

Femmes et SIDA

Etat des lieux-problèmes-enjeux

1. Premier enjeu : Education à la santé.

La problématique "Femmes et SIDA" touche directement le problème beaucoup plus large de l'éducation des femmes à leur santé et à la santé en général. Ce n'est que par l'acquisition de comportements préventifs durables et individualisés (et pas seulement dans le domaine de la sexualité) que les femmes pourront lutter efficacement contre l'épidémie VIH, qui les concerne de plus en plus directement.

Deux aspects : femmes - de plus en plus touchées par l'épidémie

MAIS femmes - capacité de réaction car acteur essentiel de santé (même si elles ne doivent pas ou plus être les seuls acteurs de la santé de la famille).

A- FEMMES EN PREMIÈRE LIGNE

a/ Le SIDA concerne de plus en plus les femmes

Selon les derniers chiffres du **Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire** (16 Septembre 1997), 8163 cas cumulés de SIDA ont été diagnostiqués chez les femmes entre 1978 et le 30 Juin 1997, ce qui représente 17,7% de l'ensemble des cas cumulés de SIDA depuis 1978.

Du 1er Juillet 1995 au 30 Juin 1996, 978 cas de SIDA chez les femmes ont été diagnostiqués, soit 20,8% de l'ensemble des cas de SIDA cumulés diagnostiqués durant cette période.

Du 1er Juillet 1996 au 30 Juin 1997, 414 cas de SIDA cumulés ont été diagnostiqués chez les femmes, soit 19,85% de l'ensemble des cas cumulés diagnostiqués durant cette période.

On constate donc que la part des femmes dans les nouveaux cas diagnostiqués a augmenté de façon notable dans la période récente. Alors que les femmes représentaient 16 à 17% des cas diagnostiqués chaque année au début de la décennie 90, elles représentent aux alentours de 20% des cas diagnostiqués en 94, 95 et 96.

Selon le RNSP (situation du SIDA en France au 31 Décembre 1996 - Donnée par région), parmi les femmes diagnostiquées en 1996, 61% ont été contaminées par voie hétérosexuelle alors que

parmi les femmes diagnostiquées en 1990, seulement 37% avaient été contaminées par cette voie là, et 41% par utilisation de drogues intra-veineuse.

L'évolution du ratio homme/femme (Cf. "La santé des femmes", sous la direction de M-J Saurel-Cubizolles et Béatrice Blondel, 1996, Flammarion) qui n'a cessé de diminuer depuis 87 fait état de cette part croissante des femmes dans la population ayant le SIDA :

Année	1987	1991	1994
sexe ratio homme/femme	6.2	5	4

Au total, les femmes représentent, au 31 décembre 1996, 44% des cas de SIDA contaminés par voie hétérosexuelle, ce qui en fait une cible non négligeable dans les démarches de prévention envers la population hétérosexuelle.

La moyenne d'âge lors du diagnostic est un peu moins élevée que chez les hommes puisqu'elle s'élève à 35 ans contre 37 ans pour les hommes. La part des femmes séropositives est difficile à évaluer. On l'estime généralement entre 20 et 30000 cas, soit 15 à 20% de l'ensemble des séropositifs.¹

Il est donc incontestable que la population féminine est de plus en plus concernée par l'épidémie et le sera vraisemblablement encore davantage si rien n'est fait.

b/ Des aspects biologiques, physiologiques et médicaux expliquent cette situation...²

Vulnérabilités biologiques : les femmes ont 8 fois plus de risques que les hommes de se faire contaminer par le virus lors d'un rapport hétérosexuel, selon une étude menée sur 400 sérodiscordants de 1985 à 1995 et parue récemment dans l'"American Journal of Epidemiology". Les études qui avaient précédé celle-ci faisaient état jusqu'alors d'un risque deux à quatre fois supérieur³.

¹ Panorama du médecin, 6 mars 1997.

² Isabel Yordi, "Les femmes et le sida : une menace grandissante", in Entre Nous, la revue européenne de la planification familiale, N° 32, Mai 1996.

³ D. Clementon *et al.*, "Incidence of HIV transmission within HIV-1 discordant heterosexual partnerships in Nairobi, Kenya", Sixième Conférence internationale sur le SIDA, San Francisco, 1990 Abstract N° 3187.

Voir aussi Wykoff *et al.*, "Contact tracing to identify HIV infection in a rural USA community",

Plusieurs facteurs expliquent cette inégalité :

- La concentration de VIH dans le sperme est bien plus importante que dans le fluide vaginal

;

- lors du rapport sexuel, les femmes ont une plus grande surface de muqueuse exposée, et elles restent au contact du sperme plus longtemps que l'homme au contact du liquide vaginal.

De plus, le col des jeunes filles est bien plus perméable aux agents pathogènes que celui des femmes plus âgées.

La période des règles est aussi particulièrement propice à l'infection par le VIH.

D'autre part, les maladies sexuellement transmissibles, plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes facilitent la transmission du VIH. Or, bien souvent, ces maladies passent "inaperçues" pour la femme étant donné qu'elles ne présentent aucun symptôme évident.

Les rapports anaux présentent eux des risques encore plus importants de contamination par le virus.

