



Interactions et contraception pour les femmes séropositives au VIH

Pr Laurent Mandelbrot
Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Louis Mourier, Colombes
Université Paris – Diderot
laurent.mandelbrot@lmr.aphp.fr

Je déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt concernant cette présentation

L'accès à une contraception efficace : une nécessité pour les femmes vivant avec le VIH

- **A travers le monde, la contraception repose essentiellement sur les femmes**
- **Chez les femmes VIH+, les 2/3 ne veulent pas d'enfant maintenant (Enquête VESPA 2011)**
- **Parmi les femmes sexuellement actives, les 2/3 n'utilisent pas systématiquement les préservatifs:**
 - **76 % si couples séroconcordants**
 - **36 % si partenaire séronégatif (et informé)**
- **Ontario (Loutfy HIVMed 2011) : la dernière grossesse était non désirée dans 56% des cas**

Un dogme classique méthode double



- **Objectifs :**
 - **Prévention de la grossesse non désirée**
 - **Prévention du VIH et des autres IST**
- **Inconvénients :**
 - **moins observance des préservatifs et de la pilule**
 - **remise en cause par la TasP pour couples stables**

Risques potentiels de la contraception hormonale pour une femme VIH+

- **Effet sur la progression de la maladie* : non**
- **Risque accru de transmission sexuelle :**
 - **Acquisition : oui seulement pour DMPA****
 - **Transmission aux partenaires masculins*** : non (hors métró)**
- **Problèmes métaboliques : CI cardiovasculaire, K sein, âge, tabac**
- **Interactions avec antirétroviraux : oui, selon molécules**

* \$ *Stringer E et al. Hormonal contraception and HIV disease progression: a multicountry cohort analysis of the MTCT-Plus Initiative. AIDS. 2009*

** *WHO review .*

*** *Mostad Lancet 1997, Clemetson JAMA, John, 2001, Wang AIDS 2004*

Contraception oestroprogestative et antirétroviraux : interactions médicamenteuses

Ethinyl estradiol (EE) et progestatifs (P) sont substrats du CYP 3A4

- **Diminution de l'efficacité des ARV : non (Nanda.AIDS 2017)**
- **Impact sur les contraceptifs :**
- **Inhibition du CYP 3A4 : augmentation des taux sériques d'EE**
 - **Effets secondaires ?**
- **Induction du CYP 3A4: diminution des concentrations EE et P**
 - **Effet sur le taux de grossesse, d'ovulation mal étudié**

Drug interactions between hormonal contraceptives and antiretrovirals

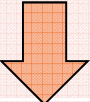
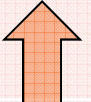
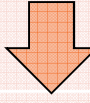
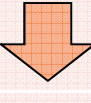


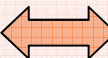




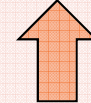
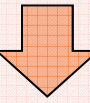


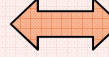
Kavita Nanda^a, Gretchen S. Stuart^b, Jennifer Robinson^c,
Andrew L. Gray^d, Naomi K. Tepper^e and Mary E. Gaffield^f

Results: Fifty reports from 46 studies were included. Most antiretrovirals whether used for therapy or prevention, have limited interactions with hormonal contraceptive methods, with the exception of efavirenz. Although depot medroxyprogesterone acetate is not affected, limited data on implants and combined oral contraceptive pills suggest that efavirenz-containing combination antiretroviral therapy may compromise contraceptive effectiveness of these methods. However, implants remain very effective despite such drug interactions. Antiretroviral plasma concentrations and effectiveness are generally not affected by hormonal contraceptives.

Conclusion: Women taking antiretrovirals, for treatment or prevention, should not be denied access to the full range of hormonal contraceptive options, but should be counseled on the expected rates of unplanned pregnancy associated with all contraceptive methods, in order to make their own informed choices.

Copyright © 2017 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

Antirétroviraux et contraceptifs: interactions

ARV	Effet sur EE*	Effet sur progestatifs	Commentaires
ATV/r (Reyataz)		Norgestimate ‡ 	Pas de preuve clinique d'une augmentation du taux d'échec Utiliser OP à 30µg EE
LPV/r (Kalétra) DRV/r, (Prézista)		Norethindrone 	
NVP (Viramune)		Norethindrone 	Pas de preuve clinique d'une augmentation du taux d'échec
EFV (Sustiva, Atripla)		Levonorgestrel Norelgestromin Etonorgestrel 	Augmentation du taux d'échec
MVC (Celsentri)		Levonorgestrel 	OK
RAL (Isentress) DTG (Tirumeq, Tivicay)		Norelgestromin 	OK
EVG/COB (Stribild, Genvoya)		Norgestimate ‡ 	OK
RPV (Evipléra)		norithendrone 	OK

Adapté d'après **Nanda, AIDS 2017**, Rapport Morlat, www.ema.europa.eu; www.aidsinfo.gov

Rôle du boost

- **Ritonavir : inducteur du CYP3 diminue l'EE effets, discordants sur les progestatifs testés**
- **Cobicistat : inhibiteur du CYP3 diminue un peu l'EE et augmente les concentrations des progestatifs testés**

Interactions contraceptifs hormonaux/ARV : quel impact réel ?

