



The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women
Minkoff H., Ahdieh L., Massad L.S., Anastos K., Watts D.H., Melnick S., Muderspach L., Burk R., Palefsky J.
AIDS, 2001, 15, 2157-2164

1 - Heard I, Schmitz V, Costagliola D, Orth G, Kazatchkine M
« Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy »
AIDS, 1998, 12, 1459-64

Effet de la trithérapie antirétrovirale sur les lésions du col

5

Isabelle Heard
service d'immunologie clinique,
Hôpital européen Georges Pompidou (Paris)

Deux études récentes apportent des résultats contradictoires sur l'effet de la trithérapie sur l'évolution des lésions cervicales. Même si ces données ne sont pas en faveur d'un risque accru de cancer invasif du col utérin chez les femmes séropositives, la surveillance gynécologique ne doit pas être relâchée.

L'efficacité de la trithérapie antirétrovirale sur la morbidité et sur la mortalité ainsi que sur les paramètres immunologiques et virologiques de la maladie VIH est maintenant bien démontrée. Par contre, l'efficacité de cette trithérapie antirétrovirale sur les cancers associés au VIH, et en particulier sur les lésions du col, reste peu documentée. Compte tenu de la prévalence élevée des néoplasies intra-épithéliales du col (NIC) chez les femmes séropositives, il est possible que l'allongement de la durée de vie favorisée par une trithérapie leur confère, à l'avenir, un risque plus élevé de développer un cancer cervical, du fait de l'exposition prolongée du col au papillomavirus humain (PVH). A l'inverse, on pourrait spéculer que la diminution de la charge virale du VIH et la restauration immune liées au traitement modifient l'évolution de la maladie du col. Une étude publiée en 1998 a montré une diminution significative de la prévalence des NIC malgré la persistance de l'infection à PVH chez 49 femmes sous traitement antirétroviral comportant un

inhibiteur de protéase, après une durée médiane de traitement de 5 mois¹. Deux études récentes concernant l'effet de la trithérapie sur l'évolution (régression ou aggravation) des lésions du col apportent des résultats contradictoires.

L'étude rapportée par Minkoff et coll. dans *AIDS* porte sur 1 779 femmes incluses dans la WIH Study (Women's Interagency HIV Study), dont 741 femmes ayant eu au moins une fois une infection du col à PVH oncogène. Les femmes étaient suivies tous les 6 mois. L'étude de la progression et de la régression des lésions reposait sur le diagnostic cytologique (résultat du frottis). Les taux de régression ont été établis sur la base de « paires de frottis » pour chaque femme, définis par un frottis index et le frottis suivant. L'objectif principal de l'étude était d'identifier si l'exposition à la trithérapie avait un impact à court terme (6 mois) sur la progression ou la régression cytologique. Indépendamment du traitement antirétroviral, la régression spontanée des lésions était plus fréquente chez les femmes n'ayant pas d'infection du col à PVH oncogène qu'en cas d'infection à PVH (48 % et 30 %, respectivement, $p < 0,001$) ; la progression était également plus rare chez les premières (12 % et 21 %, respectivement, $p < 0,001$). Les taux de régression et de progression cytologique des lésions étaient

6 significativement liés à la charge virale plasmatique du VIH; la régression était également liée au degré d'immunodépression; par contre, la progression était équivalente quel que soit le chiffre des CD4 (environ 20 %). Chez les femmes ayant une infection à PVH oncogène, après ajustement sur les CD4, le risque de régression sous trithérapie était de 1,4 (intervalle de confiance [IC] à 95 % 1,04-1,82). Le taux de régression des lésions de haut grade était supérieur à celui des lésions de bas grade (3,3 *versus* 1,0). La trithérapie avait également un effet bénéfique sur la progression puisque le risque de progression était de 0,68 (IC 0,52-0,88) chez les femmes traitées, contre 1,5 (IC 1,3-1,9) chez les femmes ne recevant pas de trithérapie. Arguant du fait que les femmes sous trithérapie ont 40 % de chances de plus d'avoir une régression spontanée de leurs lésions du col que les femmes non traitées, les auteurs concluent que la trithérapie pourrait permettre de réduire la surveillance gynécologique des femmes (colposcopie, biopsies et chirurgie du col) et insistent sur l'importance de l'accès à ce traitement s'il est indiqué.

▸ Une étude italienne portant sur l'infection à PVH et la progression des lésions du col vient d'être également publiée dans *JID* par Lillo et coll. Elle porte sur 163 femmes séropositives pour le VIH, dont 27 ne sont pas traitées, 62 et 74 sont en bi- et trithérapie respectivement. La méthodologie utilisée dans ce travail pour évaluer l'impact du traitement sur l'évolution des lésions est beaucoup plus confuse. Au premier examen, 43 femmes présentaient une lésion du col dépistée au frottis. Au cours d'un suivi médian de 15,4 mois, la persistance d'une infection à PVH oncogène a été observée avec la même fréquence, quel que soit le schéma thérapeutique. Le risque de persistance était plus faible en cas d'amélioration immunitaire pendant le suivi (odds ratio [OR] 0,92; IC à 95 % 0,83-1,03; $p = 0,01$). L'acquisition d'une infection à PVH oncogène était moins fréquente chez les femmes sous trithérapie. Une progression cytologique des lésions a été observée au cours du suivi chez 17 femmes. L'analyse des taux de progression en fonction des schémas thérapeutiques n'a pas montré de bénéfice de la tri-thérapie par rapport aux autres

régimes thérapeutiques (OR 2,01; IC à 95 % 0,44-9,2; $p = 0,36$). Les auteurs concluent que les traitements antirétroviraux ne modifient pas l'histoire naturelle de la maladie du col chez les femmes séropositives pour le VIH. Ils recommandent une surveillance gynécologique soutenue devant le risque d'émergence de lésions de haut grade et de cancers du col de l'utérus.

▸ S'il est certain que l'étude de Minkoff et coll. est beaucoup plus solide au plan méthodologique, la principale restriction qui doit être faite est qu'elle porte sur des résultats cytologiques sans confirmation histologique. Le taux de faux négatifs des frottis étant d'environ 20 %, que les femmes soient séropositives pour le VIH ou non, il est possible qu'une partie des régressions soient dues à l'insuffisance de la cytologie pour faire le diagnostic d'une lésion. L'étude de Lillo et coll. comporte de nombreux biais qui en limitent l'intérêt. Les effectifs sont trop faibles pour qu'une étude de la régression des lésions soit faite. Le traitement a été considéré comme une variable binaire (non/oui), alors qu'il aurait dû être considéré comme une variable dépendante du temps pour que son impact sur l'évolution des lésions soit mesurable.

Il a été rapporté que le cancer invasif du col utérin est plus fréquent et d'évolution plus rapide chez les femmes séropositives pour le VIH, et ce cancer a été inclus en 1993 par les CDC parmi les critères définissant le syndrome de l'immunodéficience acquise. Même si les données actuelles ne sont pas en faveur d'un risque accru de cancer invasif du col utérin chez les femmes séropositives pour le VIH, il n'est certainement pas prudent de relâcher la surveillance gynécologique chez ces dernières. En effet, la persistance de l'infection à PVH est le facteur de risque majeur de transformation maligne d'une NIC, et la durée du processus par étapes conduisant au cancer invasif est de 10 à 20 ans chez des femmes immunocompétentes. Il est possible que la restauration immunitaire associée à la trithérapie permette aux femmes de « contrôler » l'infection à PVH sans que celle-ci n'induisse de transformation maligne. Seule une surveillance attentive dans les années qui viennent permettra de le savoir.

- Isabelle Heard