



Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

Lisez Transcriptases n°1 à 137 sur
www.pistes.fr/transcriptases
A partir du n°138, rendez-vous sur
vih.org

n°130 - Décembre 06

VIH – hormones

ARV et hormones chez les trans'

Nicolas Hacher

Service d'endocrinologie, Clinique Internationale du parc Monceau (Paris)

"Hormonal contraceptive use and the effectiveness of highly active antiretroviral therapy" Chu JH et al. American Journal of Epidemiology, 2005, 161(9)	"Endocrine Treatment of transsexual people : a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects" Moore E et al. Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2003, 88(8), 3467-3473	"Endocrine intervention for transsexuals" Levy A et al. Clinical endocrinology, 2003, 59, 409- 418	"The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions" Winston A et al. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2005, 56, 1-5	"Induction of insulin resistance by androgens and estrogens" Polderman KH et al. Journal of Clinical Endocrinology and metabolism, 1994, 79(1)	"Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects" Elbers JM et al. Clinical Endocrinology, 2003, 58, 562- 571
--	--	--	---	---	---

Alors que, comme rapporté dans notre numéro spécial consacré à la Conférence internationale de Toronto, la reconnaissance des problèmes posés par le VIH chez les transsexuels commence à progresser, la question des interactions entre traitements hormonaux et antirétroviraux demeure encore trop mal connue.

Le transsexualisme se caractérise par le sentiment prégnant et irréversible d'appartenance au sexe opposé, avec souffrance et demande de soins, pouvant aller jusqu'à la réassignation chirurgicale. Il n'existe pas de consensus absolu dans la prise en charge, mais on dispose de recommandations, notamment les "Standards Of Care For Gender Identity Disorders" de la Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association (version 6, février 2001).

Les interactions entre les ARV et les pilules oestro-progestatives, qui sont des substrats du cytochrome P450 CYP3A4, sont actuellement bien connues, avec les risques de sur-dosage ou de sous-dosage des taux hormonaux, selon les inhibitions ou les inductions enzymatiques. En revanche, il y a peu de données sur ces interactions avec les divers traitements hormonaux prescrits aux patients transsexuels et séropositifs, que ce soit les oestrogènes, les anti-androgènes et les androgènes. Pourtant, la question mérite d'être posée, dans la mesure où cette population présente souvent une polypathologie avec interférences médicamenteuses multidirectionnelles. Il faut ajouter au risque de modification des taux hormonaux et à leurs conséquences cliniques, les perturbations métaboliques glucidolipidiques qui s'additionnent à ceux des antiviraux, le risque thromboembolique, et la toxicité hépatique. Sans compter que tous ces risques sont majorés par une automédication fréquente, faisant appel à des produits et doses inadaptés.

Traitements hormonaux

Avant l'intervention de réassignation chirurgicale, l'objectif des traitements hormonaux est d'entamer la transformation par la mise en conformité de l'habitus avec le sexe psychologique. Après une possible intervention, outre la poursuite de cette transformation, ces hormones sont nécessaires à la préservation du capital osseux et à la prévention cardiovasculaire.

Transsexualisme homme>femme

Les anti-androgènes prescrits dans le cadre d'un transsexualisme homme>femme sont de 4 types : non-stéroïdiens, stéroïdiens, inhibiteurs de la 5 alpha réductase, et agonistes GnRH (castration chimique).

Le produit le plus utilisé en France est l'acétate de cyprotérone (CPA), à la dose de 50 mg/j. Il a trois propriétés : anti-androgène, anti-gonadotrope, et progestatif de synthèse. Il entraîne une inhibition de la liaison de la 5 alpha DHT à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles. C'est un dérivé de la 17 hydroxyprogestérone.

Alternative à la cyprotérone, la spironolactone 100 à 200 mg/j est un anti-minéralo corticoïdes ayant des effets anti-androgènes. Seules la cyprotérone et la spironolactone sont utilisées en France dans le traitement du transsexualisme homme>femme, en pré-opératoire. On notera en outre que, parmi les non stéroïdiens, l'anandron, le flutamide et le casodex sont utilisés, dans certaines conditions, dans le cancer de la prostate, que le finastéride est prescrit dans l'hypertrophie prostatique, et enfin que les agonistes LHRH ou GnRH sont indiqués dans certaines pubertés précoces, le cancer de la prostate ainsi que les protocoles de PMA.