Or, il est notable que la plupart des femmes ignorent ces vulnérabilités biologiques. Selon un sondage AIDES-L'EXPRESS-TF1 réalisé par l'institut IFOP, 85% des femmes françaises âgées de 15 à 50 ans croient avoir un risque de contamination égal à celui des hommes et seulement 11% savent qu'elles ont plus de risques de contamination que les hommes. Un réel effort d'information est donc à fournir à ce niveau là.

A ces vulnérabilités d'ordre biologique et physiologique, s'ajoutent des problématiques d'ordre médical.

Tout d'abord, trop peu d'études ont été réalisées sur l'histoire naturelle du SIDA chez les femmes ("La santé des femmes", déjà cité). Il en est de même pour les protocoles d'essai ; ainsi, les effets des différents traitements sur les femmes sont très peu étudiés.

D'autre part, les relations avec le gynécologue posent bien souvent problème

- à la fois dans la prévention de la maladie : *"les gynécologues auraient dû être en première ligne pour la prévention du SIDA chez les femmes (...) mais très peu ont fait ce travail. Les femmes ne constituent pas un groupe de reconnaissance, de ce fait elles se retrouvent souvent isolées, seules et désemparées face à la maladie."*...(in Observations & Témoignages, Mars 1997, interview d'Isabelle Heard, gynécologue à la maternité de Port-Royal et à l'Hôpital Broussais, Paris)

Journal of the American Medical Association 259(24) (1988).

Ces deux études sont citées dans l'ouvrage de Marge Berer, Sunanda Ray, "Les femmes et le VIH/SIDA", Chapitre 7.

- dans la prise en charge médicale des femmes atteintes : le rapport Dormont de Juin 96 souligne que *"les atteintes gynécologiques ne sont pas assez recherchées"*, le cancer du col de l'utérus n'a été intégré qu'en 1993 dans la classification et la définition du SIDA, ce qui témoigne du retard notable dans la prise en compte des spécificités féminines face au virus. D'autre part, le suivi gynécologique des femmes atteintes est bien souvent insuffisant, alors même qu'il est prouvé que les femmes séropositives sont très vulnérables à toutes les infections génitales : mycoses, herpès, salpingites, candidoses vaginales, papillomavirus,... Un frottis de dépistage est recommandé tous les ans au minimum, même en l'absence de tout problème.

- et face au désir d'enfant du couple sérodiscordant : *"Il existe actuellement chez les praticiens trois manières de traiter le problème : beaucoup n'en parlent pas, et même évitent soigneusement la question ; d'autres opposent un interdit absolu. Le problème est récurrent : les médecins ne sont pas encore prêts à accepter que des couples dont l'un au moins est contaminé par le VIH soient parents. Quelques uns abordent cependant le sujet, avant même que la femme n'en parle. (...) Cette attitude est très importante parce qu'elle engendre, entretient ou accentue des comportements irrationnels. Pour prendre un exemple, de nombreuses femmes se sont fait avorter quand elles ont appris leur séropositivité dans les premiers temps du SIDA, fortement incitées en cela par les médecins ; plus tard, alors que leur nombre de T4 avait fortement chuté et que le risque de transmission était beaucoup plus important, certaines sont revenues enceintes, n'ayant cette fois-ci demandé l'avis de personne. Cela est très significatif de l'importance que peut prendre ce dialogue ou ce non-dialogue."* (in Le Journal du SIDA, août- septembre 1994, interview d'Isabelle Heard)

Concernant le dépistage, beaucoup de femmes découvrent leur séropositivité à l'occasion d'une grossesse. Ainsi, *"parmi [les femmes] qui sont séropositives, plus de 40% continuent à le découvrir au moment de la grossesse"*, déplore le Pr Henrion dans son rapport, en se basant sur une enquête auprès d'une centaine de femmes enceintes ayant consulté le service de gynécologie-obstétrique de Port-Royal entre mars 1995 et septembre 1996. Or, la période de la grossesse est sans doute le plus mauvais moment puisque, au traumatisme causé par l'annonce de sa propre séropositivité, s'ajoute celui de l'éventuelle transmission du virus à l'enfant.

c/ ... accentuée par des vulnérabilités socio-culturelles, propres aux femmes dans la sphère privée.

Vulnérabilités culturelles : Le statut de la femme dans la relation sexuelle pose également

problème dans la mesure où, bien souvent, elle ne peut avoir la maîtrise complète de son corps. Les violences sexuelles dont sont victimes certaines femmes sont la manifestation la plus flagrante de cette position. Ainsi, selon l'enquête ACSJ menée par l'ANRS parue en 1994, 15,4% des jeunes filles âgées de 15 à 18 ans déclarent avoir subi au moins une fois dans leur vie un rapport forcé, le plus souvent avec une personne proche d'elle. Or, toute pénétration non consensuelle comporte un risque accru de transmission du VIH et d'autres MST, d'une part, parce qu'il est rarement fait usage d'un préservatif lors d'un tel rapport et d'autre part, parce qu'il y a un manque de lubrification par absence de désir chez la femme².

Cette vulnérabilité spécifiquement féminine est encore plus flagrant dans certaines populations d'origine immigrée et de culture différente, et ne fait qu'accroître les risques de contamination par le VIH pour ces femmes. Dans les populations maghrébines, certaines filles, pour pouvoir rester "vierges" avant le mariage pratiquent régulièrement les rapports anaux, sans protection, afin de conserver leur hymen, condition indispensable dans certaines cultures pour pouvoir se marier⁴. De même, les mutilations sexuelles qui ont encore cours dans certaines populations originaires d'Afrique subsaharienne favorisent grandement le risque de contamination, en fragilisant considérablement les muqueuses vaginales. On estime qu'il y a, en France, 20000 femmes et 7000 (voire 10000) fillettes mutilées ou menacées de l'être⁵.

