

Femmes et VIH : une surveillance particulière ?

Dr V. Descheemaeker

Pôle de Obstétrique Gynécologie et Médecine de la Reproduction

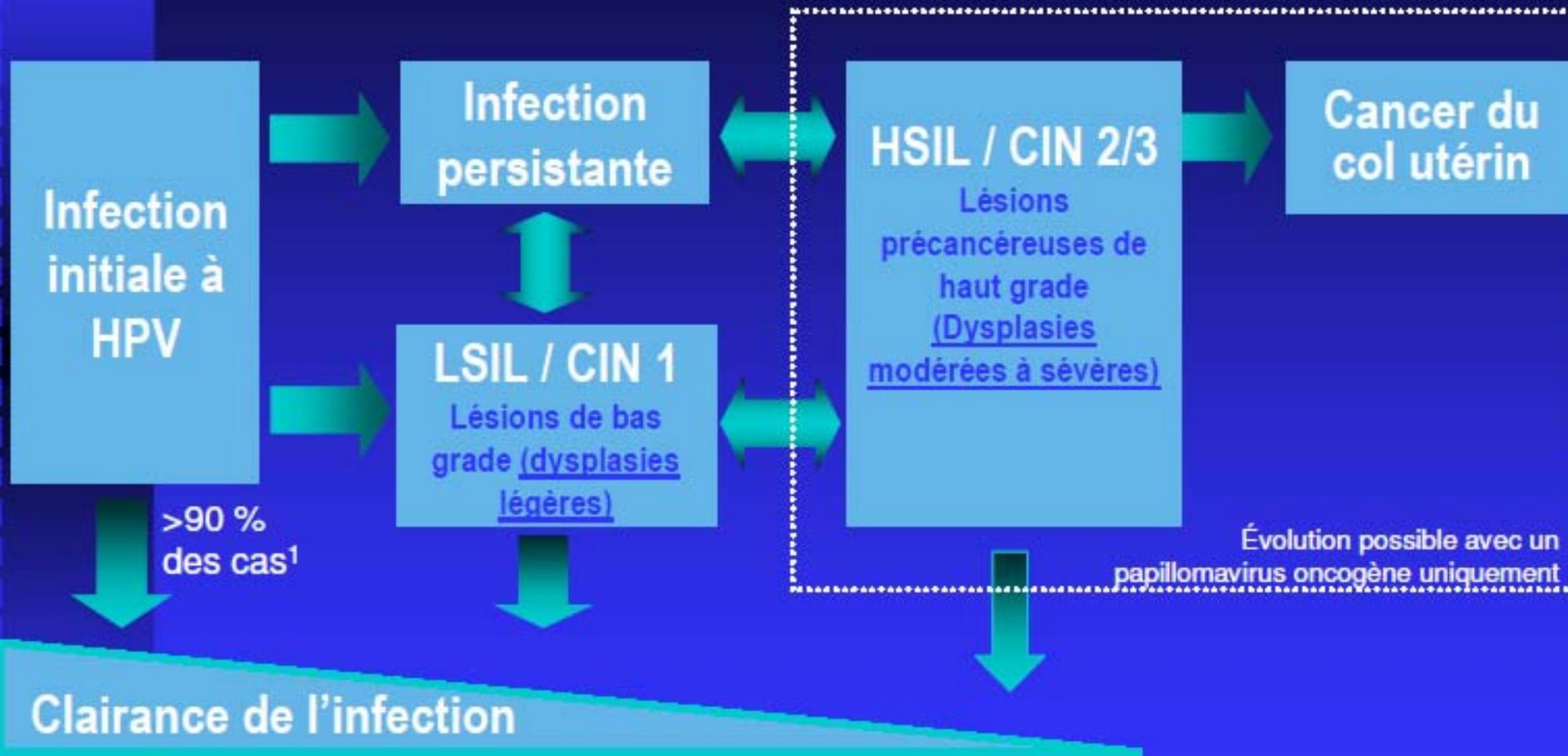
CHU Rennes – Hôpital Sud

contexte

- 17 millions de femmes infectées par le VIH dans le monde, PVD principalement
- En France, quel suivi peut on proposer ?
- Traitements hormonaux (contraception et ménopause) : quels enjeux ?
 - Col
 - Troubles du cycle
 - Contraception
 - Ménopause