- **Taux d'échec (grossesses) : peu d'études cliniques**
- **Effet anti-gonadotrope = inhibition de l'ovulation : peu étudié mais n'est pas le seul mécanisme d'efficacité contraceptive**
- **C'est le progestatif qui détermine l'efficacité contraceptive (EE associé pour tolérance)**
- **Marge thérapeutique : plus étroite avec progestatifs de 2^e vs 3^e génération, mais les 3G entraînent plus de thromboses artérielles**
- **Les progestatifs testés ne sont pas les mêmes que ceux qu'on utilise le plus couramment**

Quelles sont les recommandations ?

- Les RCP déconseillent l'utilisation de contraceptifs oraux chez les patientes traitées par certains IP/r ou INNTI
- Rapport Morlat 2013/2015 en cours d'actualisation
- ACOG novembre 2010 :
http://womenandhiv.org/sites/default/files/u1/pb117_0.pdf
- US Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- OMS 2017/RHR/17.04 : OK pour toutes associations contraception/ARV

Alors, que faire en pratique ?

Du modèle paternaliste, aux approches informative ou interprétative à l'alliance thérapeutique

LA MEILLEURE CONTRACEPTION, C'EST CELLE QUE L'ON CHOISIT.

Ces familles ont écrit les méthodes contraceptives qu'elles trouvent les plus adaptées. Vous pouvez lire ces lettres.



The infographic is divided into two main sections. The left section features a large, stylized speech bubble containing several handwritten-style phrases: 'J'AI ENVIÉ DE DISCRETION', 'J'AI UN NOUVEAU COPAIN', 'JE SUIS COUPLE', 'JE FUME', 'JE VIS DANS UN INSTANT'. The right section is titled 'IL EXISTE 13 MOYENS DE CONTRACEPTION' and displays 13 colorful icons representing different contraceptive methods: pill, condom, diaphragm, IUD, coil, implant, injection, patch, ring, and others.

<http://www.choisirsacontraception.fr>



A vertical grid of 14 small, square portrait photographs of diverse young people, including men and women of various ethnicities and ages, representing the target audience for the contraceptive information.

Tenir compte de : Efficacité, Effets indésirables, Facilité d'emploi, Coût, Vie sexuelle et affective

-> Change au cours de la vie

Contraception d'urgence : ***En cas d'inducteur du CYP450, que faire ?***

- **lévonorgestrel (Norlevo[°]) 1,5 mg : passer à 2 cp***
 - (95% efficacité si prise dans les 24h, 58% dans les 49h à 72h)
- **ulipristal (Ellaone[°]) 30 mg : passer à 2 cp ?**
 - 97% d'efficacité si prise dans les 5j
- **Choisir le DIU au cuivre ??**
 - Pose dans les 5 jours, taux d'échec 0.1%

* Rapport Morlat 2013-2015, EMEA 2016

***Mme S, 22 ans, VIH1 découverte il y a quelques mois. CD4 320, TDF/FTC/EFV
Souhaite une contraception efficace***

- **N'a jamais été enceinte, pas de compagnon actuel**
- **N'envisage pas d'avoir des rapports non-protégés**
- **Examen gynécologique normal, pas d'autre ATCD**
- **Que proposez vous ?**
 - A. Préservatifs seuls + contraception d'urgence en cas d'accident**
 - B. Pilule oestro-progestative**
 - C. DIU (stérilet)**
 - D. Progestatifs**
 - E. Implant**

Mme S, 22 ans, VIH1 découverte il y a quelques mois. CD4 320, TDF/FTC/EFV opte pour l'implant



Concernant son traitement ARV, que proposez vous ?

- **Maintien ?**
- **Changement ?**

Effets réels sur l'efficacité contraceptive ?

