

Particularités de la contraception chez les femmes vivant avec le VIH

Philippe Faucher

Service de Gynécologie Obstétrique

Hôpital Bichat Claude Bernard

Membre du groupe d'experts auprès du laboratoire MSD pour la recherche sur l'implant
contraceptif (Nexplanon[®])

Le Préservatif Masculin

- Peut remplir la fonction de contraception dans un couple séro différent
- Efficacité = 97% en cas d'utilisation parfaite
- Conscience et motivation importante d'éviter la transmission du VIH

Interactions de la contraception d'urgence avec les antirétroviraux

- Rapport d'experts 2010 : L'efficacité étant diminuée en cas de prise simultanée d'efavirenz ou de niverapine, il convient de privilégier alors les pilules oestroprogestatives à 100 µg d'ethinyloestradiol (2 fois 2 comprimés de Stédiril[®] ou de *Tétragynon*[®])
- Une autre option est la pose d'un DIU dans un délai de 5 jours après *la date présumée de l'ovulation*

Autres options

- Poser un DIU
- Augmenter la dose de Levonorgestrel :
donner 2 comprimés de Norlevo[®]
-Recommandations sur la contraception d'urgence de la Faculty Planning and Reproductive Health Care affiliée au RCOG du Royaume uni (Aout 2011)
- L'ulipristal (EllaOne) est déconseillé en cas de prise de médicaments inducteurs enzymatiques

Les couples séro différents ont des rapports sexuels non protégés

- Vespa 2007 : 26% des hommes et 33% des femmes ont des rapports sexuels non protégés avec leur partenaire habituel
- Absence d'information du partenaire du statut VIH
- Les deux partenaires vivent avec le VIH
- Rejet total du préservatif masculin avec un risque connu et assumé
- *Incidence du récent discours sur la possibilité d'avoir des rapports non protégés en cas de CV indétectable*

Les inconvénients de la contraception hormonale

- Les interactions avec les antirétroviraux
- Le risque métabolique et vasculaire
- Le risque de cancer du col de l'utérus
- Le risque de transmission du VIH

Les interactions avec les antirétroviraux

- L'éthinylestradiol et les progestatifs sont métabolisés via des isoenzymes du cytochrome P450
- Peu d'études ont été publiées sur les interactions entre ethinylestradiol, progestatifs et ARV
- Etudes de pharmacocinétique portant sur de faibles effectifs
- Aucune étude n'a évalué le retentissement de ces modifications des paramètres pharmacocinétiques sur l'efficacité clinique des contraceptifs

Recommandations du groupe d'experts 2010

- Raisonnent avec le taux sérique d'EE et pas avec celui du progestatif ???
- Indiquent que Les RCP des médicaments déconseillent l'utilisation de contraceptifs oraux chez les patientes traitées par un IP/r ou un NNTI.
- Suggèrent d'utiliser une pilule dosée à 50 µg d'ethinyloestradiol (Stédiril[®]), la diminution de concentration ne devant pas compromettre l'activité contraceptive

Inhibiteurs de protéases boostés par RTV

ATV/r	↓ ethinyl estradiol ↑ norgestimate	Les COC doivent contenir au moins 35 mcg EE
DRV/r	Ethinyl estradiol AUC ↓ 44% Norethindrone AUC ↓ 14%	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
FPV/r	Ethinyl estradiol AUC ↓ 37% Norethindrone AUC ↓ 34%	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
LPV/r	Ethinyl estradiol AUC ↓ 42% Norethindrone AUC ↓ 17%	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
SQV/r	↓ ethinyl estradiol	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
TPV/r	Ethinyl estradiol ↓ 48% Norethindrone ↔	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire

Inhibiteurs de protéases non boostés

ATV	Ethinyl estradiol AUC ↑ 48% Norethindrone AUC ↑ 110%	Les COC ne doivent pas contenir plus de 30 mcg EE
FPV		Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire

Inhibiteurs non nucléosidiques de la Reverse Transcriptase

EFV	Ethinyl estradiol ↔ Levonoregestrel AUC ↓ 83% Norelgestromin AUC ↓ 64%	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
NVP	Ethinyl estradiol AUC ↓ 20% Norethindrone AUC ↓ 19%	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
ETR	Ethinyl estradiol AUC ↑ 22% Norethindrone ↔	Pas d'ajustement de dosage nécessaire

Nouvelles molécules

- Le Raltégravir n'a pas d'interactions avec la pharmacocinétique de l'Ethinyl Estradiol et du Norgestimate

Etude sur 19 femmes : Anderson et al . Br J Clin Pharmacol. 2011 Apr;71(4):616-20.