COL et HPV

Du Papillomavirus jusqu'au cancer du col de l'utérus



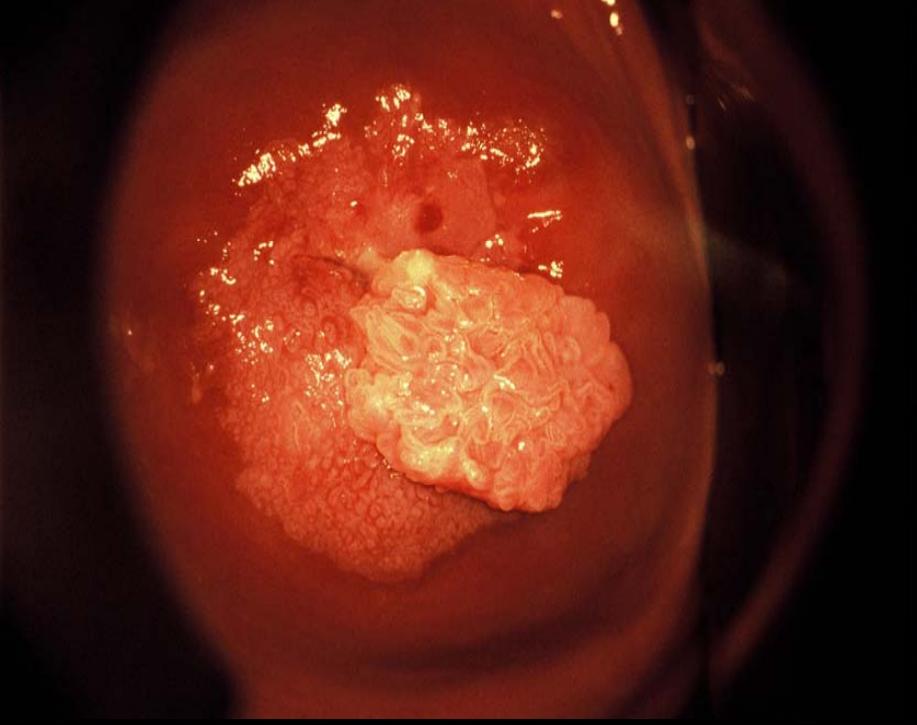
CIN : cervical intraepithelial neoplasia

LSIL : low grade squamous intraepithelial lesion

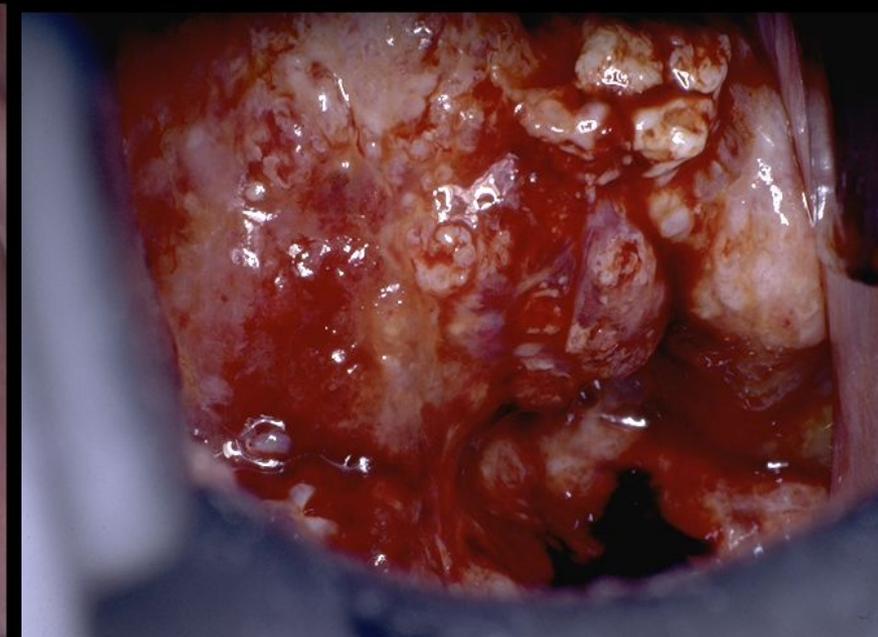
HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion

Adaptée de Syrjänen and Syrjänen, In: Papillomavirus infections in human pathology. Wiley & Sons, Chichester, 2000.p. 163

1. Pagliusi SR, Aguado T. Vaccine 2004 23: 569-578.



Photos Dr JP Harlicot



HPV: particularités liées à la co infection par le VIH

- Prévalence HPV :
 - HER study (HIV Epidemiology Research) 64 % vs 28 %
 - WHIS (Women's Interagency HIV Study) 63 % vs 30 %
- Femmes VIH sont porteuses de
 - Types multiples d'HPV,
 - Forte charge virale,
 - Clearance moins bonne
 - Persistance et prévalence élevées malgré HAART. (*Kojic 2007*),
- Haut risque de lésion intra épithéliale :
 - CIN : 38% 1994, 25 % 2004 (*WIHS Massad 2008, 9000 patientes*) ⁶

Clifford 2006

Table 2. Comparison of human papillomavirus type distribution in high-grade intraepithelial lesions by HIV status.

HPV type	HSIL in women with HIV		HSIL in the general female population ^a		OR (95% CI) ^c
	No.	HPV positive (%) ^b	No.	HPV positive (%) ^b	
Any	295	84.1	4338	84.2	1.0 (0.7–1.4)
Any multiple	295	41.4	4338	6.7	9.3 (6.9–12)
High-risk					
16	295	31.9	4338	45	0.6 (0.4–0.7)
31	250	9.6	4036	8.8	1.0 (0.6–1.6)
33	252	9.9	4302	7.2	1.5 (1.0–2.4)
18	295	12.9	4338	7.1	1.6 (1.1–2.4)
58	246	11.8	2175	6.9	2.0 (1.2–3.2)
52	258	9.3	2153	5.2	2.2 (1.3–3.8)
35	246	4.1	2690	4.4	0.7 (0.4–1.4)
56	244	5.7	2110	3.0	1.4 (0.7–2.6)
51	258	5.8	2171	2.9	2.1 (1.1–4.1)
45	264	3.4	2214	2.3	1.9 (0.9–4.3)
59	246	3.3	1636	1.5	2.3 (0.9–5.8)
39	260	2.3	1841	1.1	1.7 (0.6–4.6)
68	246	2.4	1763	1.0	1.8 (0.6–4.9)
Low-risk					
6	247	3.2	3015	1.9	1.2 (0.5–2.7)
11	252	3.2	3015	1.3	3.6 (1.5–8.9)
53	242	8.3	1589	2.3	3.3 (1.8–6.3)
66	246	6.1	1778	2.1	1.7 (0.9–3.4)
83	218	6.4	500	1.8	2.5 (0.3–21)
61	168	9.5	920	1.6	15 (4.3– 51)
70	204	4.9	1031	1.6	1.7 (0.5–5.3)

HPV, human papillomavirus; HSIL, high-grade intraepithelial lesions; OR, odds ratio (adjusted for region); CI, confidence interval.

^aData from Clifford *et al.* [26].

^bType-specific prevalence includes that in single or multiple infections.