EFV et contraception hormonale

Implants : cohortes rétrospectives en Afrique :

- **Échecs : 5.8 /100 années-femmes avec efavirenz vs 2.2 avec nevirapine- and efavirenz-containing ART (RR 3.0, 95% CI 1.3-4.6).** *Patel RC, Lancet HIV 2015*
- **Échecs à 16.4 mois (médiane) : 15 sur 121 femmes sous efavirenz, vs 0 sous nevirapine.** *Pyra M, AIDS 2015*
- **Mais < au taux de grossesse sans contraceptif moderne chez les femmes ne souhaitant pas de grossesse : 40 per 100 années-femmes**

***Mme E, VIH1, CD4 520, TDF/FTC+ DRV/r
bien toléré, CV<20***

- 35 ans, vit seule avec ses 2 enfants
- Relations sexuelles épisodiques, préservatifs
- Souhaiterait une contraception orale
- Que proposez vous, que conseillez vous ?
 - A. pilule OP à EE 30 microg ?
 - B. DIU ?
 - C. implant progestatif ?
 - D. Changer de traitement antirétroviral ?

Rappel : pilules oestroprogestatives de 2^e génération

- **Lévonorgestrel (LNG) 150 µg / EE 30 µg** (*Minidril, Ludéal, Optidril*)
- **LNG 100 / EE 20** (*Leeloo, Lovavulo, Optilova*)
- **Biphasique LNG 150 / EE 30 puis 200 / 40** (*Adépal*)

Limites du modèle français fondé sur la pilule

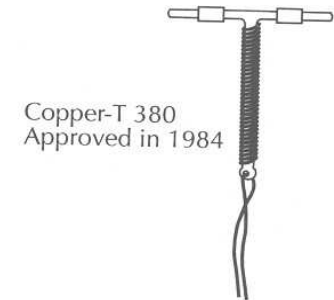
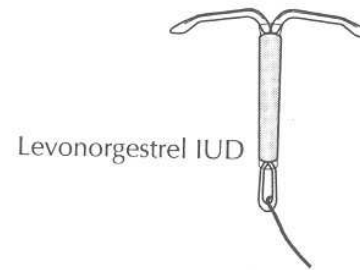
Etudes Cocon et Fecond :

- **38% d'informations erronées sur la contraception**
- **Observance : Une femme sur 3 oublie une pilule par mois**
- **Persistance : 50% d'arrêt à 6 mois**
- **Chez les 15-24 ans, près d'1/2 grossesse non prévues**
- **Parmi les grossesses non prévues 2/3 sous contraception**
- **200000 IVG par an : 23% des femmes qui ont une IVG prenaient la pilule**

Intérêt des dispositifs intra utérins (DIU)

