

interrompre le traitement par interféron. En cas de maladie de Basedow, il faudra avoir recours aux anti-thyroïdiens de synthèse et, rarement, interrompre le traitement par interféron.

Second cas clinique

Le second contexte, sans doute plus rare, concerne les patients qui développent des dysthyroïdies liées au syndrome de restauration immunitaire. La littérature scientifique comporte plusieurs descriptions de cas de patients – notamment par Jean-Paul Viard et Michel Kazatchkine en 2000 – qui ont développé des maladies thyroïdiennes à distance de la restauration immunitaire.

Il s'agit ici de l'exemple d'un jeune homme de 24 ans, au stade SIDA avéré, avec un compte de CD4 effondré, aucun antécédent thyroïdien, des anticorps anti-thyroïdiens négatifs, donc pas de terrain prédisposé. Il est placé sous thérapie antirétrovirale qui a un effet favorable, au bout de deux mois, sur le compte de CD4, avec une diminution franche de la charge virale. Après 11 mois de traitement, on voit apparaître les anticorps anti-récepteurs de la TSH. À 14 mois, alors que l'on a très bien restauré le compte de CD4, il y a non seulement les anticorps positifs, mais surtout un tableau manifeste d'hyperthyroïdie. À la scintigraphie, une hyperfixation indique une maladie de Basedow que l'on traite par des anti-thyroïdiens de synthèse.

Dans ce contexte, la dysthyroïdie se produit après la restauration immunitaire et une thérapie antirétrovirale intensive. Elle semble survenir chez des gens non prédisposés, avec des anticorps négatifs au départ. Ce qui suggère que la restauration immunitaire se fait de manière inadaptée : les patients développent des lymphocytes qui ont une mauvaise tolérance vis-à-vis des protéines du soi, en particulier des protéines de la thyroïde, sans que l'on sache bien pourquoi. En pratique, 12 à 24 mois après cette bonne restauration immunitaire, il faut donc penser à établir un diagnostic de dysthyroïdie.

Conclusion

Actuellement, dans le cadre de l'infection par le VIH, les dysfonctionnements thyroïdiens sont observés essentiellement dans deux contextes :

- le traitement par interféron d'une co-infection par VHC : une exploration de la fonction thyroïdienne (dosage de la TSH tous les 2 à 3 mois) est donc nécessaire avant et pendant un traitement par interféron, afin de détecter le plus précocément possible un éventuel déséquilibre (hypo- ou hyperthyroïdie) ;
- après restauration immunitaire sous HAART : les dysthyroïdies (hypo- ou hyperthyroïdie) surviennent dans ce contexte à retardement par rapport à ce phénomène. Il convient d'exercer une vigilance sur la fonction thyroïdienne à distance de la restauration immunitaire pour dépister au plus tôt une dysthyroïdie. □

Troubles hormonaux féminins : la ménopause

Isabelle Heard, Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris)

Plus de 10 % des femmes infectées par le VIH en France seraient concernées par la ménopause. Quelle est l'influence du VIH sur la survenue de cet événement ? L'âge de la ménopause est-il avancé chez les femmes atteintes par le VIH ? Celles-ci ont-elles intérêt à avoir recours aux traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ? A l'heure où de grandes études alertent sur les risques liés à ces traitements, ces questions sont plus que jamais d'actualité.

Ménopause

La ménopause associe le fait de ne pas avoir eu de règles pendant au moins un an à une fragilisation des muqueuses génitales. Ces phénomènes sont dus à l'arrêt de fabrication d'oestradiol par l'ovaire. Pour la même raison, les hormones hypophysaires, la FSH et la LH, augmentent et c'est l'association de ces modifications hormonales, des signes cliniques et de l'absence de règles qui définit la ménopause. Elle survient entre 50 et 55 ans dans la population générale.

Trois questions

- Première question : beaucoup de femmes séropositives au VIH sont-elles concernées par la ménopause ?

- Deuxième question : le fait d'être séropositive au VIH modifie-t-il l'âge de survenue de la ménopause, qui interviendrait plus tôt, ou plus tard ?

- Troisième question : comment peut-on traiter les troubles de la ménopause chez les femmes séropositives ?

Y a-t-il beaucoup de femmes séropositives au VIH qui sont ménopausées en France ? En considérant les femmes séropositives ayant plus de 50-55 ans, en réunissant des chiffres issus du DMI2 (cette base comptait 8 % de femmes de plus de 55 ans en 2003), des données de l'Institut de Veille sanitaire (8 % des nouveaux diagnostics de séropositivité au 31 mars 2004 concernaient des femmes de plus de 50 ans), et de l'enquête ANRS Vespa (en 2003, sur un échantillon représentatif de patients vivant avec le VIH, on comptait 9 % de femmes de plus de 55 ans), on peut dire qu'il y a

au moins 10 % de femmes séropositives aujourd'hui concernées par la ménopause.