La représentation traditionnelle de la femme au sein du couple nuit également au développement de comportements préventifs⁶. L'image sexuelle de la femme est construite de telle sorte qu'elle doit apparaître comme "pure", passive, fidèle, amoureuse, dans la relation sexuelle (ce qui est beaucoup moins le cas pour l'homme pour lequel au contraire la multiplication des partenaires sexuels suscite souvent plus l'admiration que le mépris...).

Ainsi, les femmes ont beaucoup plus de mal à négocier le préservatif sous peine d'apparaître comme une personne "à risque" (prostituée, multipartenaire,...), de susciter le soupçon chez son partenaire, représentation qui est beaucoup moins courante lorsque c'est l'homme lui-même qui décide

⁴ Article de Aude Dassonville, Le Monde, mars 1997.

⁵ Claire Aubin, Hélène Gisserot, *"Les femmes en France, 1985-1995"*, rapport pour l'ONU, p 45-46, La documentation Française, 1994.

Docteur Marie-Hélène Franjou et Isabelle Gillette, *"Femmes assises sous le couteau"*, Edition G.A.M.S., Paris, 1995.

⁶ Anne Souyris, *"Femmes : une responsabilité en manque de pouvoir"*, Le Journal du SIDA, spécial Vancouver, automne 1996.

du port du condom. Ainsi, si les femmes avaient réussi à obtenir la maîtrise de leur corps, notamment en matière d'avortement et de contraception (pilule,...) grâce aux combats féministes des années 60 et 70, il semble que l'apparition du SIDA au sein de la population hétérosexuelle remette en question ces acquis. En outre, jusqu'à présent, il n'existe aucun moyen de protection uniquement contrôlable par les femmes.

Beaucoup d'espoirs ont été placés dans le préservatif féminin⁷ qui pourrait redonner à la femme une plus grande maîtrise de sa contraception et de la réduction de ses risques face au VIH. Mais il est vraisemblable que le port de préservatif, qui n'est pas un mode de contraception "invisible" comme la pilule ou le stérilet,... sera lui aussi à négocier au sein du couple.

Les appels de femmes à Sida Info Service⁸ font également état d'un réel besoin de parole. Les jeunes filles de moins de 20 ans utilisent deux fois plus le service téléphonique que les jeunes hommes du même âge. Elles reflètent un réel besoin d'information, manquent d'interlocuteurs pour parler de première expérience, de contraception,... Se sont peut-être senties un moment exclues de tous les discours sur le SIDA, à tonalité essentiellement masculine.

De 92 à 95, le nombre d'appels de femmes a augmenté de 50% contre seulement 25% pour les hommes, surtout des jeunes femmes qui représentent 40% des appels de femmes.

Concernant le désir d'enfant, ce sont très rarement les hommes qui appellent.

Il ressort également de cette étude que les femmes sont plus exposées aux répercussions sociales de la contamination.

B- ACTEUR ESSENTIEL DE SANTÉ

Rapport d'APARTS "Femmes et sida" réalisé à la demande du secrétariat d'Etat chargé du Droit des femmes, 1989 : *"Traditionnellement, la femme est la garante de la santé de la famille où elle assume un double rôle de soignante et d'éducatrice ; elle protège en même temps qu'elle inculque les principes d'hygiène et de comportements sanitaires à ses enfants. C'est du reste dans ce domaine de la santé que le mouvement des femmes s'est d'abord mobilisé. Avec la pilule, elles ont assimilé en outre la responsabilité de la contraception. Dans le même temps elles remettent en cause les modèles*

⁷ *"Le préservatif féminin et le SIDA"*, Point de vue ONUSIDA, Avril 1997.
"Prévention féminine" in Le Journal du Sida, N° 85, mai 1996, p. 15-29.

⁸ Observations et témoignages, N° 8, mars 1997.

de comportements entre les deux sexes. (...) Plus autonomes, elles peuvent négocier au sein du couple les nouveaux comportements sexuels nécessaires à leur protection et à celle de leur partenaire. Elles peuvent ainsi devenir des cibles tout à fait privilégiées des campagnes de prévention."

Les femmes sont l'objet d'un suivi médical beaucoup plus régulier que les hommes. Rapport "les femmes en France : 1985-1995" (déjà cité): *"L'explication la plus souvent formulée et acceptée est celle du recours des femmes en âge de procréer aux moyens contraceptifs modernes, qui nécessitent un suivi médical régulier. Les femmes ont ainsi pu se saisir des progrès de la médecine et adopter une attitude de prévention qu'une partie des hommes n'a pas encore pleinement intériorisée"*.

Ainsi, la femme a toujours eu à gérer les problèmes de contraception, et a acquis un certain "savoir", une expérience en la matière, ce qui représente un potentiel non négligeable (mais jusqu'alors négligé) dans toute politique publique de prévention du SIDA (rapport Femmes et SIDA, 1989, cité ci-dessus).

En outre, l'enquête de l'ACSF (1993) démontre qu'il est plus facile, pour un jeune, d'aborder les problèmes de sexualité, et donc de contraception qui s'y rattachent inévitablement, avec la mère qu'avec le père⁹.

