perdus de vue. Toutefois, les conditions d'études ne sont pas représentatives des conditions réelles d'utilisation des médicaments. Leur mise en place est longue et coûteuse. Le suivi est limité dans le temps, ce qui ne permet pas la détection de signaux d'événements rares.



**Figure 20 : Etude expérimentale, de type essai clinique contrôlé randomisé.**

Ces trois schémas d'étude ont été sélectionnés dans l'approche multi-source. Premièrement, une revue systématique de la littérature et une méta analyse sur données agrégées ont été réalisées à partir d'études de cohorte et d'essais cliniques. Ce type d'étude a été choisi car il permet de synthétiser des informations sur une même problématique de recherche, dans le but d'augmenter la puissance statistique et d'estimer un effet global. Il est possible de stratifier les analyses sur des variables d'intérêt. En incluant des études de bonne qualité méthodologique, le niveau de preuve scientifique est élevé. La mise en place est peu coûteuse et rapide. Néanmoins, certaines limites sont à noter, comme la présence de biais de publication, d'hétérogénéité entre les études, ou encore l'impossibilité d'ajuster sur des facteurs individuels. Deuxièmement, une série exhaustive de cas a été rapportée à partir de la base de pharmacovigilance de l'ANRS. Celle-ci est basée sur des données standardisées issues d'essais cliniques et d'études de cohorte multicentriques, conduites spécifiquement chez les femmes enceintes ou hors grossesse (déclaration des grossesses obligatoire en tant qu'événement indésirable). L'exposition maternelle aux médicaments antirétroviraux est bien documentée, et les données sont représentatives de l'évolution de l'utilisation des médicaments antirétroviraux au cours du temps. Cependant, le schéma d'étude initial (série de cas) ne permet pas d'établir de lien causal. De plus, il n'existe pas de définition standardisée des critères de jugement. Le suivi des grossesses est inégal d'une étude à l'autre (conditions d'étude et accès au matériel d'évaluation). Enfin, des données



manquantes sur les variables d'ajustement et les critères de jugement sont à prendre en compte. Troisièmement, la base de données de pharmacovigilance internationale Vigibase® a été interrogée. Cette source de données a été sélectionnée car elle permet l'étude d'événements rares, comme les anomalies congénitales, et la détection précoce de signaux de disproportionnalité. Le recueil des données est prospectif, exhaustif, et réalisé dans des conditions réelles d'utilisation du médicament. La logistique est rapide et peu coûteuse. Toutefois, les effets indésirables médicamenteux sont sous-notifiés, et les cas déclarés peuvent être dupliqués (exemple : déclaration réalisée par le patient et par un professionnel de santé). De nombreuses données manquantes sont à considérer, notamment sur les périodes d'exposition pendant la grossesse. Enfin, il n'est pas possible d'estimer une prévalence d'un effet indésirable d'intérêt. Dernièrement, la base de données centrale d'EUROmediCAT a été sélectionnée pour l'approche multi-source. Le recueil des données est prospectif et exhaustif. Cette source de données regroupe des informations issues de registres de malformations, limitant la sous-notification des cas contrairement aux bases de pharmacovigilance. Les informations recueillies sur les anomalies congénitales sont standardisées et fiables. La détection de signaux de disproportionnalité peut être réalisée de façon ponctuelle ou périodique. Les limites de cette source de données résident sur les données manquantes sur l'exposition maternelle (informations peu précises) et sur les autres issues de grossesse peu documentées. Enfin, les études réalisées à partir d'EUROmediCAT sont basées sur des témoins contrôles présentant également des anomalies congénitales (définition un peu différente d'un témoin ou d'un non-cas).

**Tableau 9** : Synthèse des études sélectionnées dans l'approche multi-source.

	Schéma d'étude	Forces	Limites
Revue systématique de la littérature et méta-analyse	Revue systématique de la littérature et méta-analyse à partir d'études de cohorte et d'essais cliniques, sur données agrégées	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Synthèse des informations sur une même problématique de recherche</li> <li>• Estimation d'un effet global</li> <li>• Stratification des analyses sur des variables d'intérêt</li> <li>• Résultats reproductibles</li> <li>• Augmentation de la puissance statistique en regroupant un grand nombre de cas</li> <li>• Niveau de preuve scientifique élevé si les études incluses sont de bonne qualité méthodologique</li> <li>• Mise en place rapide et peu coûteuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impossibilité d'ajuster sur des facteurs individuels</li> <li>• Possible biais de publication</li> <li>• Possible hétérogénéité entre les études</li> </ul>
Analyse de la base de données de pharmacovigilance de l'ANRS	Série exhaustive de cas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposition maternelle bien documentée</li> <li>• Données standardisées issues d'essais cliniques et d'études de cohorte multicentriques</li> <li>• Inclusion de données issues d'essais cliniques conduits spécifiquement chez les femmes enceintes</li> <li>• Déclaration des grossesses obligatoire, en tant qu'événement indésirable, dans les essais cliniques menés hors grossesse</li> <li>• Données représentatives de l'évolution de l'utilisation des médicaments antirétroviraux en cours du temps</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombreuses données manquantes</li> <li>• Schéma d'étude initialement non prévu pour l'étude de lien causal</li> <li>• Pas de définition standardisée des critères de jugement</li> <li>• Suivi inégal des grossesses (conditions d'étude et accès au matériel d'évaluation)</li> </ul>

Analyse de la base de données mondiale de pharmacovigilance Vigibase®	Etude de disproportionnalité de type cas/non-cas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etude d'événements rares</li> <li>• Recueil prospectif et exhaustif des données</li> <li>• Données recueillies dans des conditions réelles d'utilisation du médicament</li> <li>• Détection précoce de signaux de disproportionnalité</li> <li>• Logistique rapide et peu coûteuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sous-notification des effets indésirables médicamenteux</li> <li>• Possible cas dupliqués</li> <li>• Nombreuses données manquantes, notamment sur les périodes d'exposition pendant la grossesse</li> <li>• Impossibilité d'estimer une prévalence d'un effet indésirable d'intérêt</li> </ul>
Analyse de la base de données centrale d'EUROmediCAT	Série exhaustive de cas issus de registres de malformations et étude de disproportionnalité de type cas/non-cas malformés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recueil prospectif et exhaustif des données</li> <li>• Données issues de registres de malformations, limitant la sous-notification des informations comme dans les bases de pharmacovigilance</li> <li>• Détection de signaux de disproportionnalité de façon ponctuelle ou périodique</li> <li>• Information standardisée et fiable des anomalies congénitales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Données manquantes sur l'exposition maternelle</li> <li>• Autres issues de grossesse peu documentées</li> <li>• Etudes basées sur des témoins contrôles présentant également des anomalies congénitales</li> </ul>

## B) Synthèse des résultats

L'approche multi-source utilisée dans ces travaux de thèse a permis de répondre aux questions de recherche liées à l'effet de l'exposition maternelle aux médicaments antirétroviraux sur les issues de grossesse. Les objectifs spécifiques étaient de décrire les issues de grossesse observées après une exposition in utero aux médicaments antirétroviraux, d'évaluer si leurs distributions étaient différentes selon les classes médicamenteuses utilisées et les périodes d'exposition, et enfin d'évaluer si les bénéfices de l'utilisation des médicaments antirétroviraux in utero étaient plus importants que les risques. Ainsi, en exploitant des sources de données issues d'études de cohorte, d'essais cliniques, d'études de pharmacovigilance et de registres de malformations, la survenue d'issues de grossesse défavorables après une exposition in utero à différentes classes antirétrovirales a été évaluée.

Premièrement, les effets de deux trithérapies, les plus utilisées en pratique clinique jusqu'en 2019, ont été évaluées. Celles-ci étaient basées sur des inhibiteurs de protéase (IP) et des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse ont été menées à partir de 32 études, publiées entre 2002 et 2021, incluant 45 427 femmes enceintes au sein de 27 pays (59% dans les HIC et 41% dans les LMIC). Aucun risque significatif n'a été mis en évidence pour la majorité des issues de grossesse défavorables évaluées (faible et très faible poids de naissance, mortinatalité, anomalies congénitales, grande prématurité et nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel). Toutefois, une augmentation globale (HIC et LMIC) significative du risque de nouveau-nés très petits pour l'âge gestationnel a été rapporté après une exposition aux combinaisons IP (sRR 1,41 [1,08-1,84]), à partir de deux études (75,131). Enfin, aucune conclusion n'a pu être tirée pour le risque de prématurité, du fait de résultats incohérents entre l'analyse principale et les analyses de sensibilité.

Deuxièmement, les effets de toutes les combinaisons antirétrovirales sur les issues de grossesse ont été évalués à partir d'une revue exhaustive de cas au sein de la base de données de pharmacovigilance de l'ANRS, incluant 34 études et 918 grossesses entre 2004 et 2019. La majorité des issues de grossesse défavorable observées présentait des effectifs insuffisants pour être incluses dans les analyses statistiques. Aucun risque significatif n'a été montré pour les avortements spontanés, la prématurité et le faible poids de naissance dans le cas d'une exposition à l'une des combinaisons antirétrovirales en comparaison des combinaisons INNTI, excepté pour un risque accru de faible poids de naissance après une exposition prénatale aux combinaisons INTI exclusives (ORa 6,05 [1,25-29,16]). Toutefois, ce résultat n'a pas été confirmé dans les analyses de sensibilité.

Troisièmement, l'impact de l'exposition prénatale à la classe d'antirétroviraux la plus récente, les inhibiteurs de l'intégrase (INI), sur les anomalies congénitales a été comparé à l'ensemble des autres classes médicamenteuses antirétrovirales. Une analyse de disproportionnalité a été conduite à partir de 520 anomalies congénitales identifiées parmi 327 rapports uniques entre 2007 et 2021 au sein de la base de données mondiale de pharmacovigilance VigiBase®. Aucun signal de disproportionnalité significatif entre la survenue d'anomalies congénitales et l'exposition aux INI pendant la grossesse n'a été mis en évidence, en comparaison des autres médicaments antirétroviraux. Spécifiquement, certains signaux de disproportionnalité significatifs ont été retrouvés entre les anomalies congénitales des systèmes urinaire et digestif et l'exposition au raltegravir (RORa 3,40 [1,51-7,69] et 4,75 [1,81-12,48] respectivement) ; entre les anomalies congénitales du système urinaire et l'exposition à

l'elvitegravir (RORa 3,86 [1,22-12,19]) ; et enfin entre les anomalies de fermeture du tube neural et l'exposition au dolutegravir (RORa 4,71 [1,21-18,36]).