Le fait d'être séropositive au VIH modifie-t-il l'âge de la ménopause ? Au départ, c'était une rumeur qui circulait parmi les femmes séropositives. En réalité, la littérature scientifique est très pauvre à ce sujet : il n'y a que deux articles. Le premier est de Rebecca Clark, qui a réalisé un travail sur 101 femmes de plus de 40 ans enrôlées dans différents essais américains. Dans cette étude, la ménopause était définie par un autoquestionnaire, ou par un dosage hormonal (la FSH devait être à plus de 35), ou par une « présupposition de ménopause », si la femme avait plus de 55 ans. Sur les 101 femmes, seules 26 étaient ménopausées selon ces critères. Ces 26 femmes pensaient être ménopausées environ depuis l'âge de 47 ans. Voilà l'origine de la notion d'une ménopause qui serait plus précoce chez les femmes séropositives. Dans l'étude de Rebecca Clark, 18 % des femmes ménopausées n'avaient plus d'utérus, donc plus de règles, et 5 % n'avaient plus d'ovaires, donc étaient ménopausées de fait. Rebecca Clark, consciente que ce travail n'était pas très bon, a réalisé une autre étude à partir de 761 femmes recrutées dans différents ACTG (Aids Clinical Trials Group). L'objectif était à la fois de savoir si les femmes séropositives avaient une ménopause précoce et des troubles de l'ovulation. Parmi ces 761 femmes, d'âge moyen 35 ans, seules 52 permettaient de répondre à l'une ou l'autre de ces questions. 16 des 33 femmes pour lesquelles un dosage de progestérone avait été réalisé n'ovulaient pas. Sur 24 femmes chez qui l'on a dosé la FSH, 2 avaient effectivement un taux élevé. Agées l'une de 25 ans, l'autre de 42 ans, elles avaient des CD4 bas, à 260 et 16 respectivement, et étaient toutes deux toxicomanes. C'est à partir de ces études qu'il a été dit que la ménopause était plus précoce chez les femmes séropositives...

Citons également deux résumés de la Conférence internationale sur le SIDA de Barcelone en 2003 :

- la présentation de Fantry et al. montre que, sur 120 femmes, 25 % étaient ménopausées depuis l'âge médian de 50 ans, sur le seul critère d'absence de règles ;

- la seconde présentation (Maxwell et al.) porte sur 53 femmes à qui l'on avait demandé si elles étaient ménopausées. 14 seulement avaient répondu oui. Elles avaient évalué l'âge de leur entrée en ménopause en moyenne à 55 ans.

L'impression, ici, est que l'âge de la ménopause est plutôt plus tardive dans ces deux séries de femmes, mais il n'y a pas de quoi fonder des conclusions.

Étude prospective

Nous nous occupons depuis 12 ans d'une étude prospective de femmes séropositives. Ce travail est mené à l'Hôpital Européen Georges Pompidou et à l'Hôpital Cochin et concerne plus particulièrement les lésions précancéreuses du col de l'utérus. Comme nous suivons ces femmes depuis 12 ans, nous leur posons un certain nombre de questions concernant la qualité de leur ovulation. Depuis 2002, parce que nous avons l'impression que la ménopause devenait un problème, cette dernière a été renseignée à chaque

consultation en définissant la ménopause comme l'absence de règles depuis plus d'un an, associée à des signes cliniques (sans qu'il y ait systématiquement de dosages hormonaux). 41 femmes de cette étude ont été considérées comme ménopausées. Elles étaient pour plus de la moitié nées en France, la plupart ayant été contaminées par voie sexuelle. Plus de la moitié n'avaient pas de partenaire sexuel au moment où elles ont été pour la première fois considérées comme ménopausées. L'âge moyen de ces femmes au moment de la ménopause était de 51 ans, ce qui est strictement équivalent à la population générale. Elles connaissaient leur séropositivité en médiane depuis 10 ans, avaient un bon niveau de CD4, une charge virale indétectable et la plupart d'entre elles étaient sous HAART au moment de l'entrée en ménopause.

Le fait d'être ménopausée est-il un problème et faut-il traiter cette ménopause ? On sait que les femmes sont protégées du risque cardiovasculaire avant la ménopause : elles font moins d'infarctus que les hommes. A la ménopause, les femmes rejoignent les hommes en termes de risque cardiovasculaire et, d'autre part, le risque d'ostéoporose, d'ostéopénie, devient important si on ne les traite pas. C'est le cas dans la population générale, et c'est un risque connu depuis toujours. On sait aussi que les femmes séropositives au VIH ont une augmentation très importante du risque cardiovasculaire et elles ont beaucoup plus d'ostéoporose et d'ostéopénie que les autres. Il y a donc là deux facteurs de risque très importants. Faut-il dans ce cas prescrire aux femmes séropositives le traitement hormonal substitutif qu'on a aujourd'hui à notre disposition ? On pensait, jusqu'à il y a 4 à 5 ans, qu'en donnant un traitement hormonal à la ménopause, on préviendrait le risque cardiovasculaire, et que les femmes ne feraient pas d'infarctus ni d'hémiplégie. On pensait aussi être extrêmement efficace en termes de prévention de l'ostéoporose, de l'ostéopénie et du cancer du sein. Vous savez tous, comme moi, à partir d'études portant sur des effectifs colossaux, que le traitement hormonal substitutif n'est pas bénéfique pour la femme... L'étude anglaise porte sur plus d'un million de femmes, l'étude française sur plus de 30 000 femmes, les études américaines sur plus de 5 000 femmes. Voyons ce qu'il en est en particulier du risque cardiovasculaire et de la prévention du risque de l'ostéoporose et de l'ostéopénie.