Néanmoins, cet acquis des femmes en matière de santé et de sexualité ne doit pas faire oublier la responsabilité de l'homme au sein du couple et de la famille (problème de la paternité), responsabilité qu'il a trop souvent tendance à négliger. Beaucoup de femmes s'enferment elles-mêmes dans ce rôle de gardienne de la santé de la famille, à tel point qu'elles privilégient parfois la santé des autres membres de leur entourage sur leur propre santé, le don de soi sur le "prendre soin de soi".

2. Deuxième enjeu : Statut des femmes dans la société

Une autre condition indissociable de l'endiguement de l'épidémie au sein de la population féminine est la revalorisation de leur statut social. Ce qui nécessite un travail plus en profondeur et de plus long terme.

⁹ Alfred Spira, Nathalie Bajos et le groupe ASCF, *"Les comportements sexuels en France"*, rapport au Ministre de la Recherche et de l'Espace, La documentation française, 1993.

Deux aspects : - femmes ↳ statut très défavorable au sein de la société
 - MAIS femmes ↳ moteur du changement social et comportemental.

A- STATUT SOCIAL / REPRÉSENTATIONS SOCIALES

- Un statut défavorable véhiculé par la sphère publique

Malgré des progrès indéniables sur la position des femmes dans la société, certaines représentations persistantes continuent de la confiner dans un statut inférieur qui n'est pas sans conséquences dans les comportements préventifs individuels des femmes face au VIH.

Il n'est qu'à lire le Rapport sur la représentation des femmes dans les manuels scolaires réalisé en 1996 pour le Premier Ministre et le Ministre délégué à l'Emploi, chargé du Droit des femmes. Les images véhiculées par certains ouvrages étudiés dans ce rapport placent toujours la femme dans une position de soumission, sans aucun pouvoir de décision que ce soit dans la sphère privée ou publique.

Les images véhiculées par les médias (pubs, films magazines,...) continuent également d'assigner la femme à des tâches domestiques ou la représentent en OBJET de possession, de séduction, d'acquisition,... (rapport "les femmes en France : 1985-1995, p. 73-74) ↳ a des répercussions indéniables dans la sphère privée, et notamment concernant la relation sexuelle interne au couple.

De même, dans la sphère publique, politique notamment, les femmes continuent d'avoir une place mineure (6% de femmes à l'Assemblée Nationale jusqu'en 1997, encore moins au Sénat,...). Cette absence de visibilité des femmes dans le monde politique, ce manque de reconnaissance dans la société ne peut être que préjudiciable à leur indépendance, à leur autonomie dans le domaine privé, familial. Si le politique ne montre pas l'exemple d'"en-haut", s'il perpétue le modèle de la domination masculine, comment peut-il en être autrement au sein du couple, de la cellule familiale ?

Tous ces "états de faits" constituent des obstacles aux changements dans la sphère privée dans la mesure où ils renvoient une vision dépréciative de la femme, incapable de prendre des décisions, de se comporter de façon responsable,...

- Représentation traditionnelle de la femme cantonnée à son rôle de mère

De même, l'image de la femme est bien souvent limitée à son rôle de mère, y compris dans sa prise en compte dans la politique de lutte contre le SIDA

☞ Journal du SIDA - août-septembre 1994 - L'article "Dépistage prénatal : la loi, les opinions les pratiques" de Franck Fontenay montre à partir de l'enquête Prévagest réalisée en PACA que ce type de test a un caractère très "orienté" dans la pratique. Comme l'affirme le Dr Yolande Obadia (Observatoire régional de la Santé - Marseille) *"la motivation actuelle du dépistage prénatal demeure principalement liée à la volonté de diminuer la transmission verticale du virus. (...) Les femmes qui subissent une IVG sont moins souvent dépistées pour le VIH et moins informées de ce dépistage que celles qui mènent une grossesse à terme, alors que les taux de séroprévalence retrouvés montrent qu'elles ont un risque supérieur d'être contaminées par le VIH."* Or, bien souvent, ces femmes qui viennent se faire avorter ont des comportements à risques bien plus fréquents que les autres et ont une moins bonne connaissance des modes de transmission du VIH. Cette remarque montre bien que l'objectif du dépistage des femmes venues pour une IVG ne s'inscrit pas dans une véritable démarche de prévention et une politique de recul de l'épidémie. Seules les femmes ayant décidé de mener une grossesse à son terme peuvent bénéficier du counselling.

Autre élément orienté du dépistage chez les femmes enceintes, 70 à 90% des femmes accouchant font l'objet d'un dépistage alors que seulement 40% des femmes consultant pour un IVG bénéficient du test (d'après l'enquête Prévagest-PACA). Cette pratique montre bien en quoi seule la femme en tant que mère ou mère potentielle est prise en compte dans cette politique de dépistage et non les femmes dans leur individualité, dans leur globalité.¹⁰

L'ouvrage "La santé des femmes" résume cette situation ainsi : *"L'étude de la maladie*

¹⁰ Franck Fontenay, *"Dépistage prénatal : la loi, les opinions et les pratiques"* in Le Journal du sida, N° 64-65, août-septembre 1994, p. 16-17.