CIN et VIH : particularités

- Fréquence corrélée à l'immunodépression,
- Régression moins fréquente, effets de l'HAART controversés,
- Lésions de haut grade, d'évolution plus rapide,
- Atteinte multifocale (vulve, canal anal),
- Récidive après traitement 50 %.

Cancer invasif

- 1993 : tumeur classant SIDA
- Femmes plus jeunes
- D'emblée stade avancé
- Fréquence identique à la population générale (*Massad 2004, Lehtovirta 2008, Engels 2008*)
- pas ou peu d'influence de HAART

L'avenir ?

- Vaccination ?
 - Oui et recommandée chez les adolescentes (14-23 ans, dans l'année qui suit les 1^{ers} RS) (*Weinberg 2008*)
 - Pas d'efficacité chez les femmes déjà infectée par HPV.
 - **effet sur la population à long terme**
 - Vaccin thérapeutique : essais en cours

Cancer du col... et du canal anal

- HPV 16 ++ (prévalence 85 %) et 18 → Vaccin ?
(*Monsonogo 2010*)
- Traitements locaux moins constamment efficaces
- Vaccin ? Oui mais avant activité génitale
(*Franceschi 2009*)
- **Rapport Yeni : TR + anoscopie annuels si CIN.**

Col : rythme de surveillance

- **Rapport Yeni 2008 :**

- un frottis cervical à la découverte de la séropositivité ;
- un frottis annuel, après deux frottis réalisés à six mois d'écart, en l'absence de lésion cervicale et si l'état immunitaire est satisfaisant ($> 200/\text{mm}^3$) ;
- un frottis bi-annuel associé à une colposcopie systématique en cas de frottis antérieur anormal, après conisation et en cas d'immunodépression sévère.