- Le Maraviroc n' a pas d'interactions avec la pharmacocinétique de l'Ethinyl Estradiol et du Levonorgestrel

Etude sur 15 femmes : Abel S et al . Br J Clin Pharmacol. 2008 Apr;65 Suppl 1:19-26.

Grossesses sous implant contraceptif

- 1 cas de GEU chez une patiente sous AZT,3TC,Sustiva

Matiluko AA et al. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2007 Oct;33(4):277-8

- 2 cas de grossesses intra utérines :
 - 1 cas chez une femme sous Truvada Sustiva
 - 1 cas chez une femme sous Sustiva Kaletra

Lakhi N, Govind A. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010 Jul;36(3):181-2.

- 2 cas de GEU chez une même patiente traitée par antiretroviraux !!

Mc Carty EJ *Int J STD AIDS* 2011 Jul;22(7):413-4



La contraception injectable



- **La pharmacocinétique de la medroxyprogesterone n'est pas altérée par les ARV et les niveaux thérapeutiques sont maintenus** pendant 1 an dans l'étude de Cohn
- **Aucune ovulation et aucune grossesse** dans l'étude de Watts :
-70 femmes : 16 sous nucléosides seulement ou sans ARV, 21 sous une combinaison contenant NFV , 17 sous une combinaison contenant EFV et 16 sous une combinaison contenant NVP
- Etude de Nanda : 15 femmes sous AZT 3TC EFV / 15 femmes sans ARV
→ **Aucune différence dans la pharmacocinétique du Depo MPA**

Cohn SE et al .Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions Clin Pharmacol Ther. 2007 Feb;81(2):222-7

Watts DH et al .Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: **ACTG A5093** Contraception. 2008 Feb;77(2):84-90

Nanda K et al .Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy Fertil Steril. 2008 Oct;90(4):965-71

Patch transdermique

- ACTG 5188
 - Etude multicentrique non randomisée de phase II
 - Interaction entre lopinavir/ritonavir et le patch transdermique délivrant ethinylestradiol et norelgestromine
 - 8 femmes sous lopinavir/ritonavir et 24 women dans le groupe contrôle
 - **- 45 % concentration en ethinylestradiol et + 83% concentration en norgestromin chez les sujets prenant lopinavir/ritonavir**
- Interaction significative
- L'augmentation de la concentration en progestatif devrait maintenir l'activité contraceptive
- Risques ? Une augmentation du risque de thrombose veineuse a été décrite avec le patch transdermique

Contraceptive efficacy of oral and transdermal hormones when co-administered with protease inhibitors in HIV-1-infected women: pharmacokinetic results of ACTG trial A5188. Vogler MA, Patterson K, Kamemoto L, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Dec 1;55(4):473-82

L'infection par le VIH , les ARV et les COC augmentent le risque d'anomalies métaboliques

	glucose	insuline	HDL	LDL	trigly
EE	Intolér	Résist	↗	↘	↗
E2	-	-	-	-	-
Dérivés testo	intolér	résist	↘	↗	↗
pregnanes	-	-	-	-	-
HIV	intolér	résist	↘	↘	↗
NRTI	intolér	résist	-	-	↗
NNRTI	-	-	↗	-	↗
PI	intolér	résist	-	-	↗

Womack et al. Hormonal contraception and HIV positive women: metabolic concerns and management strategies. *J Midwifery Womens Health*. 2008 ; 53(4): 362–375.