VIIH chez les femmes s'est focalisée d'une manière disproportionnée sur le risque de transmission mère-enfant en cours de grossesse, ce qui tend à faire considérer les femmes séropositives principalement comme des vecteurs de la transmission du VIIH." Une fois de plus, les femmes atteintes apparaissent comme responsable de la propagation de l'épidémie et non comme elles-mêmes victimes de cette épidémie et ce n'est que pour le risque de contamination de l'enfant qu'elles sont prises en compte.

B- ASPECTS ÉCONOMIQUES

Les salaires des femmes sont nettement inférieurs à ceux des hommes. Elles gagnent 24% de moins que les hommes dans le privé et les entreprises publiques. La précarité de leur emploi (emplois à temps partiel, CSP peu diplômées,...) peut parfois placer la femme dans une situation de dépendance économique. Elles sont plus touchées par le chômage que les hommes. 39% des allocataires du RMI sont des femmes isolées (Décembre 93). La fragilité des femmes sur le marché du travail les expose tout particulièrement à la précarité et à la pauvreté. Les femmes sont également plus vulnérables aux conséquences de la crise économique (rapport "Les femmes en France : 1985-1995").

Cette relative dépendance économique (qu'il faut bien sûr nuancer en fonction des milieux sociaux, des origines culturelles,...) ne peut qu'avoir des répercussions néfastes quant à la maîtrise de la prévention au sein du couple.

Pourtant, bien souvent les femmes ont été à l'origine de profonds et durables changements sociaux, concernant les comportements sexuels et la prévention, comme on l'a vu plus haut, dans le monde du travail également (la France est un des pays européens où le taux d'activité des femmes est le plus élevé). Bien sûr, cela est dû en partie à la nécessité d'un deuxième salaire en cette période de crise. Mais cela n'explique pas tout. Cela témoigne également d'une réelle volonté d'indépendance et d'autonomie. (rapport "Les femmes en France : 1985-1995").

Rapport Les femmes en France- 1985/1995 : *"Cependant, malgré diffusion du travail féminin, tout se passe comme si la société continuait de considérer que la garde des enfants, par exemple, constitue un problème féminin." Ainsi, les femmes cumulent activités professionnelles et domestiques 55 semaine de 68 heures, parmi les plus élevées en Europe. "Alors que la vie familiale concerne, ou devrait concerner, tout autant les hommes que les femmes."*

: "A travers et par les femmes c'est bien la société dans son ensemble qui se transforme et les moyens d'informations doivent contribuer de façon positive à ce changement."

Ainsi, on peut attendre d'une politique volontariste, visant à revaloriser l'image et le statut de la femme dans la sphère publique, des conséquences positives non seulement sur leurs propres comportements préventifs mais aussi sur ceux de l'ensemble de la population hétérosexuelle.

C- ASPECTS JURIDIQUES

Il est concevable, pour mettre en adéquation égalités de droit et égalités de fait, d'exercer une discrimination positive envers certaines catégories de la population qui sans cela resteraient dans une perpétuelle situation d'exclusion¹¹. Cela a déjà été fait en matière d'éducation par exemple (cf les ZEP, zones d'éducation prioritaire), alors pourquoi pas en matière de santé publique quand on constate qu'il y a des inégalités flagrantes entre les deux sexes.

Rapport les femmes en France : 1985-1995 : *"La fiction de l'égalité de traitement, lorsqu'elle conduit à ignorer des différences de situations objectives, a des conséquences préjudiciables pour les femmes. (...) Il apparaît que la non prise en compte des spécificités liées au sexe comporte en elle-même des risques : le premier d'entre eux consiste en l'alignement sur le modèle masculin, dont les femmes ne seront pas les seules à faire les frais*

Toute la difficulté consiste dès lors à reconnaître les spécificités en tant que facteur de richesse pour la société tout entière, sans pour autant les transformer en inégalités".

Cette affirmation qui a une portée d'ordre général peut s'appliquer tout à fait aux objectifs nécessaires de toute politique de santé publique, et plus précisément en matière de lutte contre le SIDA, étant données les spécificités propres aux femmes dans leur rapport au VIH.

¹¹ "Le Conseil d'Etat estime que l'égalité réelle suppose parfois des inégalités juridiques", Le Monde, 11 mars 1997.

Conclusion : Quelques réflexions générales sur l'utilité d'une communication à destination des femmes.

La communication, pour être efficace doit être CIBLEE. Or, la spécificité, bien réelle des femmes dans leur rapport au SIDA, que tente d'illustrer cet état des lieux (*"L'état d'infériorité sexuelle et économique dans lequel se trouvent les femmes alimente la pandémie"*, Dr. Nakajima, directeur de l'Organisation Mondiale de la Santé, 1995) fait d'elles une cible à part entière.

Depuis plusieurs années déjà certains pays industrialisés ont engagé des campagnes de communication en direction des femmes, comme la Suisse, la Grande-Bretagne ou encore le Canada. Même l'OMS a consacré une journée mondiale du Sida à la problématique "Femmes".

Les programmes de prévention qui ont produit des résultats évaluables sont ceux qui ont un aspect multidimensionnel : c'est à dire qui allient grandes campagnes de communication et actions de proximités, population générale et populations plus ciblées... Tel est semble-t-il le meilleur moyen de faire progresser la prévention et la prise en charge des femmes confrontées au SIDA. Tout plan de communication, pour utile (voire indispensable) qu'il soit, a besoin d'être relayé, accompagné par des actions de terrain qui puissent montrer aux femmes la cohérence entre les messages émis et les actions concrètes engagées par les pouvoirs publics.