Enfin, le risque médicamenteux sur les issues de grossesse après une exposition à toutes classes d'antirétroviraux a été évalué à partir de registres de malformations européens dans la base de données d'EUROmediCAT. Entre 1995 et 2019, 173 cas de malformations ont été observés après une exposition aux médicaments antirétroviraux, au sein de 14 registres. Un précédent signal identifié dans la littérature scientifique, relatif à la survenue d'anomalies congénitales du cœur et une exposition prénatale à la zidovudine, a été retrouvé dans l'analyse principale, en comparaison de la population d'étude non exposée présentant une malformation non-génétique (aROR 3.66 [1.63-8.23]). Aucun autre signal n'a été en évidence dans les analyses exploratoires.

L'ensemble des résultats obtenus montre l'importance d'initier ou de poursuivre les traitements antirétroviraux pendant la grossesse, dans le but de prévenir le risque d'issues de grossesse défavorables. Des associations entre des issues de grossesse défavorables particulières et l'exposition à des classes antirétrovirales ou médicaments antirétroviraux spécifiques ont été rapportées, soulignant la nécessité de continuer à investiguer le risque médicamenteux pendant la grossesse dans des études pharmaco-épidémiologiques prospectives.

### **C) Validité externe des résultats**

L'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse chez les femmes vivant avec le VIH traitées a été abordée dans plusieurs études pharmaco-épidémiologiques. Les résultats de la littérature ont démontré que les taux d'issues de grossesse défavorables étaient plus importants chez les femmes non traitées en comparaison des femmes traitées (11), bien que ceux-ci pouvaient varier selon les médicaments utilisés (72,77,84,85,119,120,134–136,139,141–143). Aucune association significative n'a été rapportée entre la majorité des issues de grossesse défavorables et l'exposition aux médicaments antirétroviraux (80,81,88,90–94,161–167), comme le suggère les résultats de ces travaux de thèse. La majorité de ces études étaient des études de cohorte, menées entre 2004 et 2021, sur des tailles d'échantillon variant de 126 à 2423 sujets.

Néanmoins, des risques spécifiques ont été mis en évidence dans ces travaux. Premièrement, un risque accru de nouveau-nés très petits pour l'âge gestationnel a été observé après une exposition aux inhibiteurs de protéase (IP) en comparaison des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Ce résultat combiné est issu de deux études conduites respectivement dans des HIC et LMIC (75,131). La première étude était de grande envergure (75), celle-ci a été menée au Botswana auprès de femmes accouchant dans des maternités au niveau national. Des définitions standardisées étaient disponibles pour les issues de grossesse, critère normalement peu disponible dans les études menées dans les LMIC, ce qui confère de la robustesse et de la fiabilité au résultat obtenu à partir de cette étude. Une autre étude (131), conduite dans un HIC, n'a pas retrouvé d'association significative, mais ne comptait que pour 3,5% dans l'analyse globale de ce risque. Les résultats obtenus pour le risque de nouveau-nés très petits pour l'âge gestationnel semblent robustes grâce à une large taille d'échantillon et l'utilisation de définition standardisée des issues de grossesse. De plus, bien que peu de données soient disponibles pour ce critère de jugement, en 2022, une autre méta-analyse a rapporté un risque accru de nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel (+24 % [8 %-43 %]) et très petits pour l'âge gestationnel (+40 % [9 %-81 %]) dans le cas d'une exposition prénatale aux combinaisons IP (119). Cette association pourrait être expliquée par une diminution des taux de



progestérone pendant la grossesse en lien avec les traitements IP, entraînant une augmentation des taux d'estradiol (168–170). Les taux de progestérone sont corrélés et ceux d'estradiol sont inversement corrélés avec le poids de naissance. Ces changements hormonaux, induits par l'exposition prénatale à une combinaison IP, peuvent être associés à un retard de croissance intra-utérin et donc à un risque augmenté de nouveau-né petits et très petits pour l'âge gestationnel (171,172). Cette hypothèse devra être étudiée plus en détail dans des études évaluant les effets potentiels de l'exposition prénatale aux combinaisons IP sur la croissance foetale

Deuxièmement, une association entre un faible poids de naissance et une exposition prénatale aux combinaisons INTI exclusives a été mise en évidence. Cette association n'a malheureusement pas été investiguée dans d'autres études de la littérature, ne permettant pas de conclure à la validité externe de ce résultat. Il est toutefois à interpréter avec prudence compte tenu de la petite taille d'échantillon (n=8), de la surestimation du risque au sein de ce groupe, du manque de robustesse des résultats entre l'analyse principale et les analyses de sensibilité, et de l'utilisation actuellement rare de ces combinaisons pouvant révéler un biais d'indication, lié soit à un échec thérapeutique des premières lignes antirétrovirales, soit à une co-infection avec une tuberculose ayant induit des interactions médicamenteuses avec des médicaments antirétroviraux (173).

Troisièmement, des signaux de pharmacovigilance ont été retrouvés entre des inhibiteurs de l'intégrase (INI) et certaines anomalies congénitales. Un signal significatif a été observé pour l'exposition prénatale au raltegravir et les anomalies congénitales des systèmes urinaire et digestif, ainsi qu'un signal relatif à l'exposition in utero à l'elvitegravir et les anomalies congénitales du système urinaire. Dans la littérature récente, des anomalies congénitales des systèmes circulatoire, musculosquelettique, nerveux, urinaire et digestif chez les nouveau-nés exposés in utero au raltegravir ont également été signalées (89–94,167,174). Ces cas provenaient principalement d'études de surveillance, sans données comparatives disponibles. De ce fait, aucune association n'a été dès lors démontrée. Un signal important a été retrouvé entre les anomalies de fermeture du tube neural et l'exposition prénatale au dolutegravir. Les cas ont été notifiés entre 2018 et 2021, après le signal observé initialement dans l'étude Tsepamo (72). La plupart des études n'ont signalé aucune anomalie du tube neural après une exposition prénatale au dolutegravir (89–91,93), incluant seulement deux études comparatives basées sur un programme de surveillance du VIH et une base de données de pharmacovigilance (91,93). Toutefois, deux autres études ont signalé un risque faible mais augmenté d'anomalies de fermeture du tube neural après une exposition au dolutegravir (175,176). Néanmoins, la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural dans la première étude était instable au fil du temps, en raison de leur occurrence rare dans la population générale (175). La deuxième était une étude de modélisation (176), basée sur les données recueillies dans l'analyse intermédiaire de l'étude Tsepamo : celle-ci doit donc être mise à jour. Le signal entre les anomalies de fermeture du tube neural et l'exposition prénatale au dolutegravir, signalé dans ces travaux de thèse, doit donc être interprété avec prudence.

Enfin, un risque accru de malformation congénitale du cœur a été retrouvé après une exposition prénatale à la zidovudine, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, à partir de la base de données centrale d'EUROmediCAT. Celle-ci avait par ailleurs été déjà documentée dans la littérature scientifique (154–156), au sein d'études françaises menées sur la cohorte EPF (Enquête Périnatale Française) et l'essai randomisé PRIMEVA ANRS 135, incluant 13124 naissances vivantes. Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé dans des études ultérieures basées sur des données de

l'Antiretroviral Pregnancy Registry, de Medicaid ou encore de revues systématiques et méta-analyses (129,151,157–159). Les données de ces études provenaient majoritairement des Etats-Unis, contrairement aux études françaises ayant démontré une association ou aux données européennes incluses dans l'étude EUROCAARV. Une hypothèse pouvant expliquer l'association entre l'exposition à la zidovudine et les malformations cardiaques réside sur une toxicité mitochondriale mise en évidence après une exposition aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (152,160). Celle-ci pourrait avoir un impact sur la fonction cardiaque, et par conséquent sur les anomalies congénitales cardiaques. Ce risque étant considéré comme faible (<0,5%), les INTI sont par ailleurs recommandés comme backbone dans les trithérapies utilisées pendant la grossesse, compte tenu du bénéfice important relatif à la réduction de la transmission verticale du VIH.

Ces travaux de thèse n'ont par ailleurs pas permis de tirer de conclusion sur certaines associations entre une exposition prénatale aux médicaments antirétroviraux et des issues de grossesse défavorables, du fait d'un manque d'effectifs et de puissance statistique. Également, malgré la combinaison de résultats de plusieurs études au sein de la méta-analyse, il n'a pas été possible de conclure formellement concernant le risque de prématurité après une exposition maternelle aux combinaisons IP, pour lequel des résultats contradictoires ont été retrouvés dans la littérature (85–87,119,120). Enfin, une inconnue restante réside dans la prise en compte de la période d'exposition pendant la grossesse, période d'organogénèse et de croissance fœtale. Des études récentes ont rapporté des risques accrus d'issues de grossesse défavorables lors d'une exposition ou initiation au premier trimestre de grossesse, notamment pour la prématurité et le retard de croissance intra-utérin (177–179). Il serait intéressant de continuer à investiguer les risques mis en évidence dans ces travaux selon les différentes périodes d'exposition (préconceptionnelle, début de grossesse (premier trimestre) et fin de grossesse (deuxième et troisième trimestre)), afin de confirmer ou non ces nouveaux résultats.

#### **D) Aspects méthodologiques**

L'approche multi-source utilisée dans ces travaux de thèse avait pour objectif principal de combiner plusieurs sources de données disponibles sur une population d'étude particulière, afin de répondre à une même problématique de recherche. Comme pour toute étude pharmaco-épidémiologique, des limites et avantages sont à noter.