Parmi les oestrogènes, l'éthinyl-estradiol (EE) est surtout utilisé dans de nombreux pays étrangers à des doses allant de 50 à 100 mcg/j par voie orale. La tendance actuelle est à la prescription de l'oestradiol 17 beta, que ce soit par voie orale 1 à 2 mg/j, par patch hebdomadaire ou bi-hebdomadaire, et par gel délivrant 0,5 à 0,75 mg/pression, 1 à 3 pressions par jour.

Après réassignation chirurgicale, les oestrogènes sont maintenus, et la cyprotérone peut être remplacée par la progestérone naturelle, réalisant ainsi l'équivalent du THS.

Transsexualisme femme>homme

Dans le cadre d'un transsexualisme femme> homme, les produits utilisés sont :

Androtardyl® (ampoule IM à 250 mg toutes les 2 ou 3 ou 4 semaines) ; Nebido® (undecanoate de testostérone 1000 mg/4 mL, ampoule IM tous les 3 mois) ; Androgel® (50 mg sachet gel, une dose percutanée par jour) ; Andractim® (dihydrotestostérone, une mesure percutanée par jour) ; Pantestone® (capsule à 40 mg de testostérone undecanoate, 2 à 4 capsules/jour).

Dans certains cas, en pré-opératoire, un progestatif de synthèse y est ajouté pour l'aménorrhée. Seule la testostérone est poursuivie en post-opératoire.

Interaction avec les antirétroviraux : induction-inhibition du cytochrome P450

Les effets, précédemment décrits pour les modifications des taux d'EE de la pilule contraceptive, ne sont pas extrapolables comme tels pour les produits utilisés pour les transsexuels, pour lesquels il y a peu de données concernant l'interaction entre hormones et ARV (oestrogènes naturels, cyprotérone, testostérone). En tout état de cause, ces traitements peuvent subir les mêmes fluctuations hormonales que l'EE. L'initiation du traitement doit être prudente, surtout s'il s'agit d'ARV inhibiteurs du cytochrome P450, en faisant appel à des doses faibles d'oestrogènes naturels par voie percutanée et de CPA pour les transsexuels homme> femme, et de testostérone pour les transsexuels femme>homme. En pratique, il est indispensable de faire un monitoring par des dosages de l'oestradiol plasmatique, en ayant pour objectif un taux égal ou supérieur à 60 pg/mL (taux minimum pour limiter la perte osseuse et assurer la protection cardiovasculaire), tout en permettant une féminisation adéquate. Le CPA à 50 mg/j ne pose pas de problème à ce dosage, pas plus que la testostérone aux doses habituelles, quel qu'en soit le mode d'administration.

La complexité de ce type d'interactions est proportionnelle au nombre des molécules en cause, notamment celles ayant ces effets d'induction ou inhibition du cytochrome P450 : IPP, rifampicine et rifabutine, ketoconazole, anticomitiaux, méthadone, griseofuline, glitazone, hypericum perforatum, statines. Pour celles-ci, des précautions particulières doivent être prises, notamment la lovastatine et la simvastatine, qu'il ne faut pas associer aux inhibiteurs de protéase, en particulier le ritonavir, sous peine d'une augmentation de 3000% de leurs taux circulants, et de 343% pour l'atorvastatine, avec risque de rhabdomyolyse. Notons le cas particulier d'un aspect positif de l'effet inhibiteur enzymatique du ritonavir qui sert de potentialisateur (boosting) de l'inhibiteur de protéase qui lui est associé, pour lutter contre la résistance virale.

Anomalies glucidiques

La prise en compte des effets métaboliques est importante à court et long terme : pancréatites aiguës, accidents thromboemboliques et coronaropathies. Parmi ces troubles, on évoquera en premier lieu les anomalies glucidiques.