La situation des femmes face au SIDA présente ainsi un double intérêt pour la mise en oeuvre d'une politique de prévention : d'abord parce qu'elles sont une cible particulièrement vulnérable à l'épidémie et à ses répercussions sociales ; ensuite parce qu'elles peuvent jouer un rôle de "prescripteur de prévention, de comportements à moindres risques" décisif dans lutte contre la pandémie (I- B éducateur de santé et II- B moteur, diffus mais réel, du changement social). Cette "combinaison" de vulnérabilités et de fortes potentialités de réaction de la part des femmes (*"Il apparaît que, si les femmes sont plus vulnérables à un certain nombre de risques qui les affectent plus directement et plus fortement, elles y résistent généralement mieux que les hommes et semblent mieux armées pour y faire face"*- Les femmes en France - 1985/1995) justifie amplement l'utilité d'une campagne de communication (mais pas seulement) envers elles.

Mathieu GUERRERO.
Stagiaire Sciences-Po à la DGS/Division SIDA.

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages

- AUBIN Claire, GISSEROT Hélène : "Les femmes en France : 1985-1995. Rapport établi en vue de la quatrième Conférence mondiale sur les femmes", La documentation française, 1994.
- BERER Marge, RAY Sunanda : "Les femmes et le VIH/SIDA", Women and HIV Book Project, 1994.
- Rapport DORMONT 1996.
- FRANJOU Marie-Hélène, GILLETTE Isabelle : "Femmes assises sous le couteau", Edition G.A.M.S. (Groupe pour l'abolition des mutilations sexuelles), 1995.
- RIGNAULT Simone, RICHERT Philippe : "Rapport au Premier Ministre sur la représentation des hommes et des femmes dans les livres scolaires", La documentation française, 1997.
- SAUREL-CUBIZOLLES M-J, BLONDEL Béatrice (sous la direction de) : "La santé des femmes", Flammarion, 1996.
- SPIRA Alfred, BAJOS Nathalie et le groupe ACSF : "Les comportements sexuels en France", rapport au ministre de la Recherche et de l'Espace, La documentation française, 1993.
- Le guide du SIDA
- Réseau national de santé publique (RNSP) : "Situation du SIDA en France au 31 décembre 1996".

Articles

- BERNEDE Marianne : "Les femmes, plus vulnérables au VIH", Libération, 26 septembre 1995.
- CHAUVARD Nathalie (dossier réalisé par) : "Le choix de la grossesse", Impact médecin, N° 365, 9 mai 1997.
- HENRION Roger : "Le désir de grossesse dans les couples où la femme est séronégative et son conjoint séropositif", rapport au nom de la Commission VII (Maladies sexuellement transmissibles et sida) adopté par l'Académie nationale de médecine le 1er juillet 1997.
- OLIVIER Vincent : "Femmes : ce que le sida a changé", L'Express, 7 mars 1996.
- SOUYRIS Anne : "Réalités et difficultés de la prise en charge des mères séropositives dans les maternités", Le journal du sida, N° 72, avril 1995.
- YORDI Isabel : "Les femmes et le SIDA : une menace grandissante", Entre Nous - La revue européenne de planification familiale, N° 32, mai 1996.

- "Situation du sida en France", Bulletin épidémiologique hebdomadaire, N° 37-38, 16 septembre 1997.
- "VIH : 15 à 20% des personnes séropositives seraient des femmes", Panorama du médecin, 6 mars 1997.
- Dossier "Prévention féminine", Le journal du SIDA, N° 85, mai 1996, p. 15-29.
- "Le préservatif féminin et le SIDA", Point de vue ONUSIDA, Avril 1997.
- Observations et témoignages (publication de Sida Info Service), N° 8, mars 1997.
- "La femme et l'enfant face au VIH", Le journal du SIDA - numéro spécial, N° 64-65, août-septembre 1994.

Quelques chiffres...

L'infection à VIH touche de plus en plus fortement la population féminine depuis la fin des années 80 en France ; les chiffres sont là pour en témoigner.

Selon les dernières données du Réseau National de Santé Publique (RNSP), 8163 cas cumulés de SIDA ont été diagnostiqués chez les femmes entre le 1er Janvier 1978 et le 30 Juin 1997, soit environ 17,7% de l'ensemble des cas cumulés depuis 1978.

Mais cette part des femmes au sein de la population atteinte par le sida ne cesse d'augmenter. L'évolution du ratio homme/femme parmi les personnes contaminées témoigne de cette tendance lourde. Parmi les cas de sida diagnostiqués en 1987, on comptait une femme pour 6,2 hommes, parmi les cas diagnostiqués en 1991, 1 femme pour 5 hommes, et en 1996, une femme pour 3,9 hommes, soit environ 20,2% de la population touchée par le sida et diagnostiquée en 1996 contre environ 16% au début des années 90.

Les modes de contamination des femmes ont sensiblement évolué depuis 1990. Ainsi, parmi les femmes atteintes par le sida diagnostiquées en 1996, 29% ont été contaminées par utilisation de drogues par voie intraveineuse (contre 41% en 1990) et 61% lors d'un rapport hétérosexuel (contre seulement 37% en 1990). Ainsi, le principal mode de contamination chez les femmes est devenu, de loin, la voie sexuelle alors qu'il y a sept ans à peine, la majorité des femmes atteintes par le sida étaient des toxicomanes.