Plusieurs limites communes ont été identifiées au sein des différentes études. Premièrement, il existe des difficultés d'évaluation pour les différentes issues de grossesse. En effet, la majorité d'entre elles sont basées sur l'estimation de l'âge gestationnel, dont les méthodes d'estimation sont hétérogènes (113). Quand les conditions d'étude le permettent, l'âge gestationnel est estimé à partir des datations des échographies, afin de limiter le biais de mémorisation de la date de dernières règles, qui reste déclarative. Dans la majorité de ces travaux, les estimations de l'âge gestationnel étaient basées sur la date de dernières règles, ce qui peut avoir entraîné un biais de classification des issues de grossesse défavorables. Par exemple, si les datations de grossesse étaient imprécises, une mortalité peut avoir été déclarée à la place d'une fausse-couche (111,125), les taux de prématurité ou de retard de croissance intra-utérin ont également pu être sous-estimés. Pour pallier au biais de classement pour la prématurité, des analyses de sensibilité ont été réalisées à partir des âges gestationnels à la naissance fourni par certains investigateurs de l'ANRS. De plus, l'engagement dans les soins prénatals est plus faible dans les pays à faible et moyen revenu, les grossesses sont prises en charge plus

tardivement et les échographies ne sont pas toujours disponibles. La faible participation aux soins prénataux peut également avoir eu comme conséquence l'augmentation des taux d'issues de grossesse défavorables intervenant en début de grossesse, comme les fausses-couches ou les mort-nés précoces. De façon générale, aucune définition standardisée des issues de grossesse n'était disponible, bien que les mêmes définitions issues de la littérature aient été utilisées dans chacune des études de ce projet de thèse. Enfin, les anomalies congénitales semblent être moins bien évaluées car elles nécessitent un diagnostic par des experts, avec des méthodes d'évaluation et des définitions standardisées. Le diagnostic peut être réalisé pendant la grossesse grâce aux échographies, à la naissance après un examen clinique ou encore durant les premiers mois voire premières années de vie (74,180). Le diagnostic des anomalies congénitales dépend fortement des conditions d'observation au sein des études, et des lieux d'étude. La base de données d'EUROmediCAT a permis d'obtenir des informations valides et fiables des anomalies congénitales en Europe, ce qui n'est pas nécessairement le cas pour les autres sources de données, pour lesquelles un suivi au long terme des enfants non infectés nés de femmes vivant avec le VIH aurait été nécessaire.

Deuxièmement, comme évoqué précédemment certains taux d'issues de grossesse peuvent avoir été sous ou surestimés. Les taux de fausses-couches ou de mort-nés précoces ont pu être surestimés dans les pays à faible et moyen revenu en comparaison des pays à haut revenu, en lien avec l'engagement dans les soins prénataux plus faible. Les taux de prématurité ou de retard de croissance intra-utérin ont pu être sous-estimés, du fait de l'imprécision des datations de grossesse, tout comme les anomalies congénitales, qui peuvent être diagnostiquées plus tardivement dans le développement de l'enfant. Également, certaines issues de grossesse ont pu être sous déclarées dans les pays à faible et moyen revenu, comme les avortements induits, considérés illégaux. Ceci a pu engendrer un biais de classement et une surestimation des avortements spontanés. Enfin, la sous-déclaration des effets indésirables médicamenteux, notifiés à partir de rapports volontaires rétrospectifs au sein des bases de données de pharmacovigilance, constitue une autre limitation dans la sous-estimation des issues de grossesse défavorables (181).

Troisièmement, une autre limite importante de ces travaux repose sur les données manquantes retrouvées dans les différentes sources de données. Dans la base de données de pharmacovigilance de l'ANRS, des données manquantes pouvaient concerner le critère de jugement principal, les issues de grossesse. Afin de vérifier la qualité des données et de compléter les données manquantes, un travail rigoureux de recueil de données, de retour aux dossiers patients et de contacts avec les investigateurs a été effectué pour limiter ces biais d'information. De plus, au sein de chaque base de données, de nombreuses données manquantes ont été retrouvées pour des facteurs d'ajustement, comme l'âge maternel, les comorbidités (prééclampsie, hypertension maternelle, diabète gestationnel ou coïnfection avec une hépatite), la posologie, la durée, ou l'adhérence aux médicaments, les comédications ou encore les périodes d'exposition. Par exemple, l'âge maternel n'était pas disponible dans les rapports spontanés déclarés pour les enfants dans VigiBase®, ou les comédications dans la base de données de pharmacovigilance de l'ANRS. Certains médicaments tératogènes ou foetotoxiques (acide valproïque, diéthylstilbestrol, thalidomide, ibuprofène, etc.) ou encore l'augmentation de l'âge maternel peuvent avoir un impact sur la survenue d'issues de grossesse défavorables, en particulier sur les anomalies congénitales (182,183). Également, les périodes d'exposition aux médicaments constituent une information capitale pendant la grossesse, du fait de la période d'organogénèse (premier trimestre) et de croissance intra-utérine (96). Le fait de ne pas pouvoir ajuster les analyses sur ces variables demeure une limite majeure. Plusieurs analyses de sensibilité ont

été réalisées afin de limiter le biais d'information lié aux données manquantes et de valider les résultats des analyses principales. Une analyse de sensibilité imputant les données manquantes sur les issues de grossesse a été effectuée à partir de la base de données de pharmacovigilance de l'ANRS ; une autre analyse de sensibilité incluant uniquement les rapports bien documentés a été réalisée dans la base de pharmacovigilance internationale VigiBase® ; et enfin, une analyse de sensibilité prenant en compte tous les cas de malformations, même ceux pour lesquels l'exposition au cours du premier trimestre n'était pas confirmée, a été opérée dans la base de données d'EUROmediCAT. Les résultats de ces analyses de sensibilité sont conformes à ceux des analyses principales, conférant de la robustesse aux résultats obtenus.

Quatrièmement, par manque de puissance statistique, certaines analyses n'ont pu être réalisées, ne permettant pas de conclure sur une potentielle association. Cela concerne notamment l'association entre l'exposition aux combinaisons IP et la survenue d'avortements spontanés évaluée dans la méta-analyse, et l'association entre l'exposition aux médicaments antirétroviraux et la survenue de mortinatalité et d'anomalies congénitales estimée à partir de la base de données de pharmacovigilance de l'ANRS.

Enfin, certains biais spécifiques à l'infection par le VIH et à des médicaments antirétroviraux particuliers sont à noter. L'infection par le virus du VIH étant considérée comme une maladie chronique nécessitant des traitements à long terme, il n'est pas possible de dissocier les effets propres de l'infection par le VIH des effets de l'exposition aux médicaments antirétroviraux sur les issues de grossesse. D'autre part, certaines combinaisons antirétrovirales particulières ont été retrouvées au sein de l'étude menée à partir de la base de données de pharmacovigilance de l'ANRS, telles que des combinaisons antirétrovirales composées exclusivement d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Celles-ci sont peu utilisées en pratique clinique, leurs utilisations pourraient être liées à la présence de comorbidité avec une tuberculose, induisant des interactions médicamenteuses avec les combinaisons antirétrovirales (173). Également, il pourrait exister un biais d'indication pour les combinaisons IP dans les pays à faible et moyen revenu, puisque ces combinaisons plus onéreuses sont généralement prescrites aux personnes présentant des stades de maladie plus avancés. Enfin, compte tenu du signal de pharmacovigilance relatif à l'exposition préconceptionnelle au dolutegravir et le risque d'anomalies de fermeture du tube neural (69,71,72), un biais de notoriété pour ce médicament est à envisager et pourrait entraîner une augmentation des déclarations des mêmes événements indésirables dans les bases de données de pharmacovigilance. Afin de limiter ce biais de notoriété dans la base mondiale de pharmacovigilance VigiBase®, une analyse de sensibilité a été conduite avant et après 2018, date du signal relatif au dolutegravir, pour l'ensemble des anomalies congénitales déclarées après une exposition au dolutegravir et a fourni des résultats similaires à ceux de l'analyse principale.

L'approche multi-source peut s'appuyer également sur plusieurs avantages majeurs. Premièrement, des méthodes validées et standardisées ont été appliquées. La revue systématique de la littérature et méta-analyse ont été effectuées selon les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines (121)). La recherche des mots clés et de mots MeSH permettant d'identifier les études éligibles a été opérée à partir de ceux précédemment validés et utilisés dans une autre méta-analyse publiée en 2010 (184). Une double lecture indépendante a été réalisée pour valider la sélection finale, ainsi que pour l'évaluation de la qualité méthodologique des études sélectionnées. De plus, les données extraites à partir de la base de

données de pharmacovigilance de l'ANRS ont été vérifiées et validées grâce à un recueil de données rigoureux effectué à partir des dossiers patients et de contacts avec les investigateurs ou chefs de projets, notamment pour les variables essentielles telles que les datations de grossesse et les issues de grossesse. Dans chaque étude, les codes ATC ont été utilisés pour identifier et confirmer les expositions aux médicaments antirétroviraux, ainsi que les termes MedDRA, les codes ICD9-10, les classifications SOC et la classification d'EUROCAT (115) pour les anomalies congénitales et les maladies déclarées pendant la grossesse. La même classe de référence des INNTI a été choisie dans deux études distinctes : la méta-analyse et la revue exhaustive de cas menée à partir de la base de données de pharmacovigilance de l'ANRS.

Deuxièmement, les recherches ont été exhaustives et représentatives des conditions réelles d'utilisation des médicaments antirétroviraux, incluant des schémas d'étude comparatifs (études de cohorte, essais cliniques, études de pharmacovigilance, registres), issus de lieux d'étude variés (pays à haut versus à faible et moyen revenu), menés sur de larges périodes de temps appropriées (date de généralisation ou de commercialisation des médicaments antirétroviraux jusqu'à la date de réalisation de l'étude). L'exhaustivité de la méta-analyse a été assurée grâce aux recherches d'études publiées et non publiées. Les données relatives aux événements indésirables ont été collectées de manière exhaustive et standardisée pour l'ensemble des études promues par l'ANRS avec la procédure de pharmacovigilance. Grâce au recueil de plus de 30 millions de rapports spontanés d'événements indésirables, la base de données mondiale VigiBase a permis de fournir une taille d'échantillon exhaustive pour des événements indésirables rares. La base de données centrale d'EUROmedICAT fournit un recueil exhaustif des anomalies congénitales déclarées dans des registres de malformations au niveau européen. Enfin, pour assurer la représentativité des résultats, tous les médicaments antirétroviraux actuellement recommandés chez les enfants et adultes ont été inclus, indépendamment des recommandations spécifiques chez les femmes enceintes, pour décrire et évaluer tous les événements indésirables et toutes les issues de grossesse défavorables.

Troisièmement, chaque issue de grossesse défavorable a été analysée dans un modèle statistique séparément, afin de tenir compte des mécanismes d'action différents. Enfin, la réalisation d'études de type cas/non-cas permet de détecter des signaux de disproportionnalité pour des événements rares, comme les anomalies congénitales, de façon précoce et périodique.