Risque cardiovasculaire

Il a été clairement démontré que lorsque vous donnez à une femme un traitement classique substitutif de la ménopause (THS), avec des estrogènes et de la progestérone, en prévention primaire, vous augmentez de façon significative son risque coronarien et ce, d'autant plus qu'elle a un LDL cholestérol élevé. Si vous donnez à une femme qui a déjà des risques coronariens des oestro-progestatifs en prévention secondaire, vous augmentez de façon extrêmement importante son risque cardiovasculaire la première année. Contrairement à ce qu'on pensait auparavant, il n'y a pas d'effet protecteur du traitement hormonal substitutif sur

le risque coronarien, mais au contraire, il semble qu'il y ait une augmentation du risque coronarien chez les femmes sans antécédent et un sur-risque chez les femmes qui ont des antécédents. A priori, le THS n'est pas une bonne indication pour les femmes séropositives.

Quant au risque d'accident vasculaire cérébral, c'est exactement la même chose : les oestro-progestatifs majorent significativement le risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes sans antécédent et ceci, que vous leur donniez des œstrogènes avec de la progestérone ou des œstrogènes seuls. Même chose pour la maladie veineuse thrombo-embolique : il y a une augmentation suffisamment significative (trois fois plus de risques de maladie thrombo-embolique) dès que vous mettez ces femmes sous traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Ostéoporose, ostéopénie

Le traitement hormonal est-il bénéfique pour prévenir l'ostéoporose ou l'ostéopénie ? En prévention primaire, il y a effectivement un effet protecteur du THS sur l'ensemble des fractures liées à l'ostéoporose. En revanche, entre 50 et 60 ans, on a pu montrer un effet bénéfique uniquement sur le tassement vertébral. Et les biphosphonates et autres molécules dont on dispose n'ont aucun effet sur la prévention primaire de l'ostéoporose et de l'ostéopénie. En termes de prévention secondaire dans l'ostéoporose avérée (l'ostéoporose est significativement plus importante chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives), aucune étude n'a montré un bénéfice du THS.

Cancer du sein

On sait très peu de choses sur le lien entre cancer du sein et séropositivité. Aucune étude dans la littérature n'évalue de façon précise l'existence d'un sur-risque chez les femmes infectées par le VIH. Quelques études ont même montré un effet protecteur du VIH, qu'on explique aujourd'hui par un meilleur suivi médical, des mammographies régulières et un dépistage précoce... Pour le reste, il y a peu de données : pas d'augmentation des cancers et quelques cas documentés de cancers du sein rapidement évolutifs. Les études sur le THS montrent que le risque de cancer du sein est plus ou moins augmenté en fonction de la nature des molécules administrées. Avec un traitement associant des œstrogènes et de la progestérone, le risque est augmenté significativement, entre 1,3 et 2. Les résultats sont discordants avec le traitement par œstrogènes seuls. Et l'étude française n'a pas mis en évidence d'augmentation des risques de cancer du sein avec des œstrogènes transcutanés et la progestérone micronisée. Par ailleurs, le risque de cancer du sein est certainement encore augmenté au-delà de 5 ans de prise de THS classique.

Conclusion

- Il est important de prendre en compte la ménopause chez les femmes séropositives au VIH. Au moins une femme

séropositive sur dix est ménopausée. C'est un effectif important, il faut considérer et prendre en charge les problèmes qui y sont liés .

- La séropositivité ne semble pas rendre la survenue de la ménopause plus précoce, contrairement à ce qui avait été décrit de façon un peu confuse .

- Le problème est la balance bénéfico-risque du traitement hormonal substitutif de la ménopause. Il doit être étudié au cas par cas, avec chaque femme en consultation. Apparemment, la séropositivité et les traitements (contre le VIH et de la ménopause) majorent le risque cardiovasculaire. Par ailleurs, aucune étude ne montre le bénéfice du THS dans l'ostéoporose avérée.

Il reste tout un travail à faire pour informer les médecins et les femmes. Un certain nombre de femmes vont chez le gynécologue et ne disent pas qu'elles sont séropositives, parce qu'elles n'ont pas envie d'en parler. Beaucoup de gynécologues prescrivent un THS, en ignorant le statut virologique et le dosage de cholestérol des femmes. Il faut absolument que les femmes soient conscientes des effets négatifs liés à un traitement de la ménopause inapproprié. Il me paraît indispensable de former les collègues, ainsi que de mettre en place des études pour mieux évaluer les risques liés à la ménopause. □