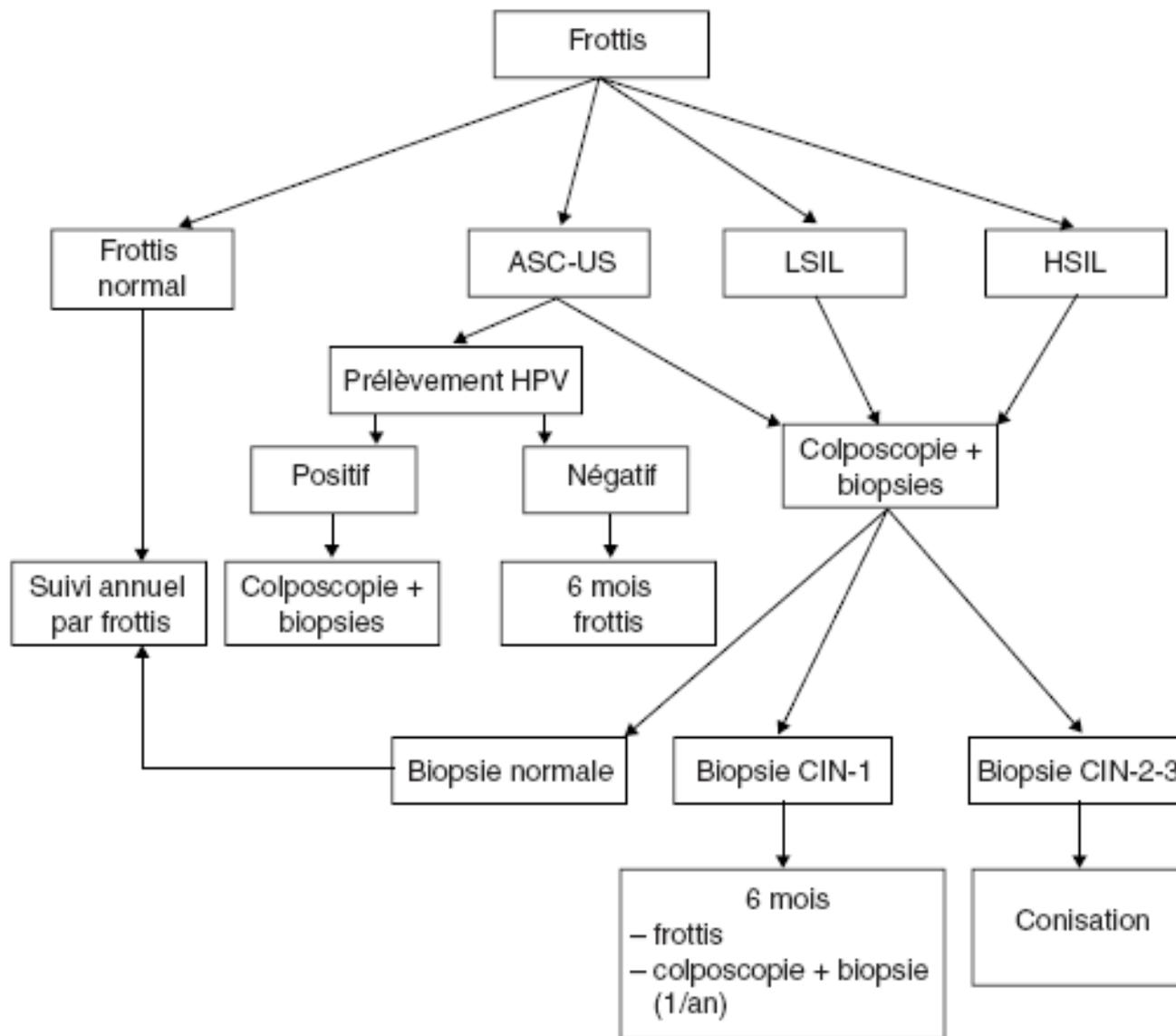


Figure 16-1 Dépistage des lésions du col chez les femmes séropositives.

Des modalités de traitements différentes ?

- Oui ! Car :
 - Femmes plus jeunes,
 - Progression plus rapide
 - Surveillance post traitement accrue car risque élevé de récurrences (jusqu'à 1/2).

→ Bien réfléchir avant de traiter
- Difficulté : Marges saines +++
- Colposcopie, anse diathermique, endocol (*Foulot 2008*)
- Cryothérapie, vaporisation laser contre indiqués
- De la conisation à l'hystérectomie...

Troubles du cycle

Désordres menstruels

- **MENO-METRORRAGIES :**
 - Thrombopénie,
 - Indanivir.
- **AMENORRHEE :**
 - I rénale,
 - I hépato cellulaire,
 - dénutrition,
 - déficit immunitaire,
 - toxicomanie,
 - bas niveau socio économique ...
- **Défaillance prématurée des ovaires ?**

→ A explorer !

Contraception

Contraception hormonale : plusieurs questions

- La contraception hormonale facilite-t-elle la transmission du VIH ?
- Facilite-t-elle la progression de la maladie ?
- Quelles sont les interactions médicamenteuses entre les anti rétroviraux et la contraception hormonale et comment la prescrire ?
- La contraception hormonale aggrave-t-elle les effets métaboliques déjà présents et liés aux anti rétroviraux?

La contraception hormonale facilite-t-elle la transmission du VIH ?

- Charge virale sérique indétectable sous HAART :
détection du virus dans 20 à 35 % des cas dans les
secrétions cervico-vaginales (*Fiore 2003*).
 - Chez primates : oestrogènes favoriseraient protection
de l'appareil génital féminin et diminueraient le
risque d'infection virale (*Hel 2010*)
 - Sous contraception hormonale :
 - augmentation de l'excrétion ADN viral (*Wang 2004*)
 - NON ! (*Clark 2007*)
- Ne facilite pas ... Mais ne prévient pas !

La contraception hormonale facilite-t-elle la progression de la maladie ?

- **Pas** de modification prouvée de l'immunité par les oestro-progestatifs et les progestatifs (*Womack 2008*).

Quelles sont les interactions médicamenteuses entre les anti rétroviraux et la contraception hormonale et comment la prescrire ?