Au total, les femmes représentent, au 31 Décembre 1996, plus de 44% des cas de sida contaminés par voie hétérosexuelle.

Le sida touche essentiellement des femmes âgées de 25 à 45 ans. La moyenne d'âge est donc de 35 ans (contre 37 ans pour les hommes).

Cas diagnostiqués entre le 1er juillet 1996 et le 30 juin 1997	
Âge	Part en % parmi l'ensemble des femmes contaminées.
25-29 ans	17,6%
30-34 ans	27,9%
35-39 ans	19%
40-44 ans	11,2%

Le nombre de femmes séropositives est difficile à évaluer. On l'estime généralement entre 20000 et 30000 cas.

Vulnérabilités spécifiques aux femmes

1/ Vulnérabilités biologiques

Les femmes sont biologiquement plus vulnérables au virus que les hommes. Ainsi, on estime qu'une femme séronégative ayant un rapport sexuel avec un homme séropositif a deux à huit fois plus de risques d'être contaminée par le virus qu'un homme séronégatif ayant un rapport sexuel avec une femme séropositive.

Plusieurs facteurs expliquent cette inégalité face à la contamination :

- la concentration de VIH est plus importante dans le sperme que dans le fluide vaginal ;

- les femmes, en tant que partenaires récepteurs, ont une plus grande surface de muqueuse exposée pendant le rapport sexuel ;

- elles restent au contact du sperme plus longtemps que l'homme au contact du liquide vaginal ;

- les jeunes filles sont particulièrement vulnérables : leur col immature et la production relativement faible de la muqueuse vaginale font moins obstacle au VIH.

- la période des règles est particulièrement propice à l'infection par le VIH (aussi bien transmission femme/homme qu'homme/femme).

- les maladies sexuellement transmissibles (MST) non traitées facilitent également la transmission sexuelle du virus chez la femme. La plupart des MST peuvent être guéries à condition d'être traitées rapidement. Mais beaucoup de femmes ne se font pas traiter faute de symptômes.

Le statut de la femme dans la relation sexuelle pose également problème dans la mesure où, bien souvent, elle ne peut avoir la maîtrise complète de son corps. Aussi toute politique de prévention, pour être réellement efficace, doit prendre en compte le fait qu'il est généralement plus difficile pour les femmes que pour les hommes de négocier, voire d'imposer le port du préservatif.

1) Représentation traditionnelle de la femme au sein du couple : l'image sexuelle de la femme est construite de telle sorte qu'elle doit apparaître comme "pure", passive, fidèle, amoureuse, dans la relation sexuelle (ce qui est beaucoup moins le cas pour l'homme pour lequel au contraire la multiplication des partenaires sexuels suscite souvent plus l'admiration que le mépris...).

Ainsi, les femmes souhaitant imposer le préservatif craignent d'apparaître comme une personne "à risque" (prostituée, multipartenaire,...), de susciter le soupçon chez son partenaire, représentation qui est beaucoup moins courante lorsque c'est l'homme lui-même qui décide du port du préservatif.

2) La dépendance économique de la femme vis à vis de son partenaire la met

également parfois dans l'incapacité de refuser un rapport non protégé et de négocier des relations à moindre risque.

3) Il en est de même lorsqu'il y a un grand écart d'âge entre la jeune femme et son partenaire.

4) La prévention maîtrisée par l'homme : Aucune des mesures préventives les plus courantes visant à prévenir la transmission du VIH (préservatif masculin, réduction du nombre de partenaire, fidélité mutuelle,...) n'est sous le contrôle exclusif de la femme.

5) Violences sexuelles

Les violences sexuelles dont sont victimes certaines femmes est présente dans toutes les cultures même si elle est souvent occultée ou non documentée. sont la manifestation la plus flagrante de cette position de dépendance. Selon l'enquête de l'ANRS parue en 1994, 15,4% des jeunes filles âgées de 15 à 18 ans déclaraient avoir subi un rapport forcé au moins une fois au cours de leur vie. Or, toute pénétration non consensuelle comporte un risque accru de transmission du VIH et d'autres MST, d'autant plus que les violeurs utilisent rarement un préservatif.

6) Vulnérabilité accrue chez les femmes d'origine immigrée

Cette vulnérabilité sociale et culturelle est encore plus flagrante dans certaines populations d'origine immigrée et de culture différente, et les risques de contamination par le VIH pour ces femmes sont considérablement accrus.

☞ Quelques exemples :

- Dans certaines populations où la virginité avant le mariage est considérée comme une règle fondamentale, certaines filles, pour pouvoir rester "vierges" avant le mariage, pratiquent les rapports anaux, sans protection, avec tous les risques d'infection que cela comporte.

- D'autre part, il est bien souvent interdit pour ces femmes immigrées ou d'origine immigrée de parler de préservatif, de contraception ou même de sexualité (ce qui entraîne un développement des contaminations "domestiques" dans cette population).

- De même, les mutilations sexuelles (excisions,...) qui ont encore cours dans certaines populations favorisent grandement le risque de contamination, en fragilisant considérablement les muqueuses vaginales.

Le préservatif féminin

Pour surmonter ces vulnérabilités biologiques et socioculturelles, l'OMS préconise le développement de méthodes de prévention maîtrisables par les femmes.