## **E) Généralisation des résultats**

Depuis 2019, une trithérapie composée de tenofovir/lamivudine ou emtricitabine/dolutegravir est recommandée chez les femmes enceintes et en âge de procréer (tableau 2). Des alternatives peuvent être proposées et sont basées majoritairement sur l'efavirenz, le lopinavir ou le darunavir. Les résultats obtenus à partir de ces travaux de thèse sont rassurants en termes d'utilisation des médicaments antirétroviraux sur les issues de grossesse. En effet, aucune association significative n'a été mise en évidence pour la majorité des issues de grossesse défavorables et l'exposition à ces médicaments spécifiques. En outre, un risque accru d'anomalies de fermeture du tube neural a été observé après une exposition au dolutegravir à partir d'une analyse de disproportionnalité conduite sur les rapports spontanés notifiés dans la base de données de pharmacovigilance VigiBase®. Toutefois, ce résultat doit être interprété avec prudence, car l'ensemble des cas d'anomalies de fermeture du tube neural ont été déclarés après 2018, soit après le signal de pharmacovigilance issu de l'étude Tsepamo (72). Il est probable que ce signal ait influencé la notification des mêmes événements indésirables. D'autre part,



aucun signal de disproportionnalité n'a été retrouvé entre une exposition au dolutegravir et l'ensemble des anomalies congénitales déclarés dans VigiBase®. Concernant l'exposition aux combinaisons basées sur un inhibiteur de protéase, tel que le lopinavir ou le darunavir, un risque accru de nouveau nés très petits pour l'âge gestationnel a été observé. Un doute persiste quant au risque de prématurité, pour lequel nous n'avons pas pu conclure formellement du fait d'une hétérogénéité significative entre les études et une discordance avec les résultats des analyses de sensibilité.

Ces risques restent à investiguer dans de nouvelles études pharmacoépidémiologiques, afin de confirmer les associations retrouvées et d'en comprendre les mécanismes. Il serait intéressant d'évaluer ces associations en fonction des différentes périodes d'initiation et d'exposition aux médicaments antirétroviraux, et de réaliser un suivi à long terme pour détecter de potentielles anomalies congénitales diagnostiquées plus tardivement durant le développement de l'enfant. Les risques d'issues de grossesse défavorables associés à l'exposition à d'autres inhibiteurs de l'intégrase, tels que le raltegravir et l'elvitegravir, doivent également continuer à être investigués. Enfin, il pourrait être pertinent d'évaluer l'impact de l'exposition à différents backbones utilisés dans les combinaisons antirétrovirales, en considérant les risques de faible poids de naissance liés à des combinaisons INTI exclusives ou encore au risque d'anomalies congénitales cardiaques après une exposition à la zidovudine.

Nous préconisons ainsi d'initier ou de poursuivre durant la grossesse des combinaisons antirétrovirales les plus efficaces et sécuritaires pour chaque femme enceinte, tenant compte de leur statut virologique, la possible survenue d'événement indésirable ou encore leur niveau d'observance. Les combinaisons basées sur le dolutegravir devront être envisagées en première intention, en veillant à la supplémentation systématique en acide folique des femmes en désir de grossesse, ou dès le début de la grossesse le cas échéant (185,186). Selon les possibles échecs virologiques, la survenue d'événements indésirables ou encore le manque d'observance pour ces combinaisons, nous recommandons de changer la première ligne antirétrovirale pour des combinaisons basées sur l'efavirenz en premier lieu ou sur un inhibiteur de protéase en dernier lieu.

## VII) Perspectives de recherche

Les travaux de thèse réalisés ont permis d'aborder plusieurs problématiques relatives à l'évaluation de l'impact de l'exposition maternelle aux médicaments antirétroviraux sur les issues de grossesse. Plusieurs questions restent en suspens, d'autres pourraient être examinées à partir de nouvelles sources de données. Afin de poursuivre ces travaux de thèse, l'approche multi-source pourrait être complétée par trois nouvelles bases de données.

### A) Bases de données médico-administratives

Les recommandations de prescriptions relatives aux médicaments antirétroviraux, émises par l'OMS, ont évolué au cours du temps, tenant compte des données d'efficacité et de sécurité d'emploi pendant la grossesse. Bien que ces recommandations soient mises à jour régulièrement pour offrir les traitements les plus efficaces en termes de balance bénéfique/risque, nous pouvons supposer que les pratiques cliniques soient quelque peu différentes. Il serait intéressant de décrire l'utilisation réelle des médicaments antirétroviraux et l'évolution des prescriptions au cours du temps, et de les comparer avec les recommandations éditées par l'OMS année par année.

Afin de répondre à ces problématiques, les bases de données nationales médico-administratives du SNDS (système national des données de santé), gérée par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), pourraient être utilisées. Il s'agirait alors d'une étude descriptive d'utilisation des médicaments (drug utilisation study), incluant des femmes enceintes vivant avec le VIH en France.

Les données du SNDS, dites rétroactives (enregistrées prospectivement mais extraites rétrospectivement), permettent de chaîner via un numéro anonyme d'identification les patients et les données administratives. Les informations fournies concernent des données démographiques (âge, sexe, etc), ainsi que pour les personnes exonérées du ticket modérateur, les diagnostics des affections de longue durée (ALD), codés selon la classification internationale des maladies (CIM-10). Ces données issues du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) sont chaînées aux données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Les données renseignées concernent les séjours des patients hospitalisés dans les établissements publics et privés, les diagnostics de sortie et actes médicaux réalisés durant le séjour. Les données sont également appariées à la base du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès (CépiDc) de l'Inserm, pour les causes médicales de décès.

Les données du SNDS nécessaires pour répondre à l'objectif de cette future étude seraient, d'une part, les données démographiques, qui donneront des informations sur l'âge maternel, les antécédents médicaux, le statut socio-économique, le lieu de résidence, la réalisation de charge virale ou encore les comorbidités (autre affection longue durée, maladie professionnelle). L'infection par le VIH est reconnue comme une affection de longue durée et celle-ci est facilement identifiable dans le SNDS. D'autre part, les données du SNIIRAM et du PMSI donneront des informations pour identifier les grossesses, les médicaments antirétroviraux et les autres médicaments reçus. Il n'y aura cependant pas la nécessité d'utiliser les données du CépiDC.

Le SNDS présente plusieurs atouts. Le recueil des données est réalisé depuis 20 ans sur l'ensemble des assurés français, ce qui garantit une exhaustivité et un recul suffisants pour décrire l'utilisation des médicaments antirétroviraux pendant la grossesse. Un autre avantage notable de cette source de données est la description précise des remboursements de médicaments, notamment ceux accessibles uniquement sur prescription médicale, comme les médicaments antirétroviraux.

Néanmoins, quelques limites sont également à envisager. Premièrement, les données sont exclusivement françaises, ne garantissant pas la représentativité de l'utilisation de ces médicaments dans les autres pays. Deuxièmement, cette base de données manque de précision pour l'identification des grossesses. Celles-ci sont basées sur le codage des hospitalisations lors des accouchements (dans le PMSI) et le codage de certaines issues de grossesses (dans le SNIIRAM). Cependant, les fausses couches précoces ou certains cas d'interruptions de grossesse sont encore mal identifiés (187). Ceci pourrait conduire à sous-estimer la population d'étude. Toutefois, en choisissant une période d'étude suffisamment large, nous devrions identifier une grande majorité des grossesses chez les femmes vivant avec le VIH, et ainsi limiter ce potentiel biais de sélection. Enfin, il n'existe actuellement que peu de données cliniques. Ce dernier point pourrait être limité, en croisant les données du SNDS avec des cohortes cliniques ou des registres de malformations par exemple, comme cela est prévu dans le projet du *Health Data Hub* (188).

## **B) Etude de cohorte internationale conduite en Afrique Sub-Saharienne**

L'étude de l'impact de l'exposition maternelle aux médicaments antirétroviraux pendant la grossesse sur les issues de grossesse a été conduite, dans ces travaux de thèse, au niveau départemental, national, européen et international. L'incidence du VIH étant plus importante en Afrique Sub-Saharienne (189), avec plus de 50% des infections, il apparaît crucial de continuer à mener des recherches dans cette région du monde.

Les données de la cohorte internationale leDEA pourraient être consultées afin d'évaluer l'impact de l'exposition maternelle sur les issues de grossesse. Ce consortium de recherche a été créé en 2006 et celui-ci est financé par les National Institutes of Health. Le « consortium leDEA Cohort » collabore à la collecte et à la définition de variables clés, à l'harmonisation des données et à la mise en œuvre d'une méthodologie permettant de mutualiser efficacement les données, en tant que moyen de générer de grands ensembles de données. La cohorte leDEA recueille des données sur le VIH/SIDA auprès de sept centres de données régionaux internationaux, dont quatre en Afrique et un dans la région Asie-Pacifique, dans la région Amérique centrale/du Sud/du Nord et Caraïbes. Cette cohorte inclut différents groupes de travail, dont le groupe « Pédiatrie » et le groupe « Evènement clinique ». Ce dernier assure la pharmacovigilance au sein de cette cohorte. Le chaînage des données de ces deux groupes de travail permettrait d'obtenir des informations relatives aux caractéristiques des femmes incluses (âge, charge virale, nombre de CD4+, comorbidités associées, etc), aux expositions médicamenteuses (médicaments, posologie, date de dispensation) ainsi que des données de grossesse.

L'un des avantages de cette source de données repose sur son recueil prospectif. De plus, les données sont recueillies depuis 2006, dans sept centres, constituant une taille d'échantillon suffisamment importante pour mener des recherches et détecter des événements rares. Toutefois, dans le contexte de la grossesse, les données sur les datations de grossesse, basées sur les dates de dernières règles, sont imprécises. Elles peuvent être confirmées par des données de datation lors des échographies, mais ceci est conditionné par les moyens matériels sur site. Ces imprécisions dans la datation des grossesses peuvent conduire à un biais de classification des issues de grossesse, dépendantes de la définition des semaines de grossesse (fausse couche, mortinatalité, prématurité, retard de croissance intra-utérin). Également, les périodes d'exposition aux médicaments antirétroviraux peuvent être biaisées si les dates de début de grossesse sont imprécises.

## **C) Etude de cohorte visant à évaluer l'impact de l'exposition médicamenteuse chez les enfants jusqu'à l'âge de 8 ans**

Une dernière perspective de recherche pour ces travaux de thèse serait de s'intéresser aux effets à plus long terme des expositions médicamenteuses pendant la grossesse. En effet, il a été montré que certains médicaments avaient des effets sur le développement comportemental et psychomoteur comme le valproate (190), ou encore le Diéthylstilbestrol (DES), ayant entraîné des malformations congénitales, la survenue de cancers de l'utérus et de nombreux cas de stérilité chez les nouveau-nés des deux générations suivantes (191,192). Pour répondre à cette problématique, nous pourrions utiliser la base de données POMME (PrescriptiOn Médicaments Mères Enfants) : cette étude de cohorte fait suite à la base de données EFEMERIS et recense l'exposition médicamenteuse depuis la

vie intra-utérine jusqu'aux 8 ans des enfants, permettant d'évaluer les effets de l'exposition médicamenteuse maternelle à plus long terme (193).