Hormonal Contraception and Metabolic Outcomes in Women with or at Risk for HIV Infection

Julie A. Womack, CNM, APRN, PhD^{1,2}, Rebecca Scherzer, PhD³, Stephen R. Cole, PhD⁴, Kristopher Fennie, MPH, PhD¹, Ann B. Williams, RN, EdD¹, Margaret Grey, RN, DrPH¹, Howard Minkoff, MD⁵, Kathryn Anastos, MD⁶, Mardge H. Cohen, MD⁷, and Phyllis C. Tien, MD^{3,8}

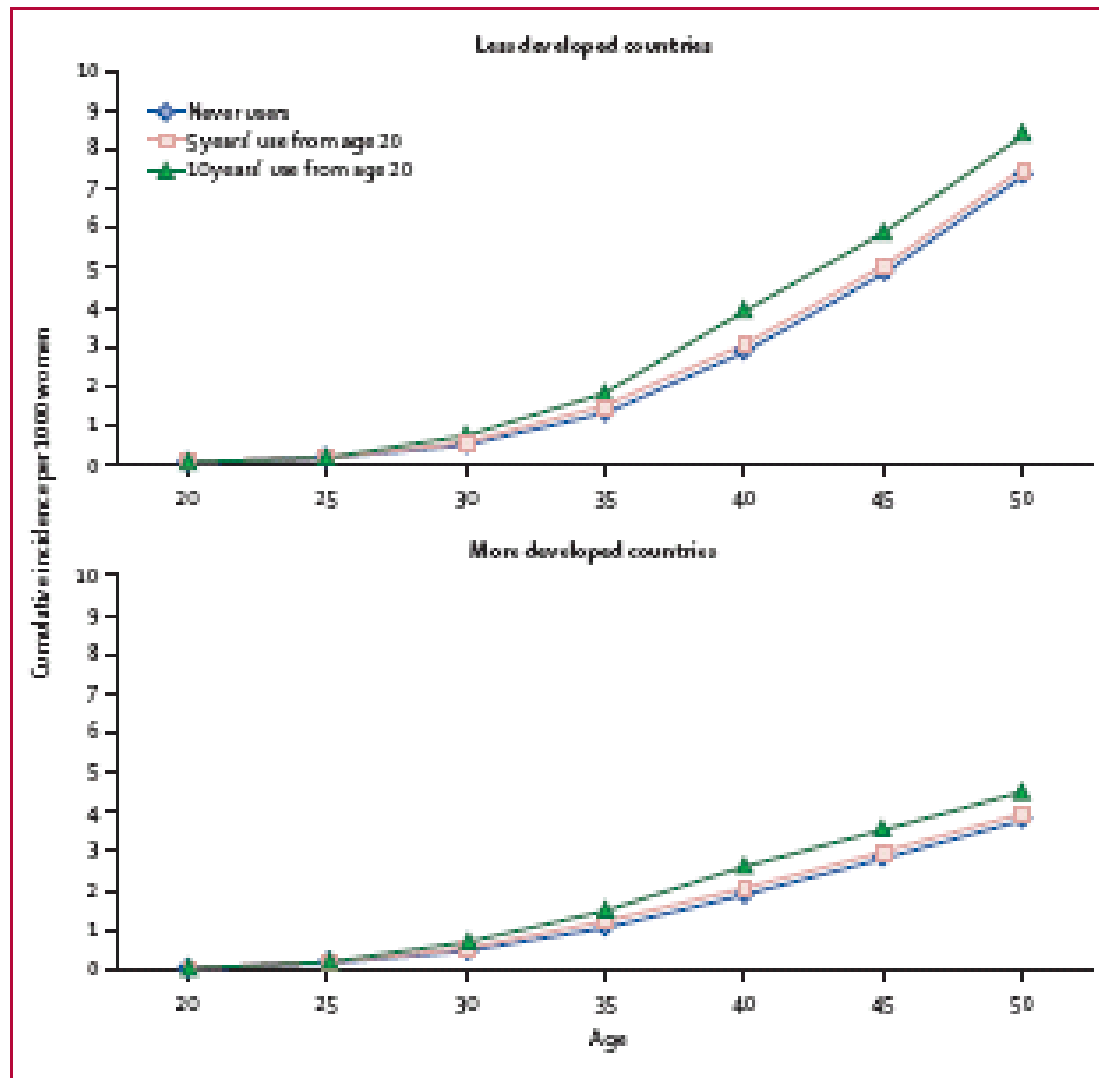
- Women's Interagency HIV Study
- Octobre 2000 -Septembre 2005 (885 VIH+/408 VIH-)
- Evaluation de l'effet de la contraception hormonale sur HDL,LDL,TG et insulino resistance
- La contraception progestative pure est associée avec une baisse des HDL et une augmentation de l'insulino resistance
- La contraception oestroprogestative est associée avec une augmentation des HDL