- Pharmacocinétique : stéroïdes : 1er passage hépatique et métabolisme par CYP450 3A4.
- !!! Autres inducteurs enzymatiques (anti tuberculeux, anti épileptiques)
 - Modifier les posologies

Interaction EE (*rapport Delfraissy 2002*)

antiretroviraux		effets sur EE	adaptations posologiques
INTI		0	
INNTI	nevirapine	↓ 19%	30 µg EE
	efavirenz	↑ 37%	15 ou 20 µg EE
	delavirdine	↑	15 ou 20 µg EE
IP	amprenavir	↑	15 ou 20 µg EE
	indinavir	↑ 24%	15 ou 20 µg EE
	lopinavir	↓ 42%	30 µg EE
	ritonavir	↓ 40%	30 µg EE
	nelfinavir	↓ 47%	30 µg EE
	saquinavir	0	

Inhibiteurs de protéase (*Guidelines du DHHS 2009*)

Hormonal Contraceptives			
Hormonal contraceptives	RTV-boosted PIs		
	ATV/r	↓ ethinyl estradiol ↑ norgestimate	Oral contraceptive should contain at least 35mcg of ethinyl estradiol. Oral contraceptives containing progestins other than norethindrone or norgestimate have not been studied.
	DRV/r	ethinyl estradiol AUC ↓ 44% norethindrone AUC ↓ 14%	Use alternative or additional method.
	FPV/r	ethinyl estradiol AUC ↓ 37% norethindrone AUC ↓ 34%	Use alternative or additional method.
	LPV/r	ethinyl estradiol AUC ↓ 42% norethindrone AUC ↓ 17%	Use alternative or additional method.
	SQV/r	↓ ethinyl estradiol	Use alternative or additional method.
	TPV/r	ethinyl estradiol AUC ↓ 48% norethindrone: no significant change	Use alternative or additional method.
	PIs without RTV		
	ATV	ethinyl estradiol AUC ↑ 48% norethindrone AUC ↑ 110%	Oral contraceptive should contain no more than 30mcg of ethinyl estradiol or use alternate method. Oral contraceptives containing less than 25mcg of ethinyl estradiol or progestins other than norethindrone or norgestimate have not been studied.
	FPV	With APV: ↑ ethinyl estradiol and ↑ norethindrone; ↓ APV 20%	Use alternative method.
	IDV	ethinyl estradiol AUC ↑ 25% norethindrone AUC ↑ 26%	No dose adjustment
	NFV	ethinyl estradiol AUC ↓ 47% norethindrone AUC ↓ 18%	Use alternative or additional method.

INNTI (*Guidelines du DHHS 2009*)

Hormonal contraceptives	EFV	ethinyl estradiol AUC ↑ 37%	Clinical significance unknown
	ETR	ethinyl estradiol AUC ↑ 22% norethindrone: no significant effect	No dosage adjustment necessary
	NVP	ethinyl estradiol AUC ↓ 20% norethindrone AUC ↓ 19%	Use alternative or additional methods.
		depomedroxyprogesterone acetate: no significant change	No dosage adjustment necessary

Lévonorgestrel

- DIU : action locale, pas de 1er passage hépatique, Profil de saignement intéressant.
- interactions moins étudiées.

	Ritonavir	Efavirenz	Nevirapine
Lévonorgestrel	déconseillé	↓[levonorgestrel]	↓[levonorgestrel]

Implant

- Etonogestrel
- Profil de saignement ...
- Association déconseillée avec Ritonavir et Nelfinavir



Autres progestatifs

- Voie IM :
dépomedroxyP : pas de
modification de la dose
chez VIH + (efficacité
12-13 semaines)



La contraception hormonale aggrave-t-elle les effets métaboliques déjà présents et liés aux anti rétroviraux ?