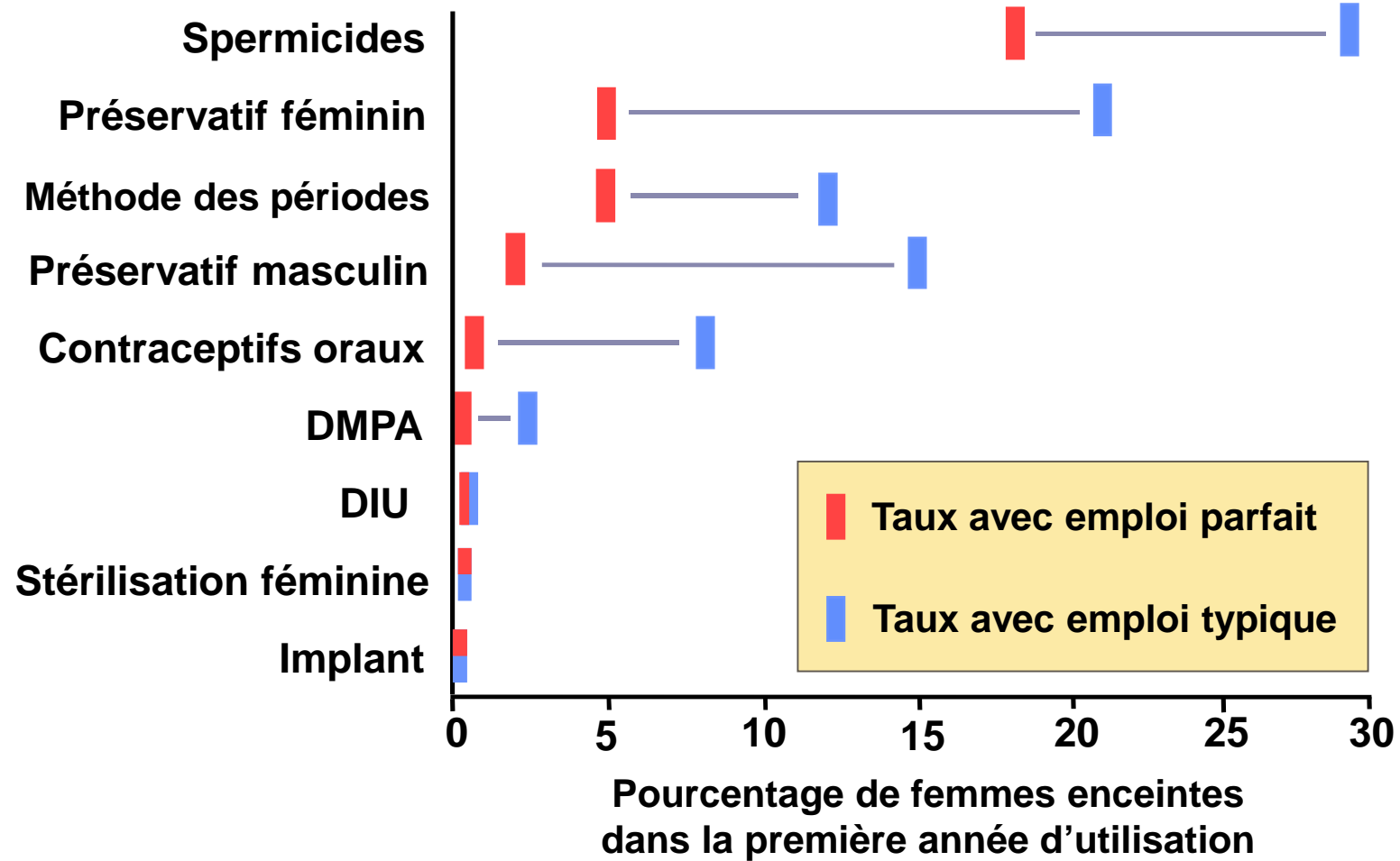
- **Intérêts :**

- Pas d'interaction médicamenteuse
- Pas de contre-indication aux AINS
- Pas d'hormones pour le DIU au cuivre
- Pas de contrainte de prise ni risque d'oubli, efficacité 5 ans, réversible au retrait
- Autorisé chez la nullipare



- **Pas d'augmentation des complications** chez les femmes VIH+ :
 - 493 VIH+ / 156 VIH- (*Sinei, Lancet 1998*)
 - 599 femmes VIH+ randomisées DIU vs pilule (*Stringer, AJOG 2007*)
- **Pas d'augmentation d'excrétion** vaginale du VIH (*Richardson AIDS 1999*)
- **CI identiques aux femmes sans VIH** : malformation utérine, valvulopathie, infection récente, CI relative : ATCD salpingite ou GEU
- **Effets indésirables:** GEU, ménorragie, salpingite, perforation à la pose

Effacité contraceptive : taux de grossesse par méthode



Source : Hatcher, OMS, 2007.

Résumé : contraception et VIH

Moyens contraceptifs	Commentaires
Préservatifs	Nécessite utilisation optimale Préservatif féminin : taux d'échec plus élevé
Pilules œstro-progestatives	Risques vasculaires ; interactions médicamenteuses
Progestatifs	Utilisables en cas de contre-indication aux œstrogènes Diminution de la concentration avec certains IP/r et EFV
Implant	Interaction : diminution d'efficacité avec efavirenz
Anneaux et patchs	Mêmes contre-indications et interactions que les œstroprogestatifs oraux
Stérilet	Intéressant pour éviter les complications métaboliques et les interactions médicamenteuses
Contraception définitive	Mêmes indications que sans infection VIH

Perspectives

- **Intérêt des nouveaux LARC (contraceptifs à longue action réversibles)**
- **Implants biodégradables, oestroprogestatifs**
- **Anneaux progestatifs**
- **Injectables à longue durée**

Conclusion : en pratique

- **Toutes les options contraceptives sont envisageables**
- **La PrEP n'a pas d'impact sur la contraception**
- **Interactions significatives hormones et EFV, rito, cobi**
- **Implant et CO : pas avec efavirenz, éviter avec IP/r, possibles avec les autres ARV sous réserve de données cliniques**
- **Nécessité d'essais et d'études prospectives bien menés**
- **On peut changer soit de contraception soit d'ARV**
- **Contraception d'urgence : double dose ou DIU**
- **Tenir compte des dimensions santé sexuelle, couple, désir d'enfant**

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH ACTUALISATION 2015 DU RAPPORT 2013

Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Désir d'enfant et grossesse- L Mandelbrot

Comité : A Berrébi, S Blanche, V Boyer, L Bujan, F
Dabis, P Faucher, A Faye, S Matheron, ML Partisani,
C Taéron, R Tubiana, C Rouzioux, J Warszawski