Cette base de données a été créée en 2010 à la suite de la base de données EFEMERIS, précédemment présentée dans ces travaux de thèse. Elle permet d'obtenir des informations sur les enfants nés en Haute-Garonne entre le premier juillet 2010 et le 30 juin 2011, sous le régime général de l'Assurance Maladie. En plus des données fournies par le croisement des quatre sources de données constituant la base de données EFEMERIS, POMME regroupe les données des médicaments et soins médicaux remboursés pour chaque enfant. Le suivi des enfants est actuellement assuré jusqu'à leurs 8 ans (193).

POMME présente plusieurs avantages. Comme pour la population des femmes enceintes, peu de données sont disponibles sur l'exposition médicamenteuse des enfants, et d'autant plus de la vie intra-utérine jusqu'à l'enfance. Cette source de données est un outil précieux dans l'évaluation de l'exposition médicamenteuse à plus long terme. La cohorte est exhaustive puisqu'elle inclut la majorité de la population de Haute-Garonne (86%, (194)). Elle fournit des informations précises sur l'exposition médicamenteuse (remboursement), les dates de début et de la fin de la grossesse, et y compris sur le suivi du développement psychomoteur.

Toutefois, quelques limites sont à prendre en compte. Premièrement, comme pour toutes les bases de données basées sur les remboursements de médicaments et de soins, seules les informations des médicaments remboursés par l'Assurance Maladie sont disponibles. Ceci ne pose de réel problème concernant les médicaments antirétroviraux, disponibles uniquement sur prescription, mais plutôt pour les comédications. Les données sur l'automédication ne sont par exemple pas disponibles. Deuxièmement, ces sources de données ne peuvent pas fournir d'informations quant à la dose journalière réellement reçue ou l'adhérence aux traitements. Troisièmement, des informations sur la consommation d'alcool, de drogues, de tabac ou encore le statut socio-économique sont souvent manquantes, limitant la prise en compte des facteurs de confusion dans les analyses.

## VIII) Conclusion

Ces travaux de thèse avaient pour objectif d'explorer la relation VIH-issues de grossesse-médicaments antirétroviraux, afin d'évaluer le versant risque de la balance bénéfice-risque de ces médicaments. Une approche multi-source a été utilisée afin d'évaluer les différentes issues de grossesse après une exposition prénatale aux médicaments antirétroviraux. Les résultats obtenus sont rassurants et reste en faveur des bénéfices apportés en termes de prévention d'issues de grossesse défavorables dans la balance bénéfice-risque de ces médicaments. En effet, aucune association significative n'a été mise en évidence pour la majorité des issues de grossesse défavorables évaluées et l'exposition aux médicaments antirétroviraux, comme le suggère les données de la littérature.

Certaines associations spécifiques ont été mise en évidence entre une exposition prénatale aux combinaisons d'inhibiteurs de protéase (IP) et un risque accru de nouveau-nés très petits pour l'âge gestationnel, ainsi qu'entre une exposition aux combinaisons d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse exclusives et un risque accru de faible poids de naissance. Des signaux de pharmacovigilance ont été détectés entre les anomalies congénitales des systèmes urinaire et digestif et l'exposition au raltegravir ; entre les anomalies congénitales du système urinaire et l'exposition à l'elvitegravir ; entre les anomalies de fermeture du tube neural et l'exposition au dolutegravir ; et enfin entre une exposition au cours du premier trimestre à la zidovudine et la survenue de malformations cardiaques. Certaines associations ont par ailleurs été déjà retrouvées dans la littérature (risque accru de nouveau-nés très petits pour l'âge gestationnel après une exposition aux combinaisons IP ; risque accru de malformations cardiaques après une exposition à la zidovudine). Toutefois, les autres associations observées dans nos recherches devront être confirmées dans de nouvelles études pharmacoépidémiologiques prospectives. Les futures recherches devraient également s'intéresser aux différentes périodes d'exposition aux médicaments antirétroviraux, information majeure dans l'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse. Il serait également pertinent de réaliser un suivi à long terme pour détecter de potentielles anomalies congénitales diagnostiquées plus tardivement durant le développement de l'enfant, pour évaluer de potentiels effets sur le développement comportemental et psychomoteur, ou encore pour examiner la survenue de maladies à long terme comme les cancers.

Les résultats fournis par ces travaux de thèse apportent de nouvelles informations dans la prise en charge médicamenteuse des femmes enceintes vivant avec le VIH. Ceux-ci ont montré l'intérêt des données de pharmacovigilance pour explorer le risque tératogène. Mes travaux ont également permis de confirmer certains signaux identifiés dans la littérature, et plus particulièrement d'en identifier de nouveaux qui devront être suivis et confirmés dans de futures études pharmacoépidémiologiques prospectives. Il apparaît nécessaire de poursuivre l'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse chez les femmes vivant avec le VIH. La balance bénéfice-risque reste en faveur de l'utilisation des médicaments antirétroviraux pendant la grossesse, favorisant la santé maternelle, la prévention du risque de transmission de la mère à l'enfant au prix d'un risque d'issues de grossesse défavorables jugé acceptable.



## Références

1. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet-07/2023 [Internet]. [cited 2023 Jul 13]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
2. WHO 2022. HIV, Estimated percentage of pregnant women living with HIV who received antiretrovirals for preventing mother-to-child transmission [Internet]. [cited 2023 Jul 13]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/estimated-percentage-of-pregnant-women-living-with-hiv-who-received-antiretrovirals-for-preventing-mother-to-child-transmission>
3. Karmochkine M. vih.org. [cited 2021 Aug 12]. Infection à VIH chez les femmes: Conception et grossesse. Available from: <https://vih.org/20140514/infection-a-vih-chez-les-femmes-conception-et-grossesse/>
4. ONUSIDA. Transmission du VIH de la mère à l'enfant [Internet]. 1999 [cited 2022 Feb 3]. Available from: [https://www.unaids.org/fr/resources/documents/1998/19981023\\_jc531-mtct-tu\\_en.pdf](https://www.unaids.org/fr/resources/documents/1998/19981023_jc531-mtct-tu_en.pdf)
5. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA*. 2000 Mar 1;283(9):1175–82.
6. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Nov 3;331(18):1173–80.
7. Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. Diminution de la Transmission Mère-Enfant. *Lancet Lond Engl*. 1999 Mar 6;353(9155):786–92.
8. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. *The Lancet* [Internet]. 1999 Mar 6 [cited 2023 Nov 17];353(9155):781–5. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)10412-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)10412-9/fulltext)
9. UNAIDS. 2020 Global AIDS Update — Seizing the moment — Tackling entrenched inequalities to end epidemics [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/global-aids-report>
10. WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593>
11. Wedi COO, Kirtley S, Hopewell S, Corrigan R, Kennedy SH, Hemelaar J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016 Jan;3(1):e33-48.

12. Blanche S. Mini review: Prevention of mother–child transmission of HIV: 25 years of continuous progress toward the eradication of pediatric AIDS? *Virulence* [Internet]. 2019 Dec 29 [cited 2022 Feb 2];11(1):14–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6961731/>
13. Yang Y, Xiao PL, Yang Y, Gao JC, Shi Y, Cheng WT, et al. Immune Dysfunction and Coinfection with Human Immunodeficiency Virus and *Schistosoma japonicum* in Yi People. *J Immunol Res* [Internet]. 2018 Jul 2 [cited 2022 Feb 2];2018:6989717. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6051066/>
14. WHO. New data on the prevention of mother-to-child transmission of HIV and their policy implications : conclusions and recommendations. 2001 [cited 2023 Nov 17]; Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/66851>
15. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV guidelines [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 10]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1)
16. Murray C, Portwood C, Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, Kirtley S, et al. Adverse perinatal outcomes attributable to HIV in sub-Saharan Africa from 1990 to 2020: Systematic review and meta-analyses. *Commun Med*. 2023 Jul 22;3(1):103.
17. Bailey H, Zash R, Rasi V, Thorne C. HIV treatment in pregnancy. *Lancet HIV* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Nov 20];5(8):e457–67. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(18\)30059-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(18)30059-6/fulltext)
18. Newell ML. Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant : un défi pour cette décennie. *Re A*. 2002;(6):7.
19. Müller V, Bonhoeffer S. Mathematical approaches in the study of viral kinetics and drug resistance in HIV-1 infection. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2003 Dec;3(4):329–44.
20. Coffin JM. Structure and Classification of Retroviruses. In: Levy JA, editor. *The Retroviridae* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1992 [cited 2022 Feb 3]. p. 19–49. (The Viruses). Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-3372-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-3372-6_2)
21. Barré-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet Lond Engl*. 1996 Jul 6;348(9019):31–5.
22. CDC. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults [Internet]. 1992 [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
23. Lackner AA, Lederman MM, Rodriguez B. HIV Pathogenesis: The Host. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Feb 3];2(9):a007005. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3426821/>
24. Kirchhoff F. HIV Life Cycle: Overview. In: Hope TJ, Stevenson M, Richman D, editors. *Encyclopedia of AIDS* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [cited 2022 Feb 3]. p. 1–9. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-9610-6\\_60-1](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-9610-6_60-1)
25. Weiss RA. Cellular Receptors and Viral Glycoproteins Involved in Retrovirus Entry. In: *The Retroviridae The Viruses* [Internet]. JA. Levy. Boston: Springer US; 1993 [cited 2022 Feb 3]. p. 1–108. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1627-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1627-3_1)

26. Patel PH, Zulfiqar H. Reverse Transcriptase Inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jun 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551504/>
27. Yoshida Y, Honma M, Kimura Y, Abe H. Structure, Synthesis and Inhibition Mechanism of Nucleoside Analogues as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs). *ChemMedChem* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 2];16(5):743–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cmdc.202000695>
28. Goodman & Gilman's. Antiretroviral Agents and Treatment of HIV Infection. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. 13th edition. 2018. p. 1137–57.
29. Koczor CA, Lewis W. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor toxicity and mitochondrial DNA. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010 Dec;6(12):1493–504.
30. Shikuma CM, Shiramizu B. Mitochondrial Toxicity Associated with Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Therapy. *Curr Infect Dis Rep*. 2001 Dec;3(6):553–60.
31. Fernandez JV, Munir A. Abacavir. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jun 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537117/>
32. Wang Y, De Clercq E, Li G. Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2019 Oct 3 [cited 2022 Jun 2];15(10):813–29. Available from: <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1673367>
33. Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIVAIDS Auckl NZ* [Internet]. 2015 Apr 8 [cited 2022 Jun 2];7:95–104. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396582/>
34. Talha B, Dhmoon AS. Ritonavir. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jun 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544312/>
35. Temesgen Z. Cobicistat, a pharmacoenhancer for HIV treatments. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 2013 Apr;49(4):233–7.
36. Marzolini C, Gibbons S, Khoo S, Back D. Cobicistat versus ritonavir boosting and differences in the drug–drug interaction profiles with co-medications. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Jun 2];71(7):1755–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkw032>
37. Gervasoni C, Meraviglia P, Minisci D, Ferraris L, Riva A, Landonio S, et al. Metabolic and kidney disorders correlate with high atazanavir concentrations in HIV-infected patients: is it time to revise atazanavir dosages? *PloS One*. 2015;10(4):e0123670.
38. Cure S, Bianic F, Espinas C, Hardy H, Rosenblatt L, Juday T. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Renal Function in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Patients Treated with Atazanavir (ATV)-Based Regimens. *PloS One*. 2015;10(5):e0124666.
39. Izzedine H, Lescure FX, Bonnet F. HIV medication-based urolithiasis. *Clin Kidney J*. 2014 Apr;7(2):121–6.