- Régulation glucidique et insulino résistance : dépend du progestatif :
 - Lévonorgestrel : intolérance au glucose et insulino résistance (Trinordiol®, Leeloo®, Minidril® ...)
 - Gestodène et désogestrel : améliore profil métabolique (Minulet®, Varnoline®, Harmonet®)
 - Norethindrone = Drospirenone = peu d'effet (Jasmine®, Yaz® ...)
 - Effet dépend aussi de la voie d'administration, de la durée d'exposition
- ➔ **Attention aux progestatifs seuls chez les patientes à risque !**

La contraception hormonale aggrave-t-elle les effets métaboliques déjà présents et liés aux anti rétroviraux ?

- Régulation lipidique :
 - Oestrogènes ↑ HDL, VLDL et TG, et ↓ LDL
 - progestatifs ↓ HDL et LDL; sauf triphasiques
 - Désogestrel et gestodène ↑ TG
 - Lévonorgestrel ↓ TG
- Et l'os ?
 - Effet délétère des progestatifs seuls (DMPA ++), sauf levonorgestrel (peu d'effet androgénique)

Conclusion

- Nombreuses études sur les oestro-progestatifs et le DMPA, mais peu sur les anneaux vaginaux et les implants et DIU au lévonorgestrel...
- Risque cardio vasculaire partagé entre contraception-ART ... Donc prudence ! Et respect des contre-indications (CT > 2,5 g/l, TG > 2 g/L)

Contraception d'urgence

- Lévonorgestrel 0,75 mg (Norlevo®), 2 comprimés en une prise). Efficacité diminuée avec Efavirenz ou Névirapine,
- Pilules oestroprogestatives à 100 µg d'éthinylestradiol (2 fois 2 comprimés de Stédiril® à 12 heures d'intervalle).
- DIU dans les 5 jours suivant la date présumée d'ovulation.

DIU

- Pas de sur risque d'infection pelvienne (*Stringer 2007*), si partenaire fixe
- Absence d'effet métabolique

Ménopause

Ménopause précoce

- **OUI ! :**

- Schoenbaum 2005 : Fact fav : immunosuppression, faible activité physique, HAART (mais pop toxicomane + tabac)
- Ferreira 2007
- Clark 2001

- **NON ! :**

- Cetjin 2008
- Fantry 2005
- Gold 2001

Âge de la ménopause

Etude	année	nb	Âge (ans)
Gold (SWAN)	2001		51,4
Cetjin	2004	1431	47,7
Fantry	2005	120	50
Schoenbaum	2005	571	46
Santoro	2005		
Cetjin	2006		47
Ferreira	2007	96	47,5
Seifer	2007		
Conde	2008		
de Pommerol	2008	362	46

- Facteurs favorisants :
 - Toxiques : 43 vs 47 ans (*Schoenbaum 2005*) : OR 2.63; (*de Pommerol 2008*)
 - Tabac (*Niaura 2000, vanAsselt 2004*)
 - IMC bas (*Wancke 2000*)
 - Catégorie socio économique basse, (*Schoenbaum 2005*)
 - Syndrome dépressif, (*Schoenbaum 2005*)
 - Ethnie africaine américaine (*Schoenbaum 2005, de Pommerol 2008*)
 - CD4 < 200 /mm³ (*de Pommerol 2008*)

→ *Difficile de dissocier ...*
... ce qui relève de l'infection à VIH,
du style de vie
et des facteurs démographiques
dans la survenue précoce de la
ménopause...

Ménopause

- Accès à la trithérapie antirétrovirale
 - Augmentation survie des patientes infectées
(*Bhaskaran 2008*)
- Troubles climatériques
- Mesures de prévention spécifiques : os, métabolisme et système cardiovasculaire
- Suivi

Symptômes

- Identiques aux femmes séronégatives ?
 - **OUI** (*Bromberger 1997, Johnson 2008, Miller 2005*) : pas de différence (BDC, sécheresse vaginale)
 - **NON !**
 - 65 % plus de BDC, tb psychologiques, dysfonction genito-urinaire, tb sommeil chez femmes VIH + (*Ferreira 2007*)
 - « African american » : plus de BDC et sécheresse vaginale (*Fantry 2005*)
 - VIH sans HAART : - spt si + immunodepression (*Miller 2005, Clark 2000*).