Près de 50% des patients traités avec une antiprotéase (IP) présentent un spectre de troubles glucidiques allant de l'hyperinsulinisme - insulino-résistance, au diabète insulino-requérant, avec ou sans syndrome métabolique. On sait que les IP, en particulier l'indinavir, ont une action directe inhibitrice sur les transporteurs du glucose GLUT4, associée à un effet sur le tissu adipeux. Gooren et al.¹ ont étudié les effets de l'EE chez l'homme et de la testostérone chez la femme, par le test du clamp hyperinsulinique - euglycémique, avant et 4 mois après hormonothérapie. L'étude a porté sur 13 transsexuels femme>homme traités par esters de testostérone (250 mg/2 semaines), et sur 18 transsexuels homme>femme traités soit par EE seul (0,1 mg/j *per os*) soit par association avec CPA (100 mg/j, *per os*). Il en ressortait une insulino-résistance induite par ces traitements. Celle-ci va se surajouter aux effets des IP. Dans cette étude les hommes biologiques traités par EE avaient une diminution de l'insulino-sensibilité malgré la réduction du taux de testostérone. Dans la mesure où les injections de testostérone entraînaient une insulino-résistance chez les femmes, on aurait pu s'attendre à une augmentation de l'insulino-sensibilité lorsque les taux de testostérone étaient nettement diminués. On peut émettre deux hypothèses pour expliquer ce paradoxe apparent : on peut d'abord invoquer le fait que les effets de réduction des taux de testostérone sur l'insulino-sensibilité étaient moindres que les effets des taux élevés des oestrogènes. Ou bien, deuxième hypothèse, on peut supposer qu'il existe une différence des effets de la testostérone suivant le sexe, et que celle-ci induit une insulino-résistance uniquement chez les femmes. Tout cela montre à quel point il est difficile d'extrapoler à la population transsexuelle les connaissances pharmacologiques des traitements hormonaux iso-sexuels. Il y a bien là une singularité dans les traitements "croisés". Il n'en reste pas moins que, contrairement à l'EE, l'oestradiol 17 bêta a des effets inverses, aux doses physiologiques : diminution de la glycémie à jeun, réduction de l'HbA1C, et réduction de survenue du diabète, quelque soit le mode d'administration, *per os* ou percutané. Le CPA par contre, dérivé de la 17 hydroxyprogestérone, est un facteur d'insulino-résistance, mais

celle-ci peut être compensée par les oestrogènes naturels qui lui sont associés.

Ces troubles du métabolisme glucidique doivent être pris en charge selon les recommandations actuelles de la diabétologie, avec objectif d'HbA1C < à 6,5 %, et traitement des autres facteurs de risques cardiovasculaires. Ils impliquent une escalade thérapeutique comportant toujours des conseils hygiéno-diététiques, associés si besoin aux antidiabétiques oraux, et à l'insulinothérapie. Parmi les antidiabétiques oraux et leur éventuelle association, il convient de souligner l'intérêt supplémentaire des glitazones (rosiglitazone, et pioglitazone) dans les lipoatrophies liées au VIH, par le biais d'une augmentation de la lipogenèse sous cutanée aux détriments de la graisse viscérale.

Anomalies lipidiques

Elles sont dominées par les hypertriglycéridémies (35% des cas) et les hypercholestérolémies (25% des cas). C'est surtout le ritonavir qui possède les effets les plus marqués (augmentation de la production hépatiques des VLDL et diminutions de leur clearance par la LPL) sur les triglycérides. Là aussi, il y a cumul éventuel avec les traitements hormonaux "croisés" des transsexuels. Aux hyperlipidémies mixtes des ARV, avec hypertriglycéridémies prédominantes, se surajoutent les effets éventuels des hormonothérapies "croisées" spécifiques des transsexuels, dont les effets sont d'autant plus marqués qu'il s'agit d'EE *per os*, à la dose de 50 à 100 mcg/j comme en témoigne l'étude de Gooren et al. de 2003². Ce travail a porté sur 20 transsexuels homme>femme et 17 transsexuels femme>homme traités respectivement par CPA 100 mg + EE 100 mcg pour les premiers, et testostérone 250 mg IM/2 semaines pour les seconds. L'association CPA 100 mg + EE 100 mcg, si elle a permis une augmentation de l'HDL et une diminution du LDL, ce qui est bénéfique, a néanmoins augmenté les triglycérides, la pression artérielle, la graisse viscérale et sous-cutanée, et diminué la taille des particules LDL, ainsi que l'insulino-sensibilité : tout cela étant défavorable sur le plan cardiovasculaire. La testostérone, quant à elle, a diminué le HDL en même temps que la taille des particules LDL, et augmenté les triglycérides et l'activité de la lipase hépatique. Il y a eu par ailleurs une répartition androïde de la graisse au bénéfice du tissu adipeux viscéral. La TA, le cholestérol total et le LDL, l'activité lipoprotéine lipase ainsi que l'insulino-sensibilité étaient pratiquement non modifiés. Ces résultats doivent inciter à faire appel, chaque fois que c'est possible, aux oestrogènes naturels, par voie percutanée, aux mêmes doses que celles utilisées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause, surtout chez les patients sous IP. Ainsi qu'il a été indiqué plus haut, le dosage de l'oestradiol plasmatique est nécessaire avec pour objectif un taux allant de 60 à 70 pg/mL. Les oestrogènes naturels entraînent une diminution du CT, du LDL et de la Lp(a), ainsi que l'augmentation du HDL. Par contre, cette augmentation du HDL est plus importante par la voie orale que par la voie percutanée. Enfin, il existe une légère augmentation des triglycérides lors de la voie orale, mais pas par la voie percutanée.