40. Panagopoulos P, Maltezos E, Hatzakis A, Paraskevis D. Hyperbilirubinemia in atazanavir treated HIV-infected patients: the impact of the UGT1A1\*28 allele. *Pharmacogenomics Pers Med* [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2021 Dec 15];10:205–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5488765/>
41. Torti C, Lapadula G, Antinori A, Quirino T, Maserati R, Castelnuovo F, et al. Hyperbilirubinemia during atazanavir treatment in 2,404 patients in the Italian atazanavir expanded access program and MASTER Cohorts. *Infection*. 2009 Jun;37(3):244–9.
42. Laprise C, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Atazanavir and other determinants of hyperbilirubinemia in a cohort of 1150 HIV-positive patients: results from 9 years of follow-up. *AIDS Patient Care STDs*. 2013 Jul;27(7):378–86.
43. Lu CH, Bednarczyk EM, Catanzaro LM, Shon A, Xu JC, Ma Q. Pharmacokinetic drug interactions of integrase strand transfer inhibitors. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* [Internet]. 2021 Aug 8 [cited 2022 Jun 2];2:100044. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8663927/>
44. Kolakowska A, Maresca AF, Collins IJ, Cailhol J. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 2];11(4):372–87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758219/>
45. Chen RY, Kilby JM, Saag MS. Enfuvirtide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002 Dec;11(12):1837–43.
46. Poveda E, Briz V, Soriano V. Enfuvirtide, the first fusion inhibitor to treat HIV infection. *AIDS Rev*. 2005 Sep;7(3):139–47.
47. Abel S, Back DJ, Vourvahis M. Maraviroc: pharmacokinetics and drug interactions. *Antivir Ther*. 2009;14(5):607–18.
48. Yost R, Pasquale TR, Sahloff EG. Maraviroc: a coreceptor CCR5 antagonist for management of HIV infection. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2009 Apr 15;66(8):715–26.
49. Colbers A, Moltó J, Ivanovic J, Kabeya K, Hawkins D, Gengelmaier A, et al. Pharmacokinetics of total and unbound darunavir in HIV-1-infected pregnant women. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Feb;70(2):534–42.
50. Choi SY, Yang X, Belew Y, Struble K, Reynolds K. Pharmacokinetics of Antiretroviral Agents in Pregnant Individuals Living With HIV: Current Status and Considerations for Study Design and Interpretation. *J Clin Pharmacol*. 2023 Jun;63 Suppl 1:S176–87.
51. Fauchet F, Treluyer JM, Illamola SM, Pressiat C, Lui G, Valade E, et al. Population approach to analyze the pharmacokinetics of free and total lopinavir in HIV-infected pregnant women and consequences for dose adjustment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Sep;59(9):5727–35.
52. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, Botes M, Osiyemi O, Vandeloise E, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *Hiv Med*. 2011 Oct;12(9):570–9.
53. Momper JD, Nikanjam M, Best BM, Mirochnick M, Capparelli EV, Cressey TR. Brief Report: Dolutegravir Plasma Protein Binding and Unbound Concentrations During Pregnancy and Postpartum. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2023 Dec 1;94(4):332–6.

54. Maliakkal A, Walmsley S, Tseng A. Critical Review: Review of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Raltegravir in Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2016 Jun 1;72(2):153–61.
55. Bollen P, Freriksen J, Konopnicki D, Weizsäcker K, Hidalgo Tenorio C, Moltó J, et al. The Effect of Pregnancy on the Pharmacokinetics of Total and Unbound Dolutegravir and Its Main Metabolite in Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Jan 23;72(1):121–7.
56. Momper JD, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Stek A, Barr E, et al. Elvitegravir/cobicistat pharmacokinetics in pregnant and postpartum women with HIV. *AIDS Lond Engl*. 2018 Nov 13;32(17):2507–16.
57. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet 2022 [Internet]. [cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
58. WHO. SCALING UP ANTIRETROVIRAL THERAPY IN RESOURCE-LIMITED SETTINGS: TREATMENT GUIDELINES FOR A PUBLIC HEALTH APPROACH. 2003; Available from: [https://www.who.int/hiv/pub/prev\\_care/en/arvrevision2003en.pdf](https://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/arvrevision2003en.pdf)
59. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach [Internet]. World Health Organization; 2006 [cited 2022 Jun 8]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43554>
60. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach - 2010 revision [Internet]. World Health Organization; 2010 [cited 2022 Jun 8]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44379>
61. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: summary of key features and recommendations, June 2013 [Internet]. World Health Organization; 2013 [cited 2022 Jun 8]. Report No.: WHO/HIV/2013.7. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85322>
62. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. World Health Organization; 2016 [cited 2020 Dec 14]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1)
63. WHO. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens [Internet]. 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>
64. De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. Periconceptional Exposure to Efavirenz and Neural Tube Defects. *Arch Intern Med*. 2002 Feb 11;162(3):355–6.
65. Fundarò C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS Lond Engl*. 2002 Jan 25;16(2):299–300.
66. Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *JAMA*. 1998 Nov 4;280(17):1472.



67. Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an Infant with Intrauterine Exposure to Efavirenz | *Journal of Perinatology*. [cited 2022 Jun 28]; Available from: <https://www.nature.com/articles/7211343>
68. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2014 Mar;28 Suppl 2:S123-131.
69. Mofenson LM. In-utero ART exposure and the need for pharmacovigilance. 2018 Jun [cited 2018 Sep 17];2296. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30218-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30218-3)
70. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Aug 29 [cited 2021 Apr 8];381(9):827–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6995896/>
71. Hampton SG. Update recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. 2018 Jul;16. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273632/WHO-CDS-HIV-18.18-eng.pdf>
72. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M, et al. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study - ScienceDirect. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2018 Jul;6:e716. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X18302183?via%3Dihub>
73. WHO [Internet]. [cited 2019 Jan 16]. WHO | Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: what's new. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/policy-brief-arv-2015/en/>
74. Birch MR, Grayson N, Sullivan EA. Recommendations for development of a new Australian birth anomalies system: a review of the National Congenital Malformations and Birth Defects Data Collection. Sydney: Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit; 2004. 76 p. (Birth anomalies series).
75. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M, et al. Comparative Safety of Antiretroviral Treatment Regimens in Pregnancy. *JAMA Pediatr*. 2017 Oct 2;171(10):e172222.
76. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, Gonin R, Cahn PE, Calvet GA, et al. Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. *AIDS Lond Engl*. 2006 Nov 28;20(18):2345–53.
77. Grosch-Woerner I, Puch K, Maier RF, Niehues T, Notheis G, Patel D, et al. Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV Med*. 2008 Jan;9(1):6–13.
78. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis*. 2006 May 1;193(9):1195–201.
79. Favarato G, Townsend CL, Bailey H, Peters H, Tookey PA, Taylor GP, et al. Protease inhibitors and preterm delivery: another piece in the puzzle. *AIDS Lond Engl*. 2018 Jan 14;32(2):243–52.

80. van der Merwe K, Hoffman R, Black V, Chersich M, Coovadia A, Rees H. Birth outcomes in South African women receiving highly active antiretroviral therapy: a retrospective observational study. *J Int AIDS Soc.* 2011 Aug 15;14:42.
81. Phiri K, Williams PL, Dugan KB, Fischer MA, Cooper WO, Seage GR, et al. Antiretroviral Therapy Use During Pregnancy and the Risk of Small for Gestational Age Birth in a Medicaid Population. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Jul;34(7):e169-175.
82. Desnoyer A, Moisan A, Peytavin G. Passage transplacentaire des antirétroviraux. *Antibiotiques* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2022 Jun 29];12(4):228–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1294550110000865>
83. Watts DH, Balasubramanian R, Maupin RT, Delke I, Dorenbaum A, Fiore S, et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Feb;190(2):506–16.
84. Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, Bohannon B, Fowler MG, Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium. Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: *Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004.* *Pediatrics.* 2007 Apr;119(4):e900-906.
85. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012 May;54(9):1348–60.
86. Tookey PA, Thorne C, van Wyk J, Norton M. Maternal and foetal outcomes among 4118 women with HIV infection treated with lopinavir/ritonavir during pregnancy: analysis of population-based surveillance data from the national study of HIV in pregnancy and childhood in the United Kingdom and Ireland. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 Feb;16:65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26847625>
87. Watts DH, Williams PL, Kacanek D, Griner R, Rich K, Hazra R, et al. Combination Antiretroviral Use and Preterm Birth. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 Feb 15;207(4):612–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23204173>
88. Pereira GFM, Kim A, Jalil EM, Fernandes Fonseca F, Shepherd BE, Veloso VG, et al. Dolutegravir and pregnancy outcomes in women on antiretroviral therapy in Brazil: a retrospective national cohort study. *Lancet HIV.* 2021 Jan;8(1):e33–41.
89. Chouchana L, Beeker N, Treluyer JM. Is There a Safety Signal for Dolutegravir and Integrase Inhibitors During Pregnancy? *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2019 Aug 1;81(4):481–6.
90. Vannappagari V, Thorne C, Eppic for A and. Pregnancy and Neonatal Outcomes Following Prenatal Exposure to Dolutegravir. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019 Aug 1;81(4):371.
91. Money D, Lee T, O'Brien C, Brophy J, Bitnun A, Kakkar F, et al. Congenital anomalies following antenatal exposure to dolutegravir: a Canadian surveillance study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2019 Oct;126(11):1338–45.
92. Rasi V, Cortina-Borja M, Peters H, Sconza R, Thorne C. Brief Report: Surveillance of Congenital Anomalies After Exposure to Raltegravir or Elvitegravir During Pregnancy in the United Kingdom and Ireland, 2008-2018. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2019 01;80(3):264–8.