Symptômes

- Rôle de :
 - Âge
 - Niveau socio économique
 - Ethnie
 - Toxicomanie
 - Well-being !

Diagnostic

- Ménopause difficile à diagnostiquer cliniquement,
 - Diagnostic différentiel des troubles climatériques : infection opportuniste (tuberculose), effets Iires (effavirenz)
 - Et marqueurs biologiques traditionnellement utilisés (FSH, E₂) peuvent être modifiés par l'infection ou son ttt
- Risque de masquer la transition vers la ménopause.

Densité minérale osseuse

- **VIH : augmente la prévalence ostéopénie/ostéoporose :**
 - DMO femmes 42 ans VIH vs non infectées (rachis et hanche), ostéopénie 54% VIH vs 33 % contrôle (p=0.004) (indexées sur l'âge et l'IMC) ;
ostéoporose 10% vs 5 % contrôles.
corrélation + IMC, rapport masse grasse/masse maigre, poids faible, FSH élevée et DMO rachis et hanche. (Dolan 2004, Huang 2001)
 - ostéoporose lombaire 42% VIH ménopausées vs 23% contrôle ;
hanche 10% vs 1% contrôle.
durée ménopause et faible poids corrélés à la DMO. (Yin 2005)
 - pas d'association perte osseuse / HAART (Dolan 2004, Yin 2005, Amorosa 2006)
- FDR ostéoporose : âge, ethnie, statut menstruel, IMC

Densité minérale osseuse

- Donc, chez les femmes en péri ménopause :
 - Lutter contre la perte osseuse (contrôle des FDR),
 - Ca et vit D en prévention Ire,
 - Biphosphonates en prévention IIre.

Traitement hormonal substitutif

- Rapport bénéfices / risques du THS chez les femmes VIH
- Les effets cumulés de l'infection à VIH et de la ménopause augmente le risque de maladies cardiovasculaires et d'ostéoporose chez la femme infectée.
- Essais contrôlés sur le THS de début 2000 ...

Complications métaboliques liées à la ménopause et au VIH

- Augmentation du risque cardiovasculaire :
- **RR** (Aproco versus Monica): **1.59** chez les femmes (*Savès et al, Clin Infect dis, 2003*)
- Dyslipidémies :
 - sans HAART : Hypertriglycémie, HDL haut, HCT
 - HAART : hypertriglycémie, HDL bas
 - Ménopause : HCT, HDL bas, LDL haut
 - ➔ Effets additionnels de VIH, HAART et ménopause ...
- Insulino résistance : IP, lipodystrophie ; effets de la substitution oestrogénique : controversée ... (*Sumino 2003, van Genugten 2006*)

CCL ménopause

- Près d'une femme séropositive sur 10 est ménopausée.
- La séropositivité ne diminue pas l'âge de survenue de la ménopause.
- La balance bénéfices/risques liés au THS doit être étudiée pour chaque femme
 - La séropositivité ET le THS majorent le risque cardiovasculaire.
 - Aucune étude ne montre de bénéfice du THS dans l'ostéoporose avérée.
 - Dans quel but ?

Conclusion

- **Lésions cervicales :**
 - diffuses,
 - récurrence après traitement,
 - Vaccin.
- Adaptations posologiques **oestro progestatifs**
- **Ménopause :**
 - Prévention des complications
 - THS ... Au cas par cas ... Est-ce vraiment indispensable ?

Conclusion

Le suivi des femmes VIH, c'est aussi :

- Le dépistage et le traitement des MST et Infections génitales !
 - L'examen des seins !
- L'information sur les AES (couples sérodifférents) !
 - L'information sur la grossesse !