Risque artériel thromboembolique et infection par le VIH

- 4eme cause de décès
- Risque d'IDM plus élevé que dans la population générale
- L'exposition cumulée aux IP(Indinavir, lopinavir, fosamprenavir) a été associée de façon robuste au risque d'IDM
- Explication partielle par la dyslipidémie, l'insulino résistance et le diabète de type 2
- Le VIH lui-même est un facteur de risque d'athérosclérose

Le risque de cancer du col utérin

	HIV +	HIV -	<i>p</i>
Schuman <i>et al</i> , 2003	19 %	5 %	<0.001
Duerr <i>et al</i> , 2001	39.9*	19.3	<0.001
Massad <i>et al</i> , 2000	38.3*	16.2	<0.001
Six <i>et al</i> , 1998	26.5	7.5	<0.05
Wright <i>et al</i> , 1994	20.1	4.2	<0.01



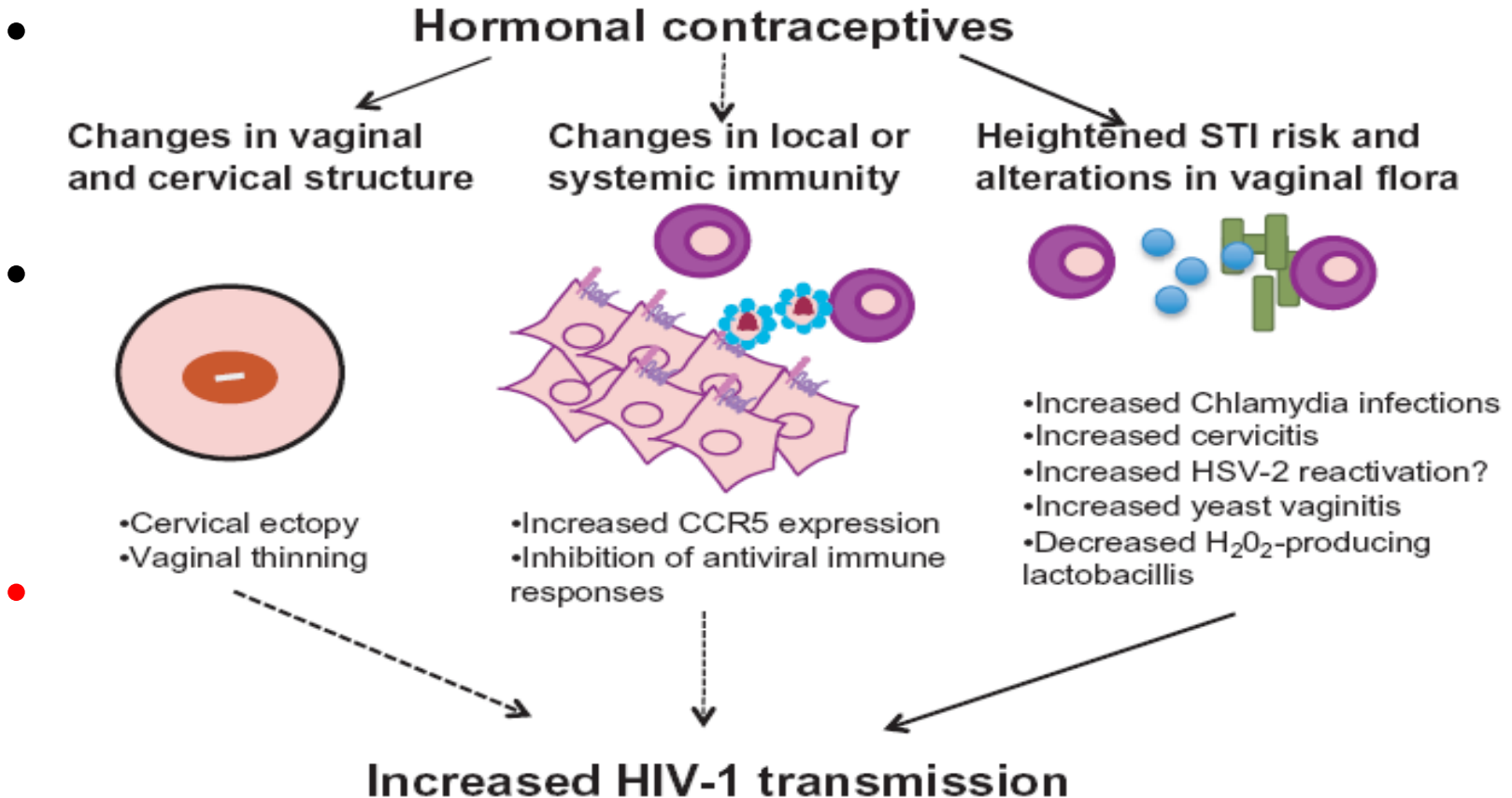
7,3 - 8,3

3,8 - 4,5

Figure 8: Estimated cumulative incidence of invasive cervical cancer in relation to use of combined oral contraceptives

Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies . International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer Lancet 2007;370:1609

Le risque de transmission du VIH



- Une étude européenne de 1992 a évalué directement l'effet de la contraception hormonale sur la transmission du VIH et n'a pas retrouvé d'augmentation du risque ¹
- Les autres études ont seulement évalué la charge virale dans les sécrétions génitales comme marqueur du risque de transmission du VIH
- Plusieurs études montrent une augmentation de la charge virale DNA dans les sécrétions génitales (mais pas ARN) associée à l'utilisation d'une contraception hormonale
Clemetson 1993, Mostad 1997, Kovacs 2001, Wang 2004, Clark 2007
- Une récente étude italienne montre au contraire une diminution de la charge virale DNA lors de l'utilisation d'une contraception orale
Roccio 2010

1. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV: Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. BMJ 1992; 304:809–813.

Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study

Renee Heffron, Deborah Donnell, Helen Rees, Connie Celum, Nelly Mugo, Edwin Were, Guy de Bruyn, Edith Nakku-Joloba, Kenneth Ngunjiri, James Kiarie, Robert W Coombs, Jared M Baeten, for the Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team*

	Incidence	Adjusted Cox PH regression analysis		Adjusted marginal structural model analysis	
		HR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Pas de contraception hormonale	1.51	1.00		1.00	
Contraception hormonale	2.61	1.97 (1.12-3.45)	0.02	2.05 (1.12-3.74)	0.02
Contraception Injectable	2.64	1.95 (1.06-3.58)	0.03	3.01 (1.47-6.16)	0.003
Contraception Orale	2.50	2.09 (0.75-5.84)	0.16	2.35 (0.79-6.95)	0.12

*pour 100 personnes-années

Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study

Renee Heffron, Deborah Donnell, Helen Rees, Connie Celum, Nelly Mugo, Edwin Were, Guy de Bruyn, Edith Nakku-Joloba, Kenneth Ngiire, James Kiarie, Robert W Coombs, Jared M Baeten, for the Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team*

	Any genital HIV-1 RNA detected N=1691		Genital HIV-1 RNA quantity (log ₁₀ copies/swab) N=1691	
	Adjusted odds ratio* (95% CI)	p-value	Adjusted regression coefficient* (95% CI)	p-value
Pas de contraception hormonale	1.00		1.00	
Contraception hormonale	1.51 (1.13-2.01)	0.01	+0.14 (+0.04, +0.23)	<0.01
Contraception Injectable	1.67 (1.21-2.31)	0.02	+0.19 (+0.08, +0.30)	<0.01
Contraception Orale	1.06 (0.62-1.84)	0.49	-0.05 (-0.24, +0.14)	0.60

*Adjusted for plasma viral load and CD4 count

Heffron R, Donnell D, Rees H, Celum C, Mugo N, Were E, de Bruyn G, Nakku-Joloba E, Ngiire K, Kiarie J, Coombs RW, Baeten JM; for the Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team .Lancet Infect Dis. 2011 Oct 3.