93. Saint-Lary L, Diallo A, de Monteynard LA, Paul C, Marchand L, Tubiana R, et al. In utero exposure to antiretroviral drugs and pregnancy outcomes: Analysis of the French ANRS pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Sep 10;
94. Sibiude J, Le Chenadec J, Mandelbrot L, Dollfus C, Matheron S, Lelong N, et al. Risk of birth defects and perinatal outcomes in HIV-infected women exposed to integrase strand inhibitors during pregnancy. *AIDS Lond Engl*. 2021 Feb 2;35(2):219–26.
95. Jeantils V, Alloui C, Rodrigues A, Bentata M, Peytavin G, Carbillon L. [Use of enfurvitide in pregnancy in HIV positive women in seven cases]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2009 May;37(5):396–400.
96. Medline Plus. Fetal development [Internet]. [cited 2018 Apr 3]. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/article/002398.htm>
97. Damase-Michel C, Lacroix I, Hurault-Delarue C, Beau AB, Montastruc JL. Évaluation des médicaments chez la femme enceinte : à propos de la base de données française EFEMERIS. *Thérapie* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2019 Jul 10];69(1):91–100. Available from: <https://www.journal-therapie.org/articles/therapie/abs/2014/01/th132217/th132217.html>
98. Vidal. VIDAL. 2021 [cited 2022 Jul 6]. Recommandations Prescription et populations particulières : Médicaments et femme en âge de procréer/grossesse. Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/prescription-et-populations-particulieres-medicaments-et-femme-en-age-de-procreer-grossesse-2585.html>
99. Cucherat M. Hétérogénéité et analyses en sous-groupes [Internet]. Available from: [http://www.txrating.org/spc/bookma\\_web/frame.htm](http://www.txrating.org/spc/bookma_web/frame.htm)
100. Higgins JPT. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* [Internet]. 2003 Sep 6;327(7414):557–60. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.327.7414.557>
101. Jadad AR. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721797>
102. Bias in Meta-analyses (Funnel Plots and Tests) - StatsDirect [Internet]. [cited 2018 Jun 10]. Available from: [https://www.statsdirect.com/help/meta\\_analysis/bias\\_detection.htm](https://www.statsdirect.com/help/meta_analysis/bias_detection.htm)
103. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 13];40(4):744–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6132952/>
104. Olsson S. The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf*. 1998 Jul;19(1):1–10.
105. Uppsala Monitoring Centre. The WHO Programme for International Drug Monitoring [Internet]. [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/>
106. Centre Uppsala Monitoring. Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring [Internet]. [cited 2023 Jul 13]. Available from: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/member-countries/>
107. The importance of pharmacovigilance [Internet]. [cited 2022 Apr 6]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/10665-42493>

108. Article R5144-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2022 Apr 6]. Available from: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006800553](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006800553)
109. Farlex Partner Medical Dictionary ©. Induced abortion [Internet]. 2012 [cited 2018 Apr 3]. Available from: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/induced+abortion>
110. Ameli. Fausse couche [Internet]. 2020 [cited 2018 Feb 19]. Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/fausse-couche>
111. WHO. WHO. 2015 [cited 2018 Mar 22]. Stillbirths. Available from: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/epidemiology/stillbirth/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/epidemiology/stillbirth/en/)
112. WHO. Preterm birth [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
113. Wingate MS, Alexander GR, Buekens P, Vahratian A. Comparison of Gestational Age Classifications: Date of Last Menstrual Period vs. Clinical Estimate. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2019 Nov 8];17(6):425–30. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047279707000439>
114. EUROCAT. European Platform on Rare Disease Registration [Internet]. [cited 2023 Oct 11]. Available from: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu>
115. EUROCAT. EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 13]. Available from: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Full\\_Guide\\_1\\_4\\_version\\_28\\_DEC2018.pdf](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Full_Guide_1_4_version_28_DEC2018.pdf)
116. EUROCAT. Special Report: Sources of Information on Medication Use in Pregnancy [Internet]. 2014. Available from: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/eurocat-pub-docs/Special-Report-Medication-Use-In-Pregnancy.pdf>
117. Legislation gov UK. Births and Deaths Registration Act 1953 [Internet]. Statute Law Database; [cited 2021 Jul 7]. Available from: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/Eliz2/1-2/20/section/41>
118. WHO. Neonatal and Perinatal Mortality [Internet]. 2006 [cited 2019 Jan 9]. Available from: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:FVqHlaMqH34J:whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241563206\\_eng.pdf+&cd=2&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:FVqHlaMqH34J:whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241563206_eng.pdf+&cd=2&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b)
119. Cowdell I, Beck K, Portwood C, Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, et al. Adverse perinatal outcomes associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2022 Apr 6 [cited 2022 Aug 2];46:101368. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9061981/>
120. Tshivuila-Matala COO, Honeyman S, Nesbitt C, Kirtley S, Kennedy SH, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral therapy regimens: systematic review and network meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2020 01;34(11):1643–56.
121. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul 21;6(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707010/>

122. WHO. WHO. 2006 [cited 2018 Mar 22]. Newborns with low birth weight. Available from: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:-JeHP\\_u3DZAJ:www.who.int/whosis/whostat2006NewbornsLowBirthWeight.pdf+&cd=6&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:-JeHP_u3DZAJ:www.who.int/whosis/whostat2006NewbornsLowBirthWeight.pdf+&cd=6&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b)
123. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr* [Internet]. 2016 Jul 14 [cited 2019 Jan 9];10:67–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946587/>
124. WHO. Congenital anomalies [Internet]. 2016 [cited 2019 Jan 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
125. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000 Oct;14(5):839–54.
126. Wells GA. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. [cited 2018 Apr 24]. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
127. Masaba R, Borkowf CB, Girde S, Zeh C, Ndivo R, Nyang'au I, et al. Adverse fetal and infant outcomes among HIV-infected women who received either nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based antiretroviral therapy for prevention of mother-to-child transmission. *AIDS Lond Engl*. 2018 31;32(12):1625–32.
128. Koss CA, Natureeba P, Plenty A, Luwedde F, Mwesigwa J, Ades V, et al. Risk Factors for Preterm Birth Among HIV-Infected Pregnant Ugandan Women Randomized to Lopinavir/Ritonavir- or Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy: *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2014 Oct;67(2):128–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072616>
129. Heather Watts D, Covington DL, Beckerman K, Garcia P, Scheuerle A, Dominguez K, et al. Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2004 Sep;191(3):985–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467577>
130. Winston J, Kasaro M, Stoner MCD, Mulenga L, Price JT, Stringer E, et al. Prenatal antiretroviral exposure and risk of low birth weight in Lusaka, Zambia. In Boston, Massachusetts; 2018 [cited 2018 May 29]. Available from: <http://www.croiconference.org/sessions/prenatal-antiretroviral-exposure-and-risk-low-birth-weight-lusaka-zambia>
131. Aaron E, Bonacquisti A, Mathew L, Alleyne G, Bamford LP, Culhane JF. Small-for-gestational-age births in pregnant women with HIV, due to severity of HIV disease, not antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012:135030.
132. Saint-Lary L, Benevent J, Damase-Michel C, Vayssière C, Leroy V, Sommet A. Adverse perinatal outcomes associated with prenatal exposure to protease-inhibitor-based versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral combinations in pregnant women with HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Jan 30;23(1):80.
133. WHO. Lignes directrices unifiées relatives à l'utilisation de médicaments antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH [Internet]. 2015 [cited 2018 Mar 23]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/policy-brief-arv-2015/fr/>



134. Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, Le Chenadec J, Benhammou V, Czernichow P, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA*. 2011 Jul 6;306(1):70–8.
135. Ørbaek M, Thorsteinsson K, Moseholm Larsen E, Katzenstein TL, Storgaard M, Johansen IS, et al. Risk factors during pregnancy and birth-related complications in HIV-positive versus HIV-negative women in Denmark, 2002-2014. *HIV Med*. 2020 Feb;21(2):84–95.
136. Williams PL, Yildirim C, Chadwick EG, Van Dyke RB, Smith R, Correia K, et al. Association of maternal antiretroviral use with microcephaly in children who are HIV-exposed but uninfected (SMARTT): a prospective cohort study - *The Lancet HIV*. 2019 Nov 15 [cited 2020 Apr 2]; Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(19\)30340-6/fulltext?dgcid=raven\\_jbs\\_etoc\\_email](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(19)30340-6/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email)
137. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Grossesse extra-utérine [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 17]. Available from: <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/09-ch02-09-16-9782294715518-GEU.html>
138. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2021 Jul 9]. What is Stillbirth? | CDC. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/stillbirth/facts.html>
139. Floridia M, Mastroiacovo P, Tamburrini E, Tibaldi C, Todros T, Crepaldi A, et al. Birth defects in a national cohort of pregnant women with HIV infection in Italy, 2001-2011. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013 Nov;120(12):1466–75.
140. Townsend CL, Tookey PA, Cortina-Borja M, Peckham CS. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-1-infected women in the United Kingdom and Ireland, 1990 to 2003. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2006 May;42(1):91–4.
141. Joao EC, Calvet GA, Krauss MR, Freimanis Hance L, Ortiz J, Ivalo SA, et al. Maternal antiretroviral use during pregnancy and infant congenital anomalies: the NISDI perinatal study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2010 Feb;53(2):176–85.
142. Brogly SB, Abzug MJ, Watts DH, Cunningham CK, Williams PL, Oleske J, et al. Birth defects among children born to human immunodeficiency virus-infected women: pediatric AIDS clinical trials protocols 219 and 219C. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Aug;29(8):721–7.
143. Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, Hazra R, Van Dyke RB, Rich K, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr*. 2015 Jan;169(1):48–55.
144. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018 Apr 1;27.
145. VIDAL - VIH (infection par le) - Prise en charge [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 1]. Available from: [https://www.vidal.fr/recommandations/1783/vih\\_infection\\_par\\_le/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1783/vih_infection_par_le/prise_en_charge/)
146. European AIDS Clinical Society. EACS-Recommandations Version 10.0 Novembre 2019 [Internet]. 2019. Available from: [https://www.eacsociety.org/files/french-checked1\\_1721\\_.pdf](https://www.eacsociety.org/files/french-checked1_1721_.pdf)
147. Faillie JL. Case-non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapie*. 2019 Apr;74(2):225–32.