Thromboses veineuses et accidents thromboemboliques

Les accidents thromboemboliques mettent en jeu le pronostic vital, et leur prévention est d'importance capitale. Leur incidence chez les transsexuels homme>femme traités par EE oral est significativement plus importante qu'avec l'estradiol 17 bêta percutané, associé ou non au CPA. L'étude de Gooren et al. (2003)³ a montré que cette différence était due à l'effet spécifique de l'EE sur les facteurs d'hémostase. Le CPA seul, l'association estradiol percutané + CPA, ou estradiol oral + CPA, avaient peu d'effet sur les facteurs de l'hémostase, alors que l'EE entraînait une importante augmentation de la résistance à la protéine C activée ($p < 0,001$), une légère augmentation de la protéine C ($p = 0,012$) et une diminution significative de la protéine S libre et totale de 30%. Cette différence entre les effets de l'EE oral et de l'estradiol 17 bêta oral est la preuve qu'il s'agit d'une différence moléculaire plutôt que la conséquence d'un premier passage hépatique. Cela explique pourquoi les transsexuels homme>femme traités par EE oral sont à plus haut risque d'accidents thromboemboliques que ceux traités par estradiol percutané.

La testostérone prescrite aux transsexuels femme>homme montre au contraire un effet anti-

thrombotique.

Conclusion

La prise en charge des divers troubles métaboliques en rapport avec les traitements antirétroviraux et l'infection à VIH a été largement développée dans des publications antérieures et ne sera pas détaillée ici.

La spécificité de la prise en charge de ces patients traités par ARV, réside dans l'hormonothérapie "croisée" qui les caractérise, qui peut faire l'objet d'interactions multidirectionnelles et d'effets secondaires. La prudence s'impose avec les IP inhibiteurs du cytochrome 450 (efavirenz-indinavir) avec les risques d'augmentation des taux hormonaux. Il est clair que la préférence doit aller à l'estradiol 17bêta par voie percutanée, et que l'EE ne doit plus être employé pour cette population à risque cardiovasculaire. Pour les diabétiques, les glitazones méritent des études évaluant leur intérêt éventuel dans les lipoatrophies. Les hypertriglycémidémies insuffisamment contrôlées par les fibrates pourraient bénéficier de l'adjonction de l'acide nicotinique (Niaspan[®]) actif à la fois pour réduire les VLDL et le LDL, et augmenter le HDL. Par ailleurs, de nombreux protocoles avec remplacements des IP par des inhibiteurs de la transcriptase inverse, nucléosidiques (INTI) ou non (INNTI), semblent prometteurs. L'objectif pour ces patients, outre la féminisation ou la masculinisation, est le maintien de l'efficacité antivirale, ainsi que la prévention à court terme des accidents thromboemboliques, et, à long terme, des risques cardiovasculaires.

1 - Kees H et al.

"Induction of insulin resistance by androgens and estrogens"

Journal of Clinical Endocrinology and metabolism, 1994, 79(1), 265-71

2 - Jolanda MH et al.

"Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects"

Clinical Endocrinology, 2003, 58(5), 562-71

3 - Toorians AF, et al

"Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people"

Journal of Clinical Endocrinology and metabolism, 2003, 88(12), 5723-9