Les avantages du DIU

- Pas d'interactions avec les antirétroviraux
- Pas de risque métabolique et vasculaire
- Pas d'augmentation du risque de cancer du col de l'utérus (plutôt moins ?)
- Pas d'augmentation du risque de transmission du VIH

- Les femmes VIH+ ne semblent pas être un groupe à risque plus élevé d'infection génitale haute par rapport aux femmes VIH – ¹
- Les complications liées à la pose d'un stérilet ne semblent pas plus fréquentes chez les femmes VIH+ ²
- Etude en Zambie³ :
 - 229 femmes suivies pendant 2 ans
 - DIU versus contraception hormonale
 - 1 seul cas d'IGH (0.16 pour 100 femmes-années)

1. Bukussi E et al. *Effects of human immunodeficiency virus infection on microbial origins of pelvic inflammatory disease and on efficacy of ambulatory oral therapy* Am J Obstet Gynecol 1999;181:1374)

2. Sinei SK et al : complications of use of intrauterine devices among HIV-1 infected women. Lancet 1998 Apr 25; 351(9111):1238

3. Stringer EM, Kaseba C, Levy J, et al. A randomized trial of contraceptive device vs. hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol 2007;197:144.e1–8.

- Aucune des 4 études sur l'utilisation du DIU au cuivre ou du LNG-DIU n'a réussi à montrer une association avec la charge virale VIH dans les sécrétions génitales
- 20% des femmes sont en aménorrhée avec le LNG-DIU ; les autres ont une diminution significative de la durée et du volume des règles

Mostad SB, Overbaugh J, DeVange DM, Welch MJ, Chohan B, Mandaliya K, et al. *Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from the cervix and vagina.* Lancet 1997; 350:922–927