148. Waller PC, Lee EH. Responding to drug safety issues. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999 Dec;8(7):535–52.
149. Watts DH, Li D, Handelsman E, Tilson H, Paul M, Foca M, et al. Assessment of birth defects according to maternal therapy among infants in the Women and Infants Transmission Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2007 Mar 1;44(3):299–305.
150. Landreau-Mascaro A, Barret B, Mayaux MJ, Tardieu M, Blanche S, French Perinatal Cohort Study Group. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet Lond Engl.* 2002 Feb 16;359(9306):583–4.
151. Vannappagari V, Albano JD, Koram N, Tilson H, Scheuerle AE, Napier MD. Prenatal exposure to zidovudine and risk for ventricular septal defects and congenital heart defects: data from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Feb;197:6–10.
152. Morris AA, Carr A. HIV nucleoside analogues: new adverse effects on mitochondria? *Lancet Lond Engl.* 1999 Sep 25;354(9184):1046–7.
153. WHO. WHO. World Health Organization; 2012 [cited 2021 May 14]. Use of efavirenz during pregnancy: A public health perspective. Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/treatment2/efavirenz/en/>
154. Sibiude J, Le Chenadec J, Bonnet D, Tubiana R, Faye A, Dollfus C, et al. In Utero Exposure to Zidovudine and Heart Anomalies in the ANRS French Perinatal Cohort and the Nested PRIMEVA Randomized Trial. *Clin Infect Dis [Internet].* 2015 Jul 15 [cited 2019 Oct 15];61(2):270–80. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/61/2/270/329207>
155. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A, et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med.* 2014 Apr;11(4):e1001635.
156. Alemu FM, Yalew AW. Does antiretroviral therapy cause congenital malformations? A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health.* 2021;43:e2021008.
157. Newschaffer CJ, Cocroft J, Anderson CE, Hauck WW, Turner BJ. Prenatal zidovudine use and congenital anomalies in a medicaid population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2000 Jul 1;24(3):249–56.
158. Rough K, Sun JW, Seage GR, Williams PL, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Zidovudine use in pregnancy and congenital malformations. *AIDS Lond Engl.* 2017 Jul 31;31(12):1733–43.
159. Veroniki AA, Antony J, Straus SE, Ashoor HM, Finkelstein Y, Khan PA, et al. Comparative safety and effectiveness of perinatal antiretroviral therapies for HIV-infected women and their children: Systematic review and network meta-analysis including different study designs. *PloS One.* 2018;13(6):e0198447.
160. Lewis W. Cardiomyopathy, nucleoside reverse transcriptase inhibitors and mitochondria are linked through AIDS and its therapy. *Mitochondrion.* 2004 Jul;4(2–3):141–52.
161. Malaba TR, Phillips T, Le Roux S, Brittain K, Zerbe A, Petro G, et al. Antiretroviral therapy use during pregnancy and adverse birth outcomes in South African women. *Int J Epidemiol.* 2017 Oct 1;46(5):1678–89.

162. Carceller A, Ferreira E, Alloul S, Lapointe N. Lack of effect on prematurity, birth weight, and infant growth from exposure to protease inhibitors in utero and after birth. *Pharmacotherapy*. 2009 Nov;29(11):1289–96.
163. European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) Study Group. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbones and pregnancy outcomes. *AIDS Lond Engl*. 2019 01;33(2):295–304.
164. Floridia M, Dalzero S, Giacomet V, Tamburrini E, Masuelli G, Savasi V, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with HIV-1 exposed to integrase inhibitors, protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: an observational study. *Infection*. 2020 Apr;48(2):249–58.
165. Patel K, Shapiro DE, Brogly SB, Livingston EG, Stek AM, Bardeguéz AD, et al. Prenatal Protease Inhibitor Use and Risk of Preterm Birth among HIV-Infected Women Initiating Antiretroviral Drugs during Pregnancy on JSTOR. *J Infect Dis [Internet]*. [cited 2018 May 23];Vol. 201(No. 7 (1 April 2010)):1035–44. Available from: <http://www.jstor.org/stable/27794535>
166. Bellón Cano JM, Sánchez-Ramón S, Ciria L, León JA, Gurbindo D, Fortuny C, et al. The effects on infants of potent antiretroviral therapy during pregnancy: a report from Spain. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2004 May;10(5):CR179-184.
167. Shamsuddin H, Raudenbush CL, Sciba BL, Zhou YP, Mast TC, Greaves WL, et al. Evaluation of Neural Tube Defects (NTDs) After Exposure to Raltegravir During Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2019 Jul 1;81(3):247–50.
168. Papp E, Mohammadi H, Loutfy MR, Yudin MH, Murphy KE, Walmsley SL, et al. HIV protease inhibitor use during pregnancy is associated with decreased progesterone levels, suggesting a potential mechanism contributing to fetal growth restriction. *J Infect Dis*. 2015 Jan 1;211(1):10–8.
169. Papp E, Balogun K, Banko N, Mohammadi H, Loutfy M, Yudin MH, et al. Low Prolactin and High 20- $\alpha$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Levels Contribute to Lower Progesterone Levels in HIV-Infected Pregnant Women Exposed to Protease Inhibitor-Based Combination Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 2016 May 15;213(10):1532–40.
170. Balogun KA, Guzman Lenis MS, Papp E, Loutfy M, Yudin MH, MacGillivray J, et al. Elevated Levels of Estradiol in Human Immunodeficiency Virus-Infected Pregnant Women on Protease Inhibitor-Based Regimens. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Jan 18;66(3):420–7.
171. Mohammadi H, Papp E, Cahill L, Rennie M, Banko N, Pinnaduwege L, et al. HIV antiretroviral exposure in pregnancy induces detrimental placenta vascular changes that are rescued by progesterone supplementation. *Sci Rep*. 2018 Apr 26;8(1):6552.
172. Wong JMH, Kanga N, Dogra N, Ngoma MS, Serghides L, Silverman M. Perceived acceptability of progesterone to prevent preterm births and low birth weight among HIV-infected and HIV-uninfected Zambian pregnant women. *Int J Womens Health*. 2017;9:827–33.
173. Roberts O, Khoo S, Owen A, Siccardi M. Interaction of Rifampin and Darunavir-Ritonavir or Darunavir-Cobicistat In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother [Internet]*. 2017 Apr 24 [cited 2019 Nov 8];61(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404587/>

174. van De Ven NS, Pozniak AL, Levi JA, Clayden P, Garratt A, Redd C, et al. Analysis of Pharmacovigilance Databases for Dolutegravir Safety in Pregnancy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019 Oct 9;
175. Raesima MM, Ogbuabo CM, Thomas V, Forhan SE, Gokatweng G, Dintwa E, et al. Dolutegravir Use at Conception - Additional Surveillance Data from Botswana. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381(9):885–7.
176. Dugdale CM, Ciaranello AL, Bekker LG, Stern ME, Myer L, Wood R, et al. Risks and Benefits of Dolutegravir- and Efavirenz-Based Strategies for South African Women With HIV of Child-Bearing Potential: A Modeling Study. *Ann Intern Med.* 2019 May 7;170(9):614–25.
177. Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, Shi C, Kirtley S, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with timing of initiation of antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2023 Feb;24(2):111–29.
178. Wu M, Yan Y, Zou S, Wu S, Feng L, Liu Y, et al. Adverse pregnancy outcomes among pregnant women living with HIV in Hubei province, China: prevalence and risk factors. *AIDS Care.* 2023 Mar;35(3):351–8.
179. Moseholm E, Katzenstein TL, Pedersen G, Johansen IS, Wienecke LS, Storgaard M, et al. Use of antiretroviral therapy in pregnancy and association with birth outcome among women living with HIV in Denmark: A nationwide, population-based cohort study. *HIV Med.* 2022 Oct;23(9):1007–18.
180. Oztarhan K, Gedikbasi A, Yildirim D, Arslan O, Adal E, Kavuncuoglu S, et al. Prevalence and distribution of congenital abnormalities in Turkey: Differences between the prenatal and postnatal periods. *Congenit Anom [Internet].* 2010 [cited 2019 Nov 8];50(4):221–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1741-4520.2010.00288.x>
181. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.
182. Tsamantioti ES, Hashmi MF. Teratogenic Medications. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Jul 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553086/>*
183. Morin L. Complications de grossesse-Age avancé maternel [Internet]. 2017 [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://www.chusj.org/CORPO/files/f1/f1946e6f-3aac-4460-bca7-0a2a51d79a53.pdf>
184. Sturt AS, Dokubo EK, Sint TT. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD008440.
185. Viswanathan M, Urrutia RP, Hudson KN, Middleton JC, Kahwati LC. Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2023 Aug 1;330(5):460–6.
186. Dong J, Yin LL, Deng XD, Ji CY, Pan Q, Yang Z, et al. Initiation and duration of folic acid supplementation in preventing congenital malformations. *BMC Med.* 2023 Aug 7;21(1):292.
187. Raguideau F, Ehrhardt C, Dray-Spira R, Zureik M, Blotiere PO, Weill A, et al. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM [Internet]. Available from:

[https://www.snds.gouv.fr/download/Epidemio/Rapport\\_ANSM-Cnamts\\_etude\\_utilisation\\_VPA\\_aout\\_2016.pdf](https://www.snds.gouv.fr/download/Epidemio/Rapport_ANSM-Cnamts_etude_utilisation_VPA_aout_2016.pdf)

188. Health Data Hub [Internet]. [cited 2023 Feb 8]. Faciliter l'usage des données de santé. Available from: <https://www.health-data-hub.fr/page/faciliter-lusage-des-donnees-de-sante>
189. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet [Internet]. [cited 2022 Feb 18]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
190. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Antidepressants, Antipsychotics, and Mood Stabilizers in Pregnancy: What Do We Know and How Should We Treat Pregnant Women with Depression. *Birth Defects Res.* 2017 Jul 17;109(12):933–56.
191. Kioumourtzoglou MA, Coull BA, O'Reilly ÉJ, Ascherio A, Weisskopf MG. Association of Exposure to Diethylstilbestrol During Pregnancy With Multigenerational Neurodevelopmental Deficits. *JAMA Pediatr.* 2018 Jul 1;172(7):670–7.
192. Escher J, Robotti S. Pregnancy drugs, fetal germline epigenome, and risks for next-generation pathology: A call to action. *Environ Mol Mutagen.* 2019 Jun;60(5):445–54.
193. Benevent J, Hurault-Delarue C, Araujo M, Montastruc JL, Lacroix I, Damase-Michel C. POMME: The New Cohort to Evaluate Long-Term Effects After Prenatal Medicine Exposure. *Drug Saf.* 2019;42(1):45–54.
194. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2023 Feb 9];58(4):286–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0398762010002130>