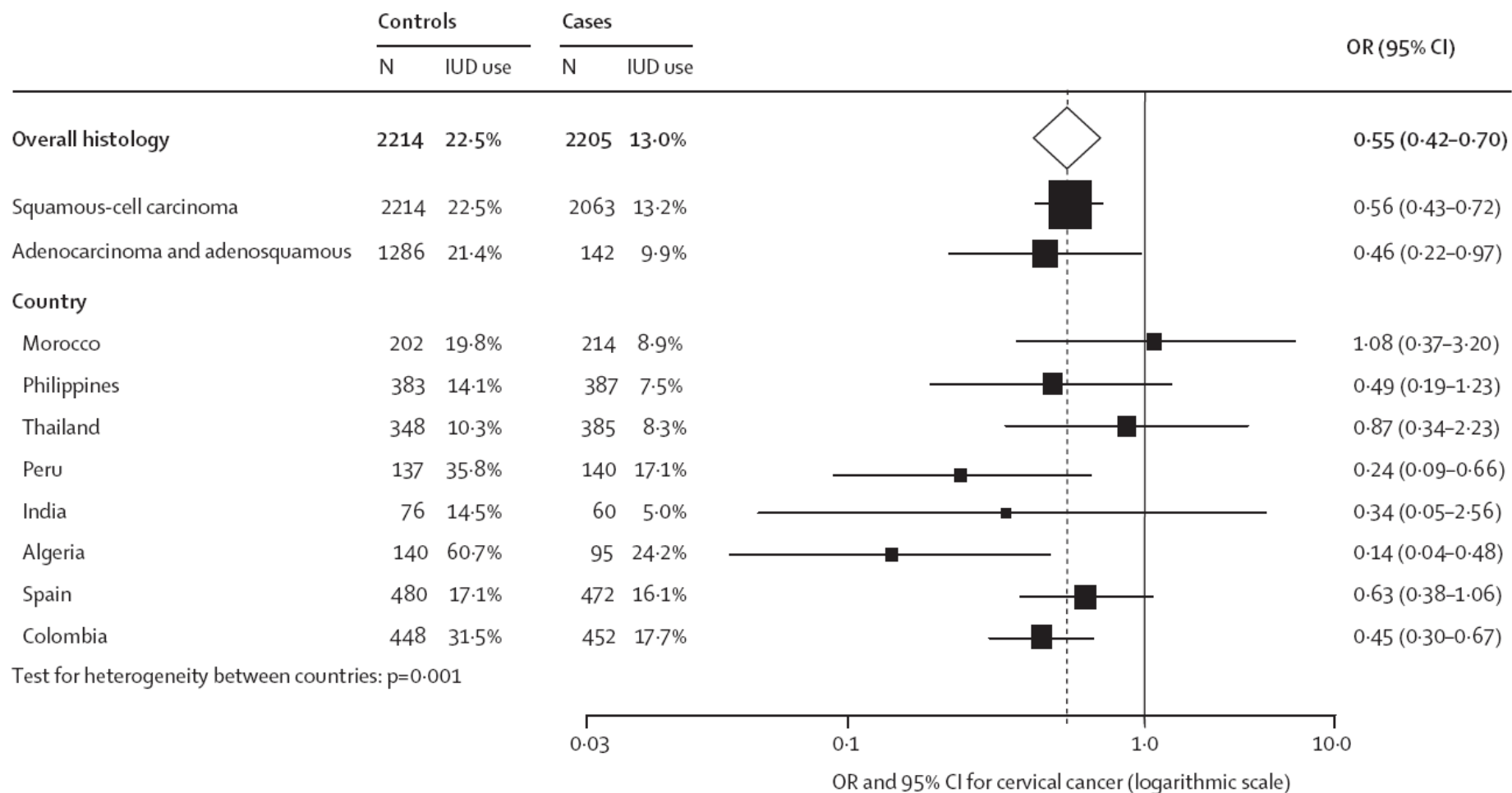
- **Richardson BA**, Morrison CS, Sekadde-Kigundu C, Sinei SK, Overbaugh J, Panteleeff DD, et al. *Effect of intrauterine device use on cervical shedding of HIV-1 DNA.* AIDS 1999; 13:2091–2097.

Kovacs A, Wasserman SS, Burns D, Wright DJ, Cohn J, Landay A, et al. *Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women.* Lancet 2001; 358:1593–1601

Heikinheimo O, Lehtovirta P, Suni J, Paavonen J. *The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in HIV-infected women: effects on bleeding patterns, ovarian function and genital shedding of HIV.* Hum Reprod 2006; 21:2857–2861

Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies

Xavier Castellsagué, Mireia Díaz, Salvatore Vaccarella, Silvia de Sanjosé, Nubia Muñoz, Rolando Herrero, Silvia Franceschi, Chris J L M Meijer, F Xavier Bosch



	Interactions ARV	Augmentation charge VIH dans les sécrétions génitales	Risque de saignements	Augmentation du Risque Métabolique
--	-----------------------------	--	----------------------------------	---

Oes

The AIDS Beacon™

Independent, up-to-date news and information for AIDS patients and their families.


Mic

HOME	NEWS	EVENTS	RESOURCES	LINKS	ABOUT US
----------------------	----------------------	------------------------	---------------------------	-----------------------	--------------------------

[Home](#) » [Headline, News](#)

HIV Specialists Recommend A Combination Of Condoms And Intrauterine Devices For The Prevention Of Pregnancy And HIV Transmission In Women

By [Shruti Kalra](#)

Published: Feb 3, 2011 9:11 am 

2 Comments

Dep

Imp

DIU	non	non	peu fréquent	Non

Si désir de contraception orale

- Pas de place pour le Stédiril[®]



- Choisir un médicament combiné (progestérone dérivé de la 17OH avec estradiol)
- Place des nouveaux COC a base d'estradiol ?
→ Effet positif sur l'innocuité mais quid de l'efficacité chez les femmes traitées par ARV (Induction enzymatique ?)