Beaucoup d'espoirs ont été placés dans le préservatif féminin qui pourrait redonner à la femme une plus grande autonomie dans la prévention et réduire les risques de contamination par le VIH.

Ce préservatif, qui n'est pas encore disponible en France, devrait pouvoir être commercialisé à partir de Juin 1998 dans le cadre des dispositions européennes.

Sa mise sur le marché présente plusieurs avantages :

- fabriqué en polyuréthane, il peut être particulièrement utile pour les personnes allergiques au latex (utilisé pour la fabrication des préservatifs masculins);

- il acquiert rapidement la température du corps ;

- l'efficacité du préservatif féminin ne s'arrête pas avec l'érection et il n'est pas nécessaire que l'homme se retire immédiatement après l'éjaculation (à la différence du préservatif masculin) ;

- on a constaté, au travers de certaines études (notamment en Thaïlande) que lorsque l'éventail de moyens disponibles de prévention s'élargit, le nombre de rapports non protégés diminue ; en d'autres termes plus on propose de moyens de protection diversifiés, plus l'utilisation des moyens les plus courants et les plus efficaces est assurée.

- il est sous le contrôle de la femme puisque c'est elle qui le met en place avant l'acte sexuel

Prise en charge médicale et sociale des femmes atteintes.

Prise en charge médicale

Tout d'abord, il faut noter que peu d'études scientifiques sur le sida ont été réalisées sur des cas féminins (hormis la transmission materno foetale). Il en est de même pour les essais thérapeutiques où les femmes sont en général sous-représentées ; ainsi, les effets des différents traitements sur les femmes sont peu étudiés.

D'autre part, le suivi médical des femmes atteintes pose souvent problème. Le suivi gynécologique des femmes atteintes est bien souvent insuffisant (par manque d'information), alors même qu'il est prouvé que les femmes séropositives sont très vulnérables à toutes les infections génitales : mycoses, herpès, candidoses vaginales,... Un frottis de dépistage est recommandé tous les ans au minimum, même en l'absence de tout problème, mais il semble trop peu souvent effectué dans la pratique.

Isolement social et psychologique des femmes atteintes

Lorsqu'elles sont atteintes par le sida, beaucoup de femmes connaissent une situation dramatique.

Dans 80% des cas, lorsque le mari ou le compagnon est séronégatif, il abandonne sa partenaire. Des témoignages recueillis à l'occasion de l'étude de SIS (précisément présentée lors de ce colloque) décrivent l'extrême solitude des femmes atteintes de pathologies lourdes, graves et à pronostic fatal dans les services de soins palliatifs (professeurs Rozembaum et Tardieu - Entretiens mars/avril 1996).

En outre, la femme doit gérer, parallèlement à sa maladie, tous ses rôles traditionnels au sein de la famille : éducation et soin des enfants, tâches ménagères,... Ainsi, elle s'attache avant tout à préserver la santé et le bien-être des autres (des enfants, de la famille) aux dépens de la sienne.

Il est fréquent que les femmes atteintes cachent leur maladie que ce soit par crainte du "qu'en dira-t-on" (beaucoup plus sévère envers les femmes qu'envers les hommes en matière de sexualité) ou pour éviter le chagrin et la douleur de leur entourage. Elles provoquent ainsi un phénomène d'autoexclusion et restent de ce fait particulièrement isolées dans leur détresse. Et ce, d'autant plus, que la solidarité entre et envers les femmes atteintes est bien moins développée que dans certains groupes plus identitaires, plus militants (homosexuels notamment,...).

Cette détresse, ce non-dit se cristallise la plupart du temps sur l'abandon de la perspective de l'enfantement et de la maternité.

Le désir d'enfant

Environ 1500 femmes séropositives sont enceintes chaque année en France. Or, entre 1994 et 1997, le risque de transmission materno-foetale du virus est tombé de 20% à 5% grâce au traitement à l'AZT des femmes séropositives enceintes. Cette nouvelle donne pose ainsi de manière différente la question du choix de la grossesse chez la femme séropositive (ou dont le partenaire est séropositif).

D'une part, condamner les femmes séropositives ou vivant avec un homme séropositif, à une stérilité de fait, poser un interdit absolu quant au choix de la grossesse et les exposer à la réprobation générale lorsqu'elles veulent passer outre cet interdit peut sembler d'autant plus injuste que le risque de transmission maternofoetale a considérablement diminué et que la durée de vie des personnes atteintes par l'infection à VIH s'est allongée.

Mais, d'autre part, il faut aussi considérer le risque (même s'il est devenu faible) de contaminer l'enfant, envisager le fait qu'il devienne un jour ou l'autre orphelin,... En outre, on ne connaît pas encore les éventuelles conséquences à long terme des thérapies appliquées aux femmes enceintes sur la santé de l'enfant.

Pour que cette gestion, très complexe, du désir d'enfant chez le couple sérodiscordant puisse se dérouler dans des conditions convenables, il faut que les deux partenaires bénéficient d'une information claire, complète et transparente sur les risques encourus, qu'ils bénéficient d'un soutien psychologique afin que le couple puisse décider d'avoir un enfant (ou non) en toute connaissance de cause. Le médecin doit pouvoir répondre à ces attentes en respectant le choix fait par le couple et en s'abstenant de formuler tout jugement moral.

Mais plusieurs facteurs peuvent faire obstacle à cette liberté de choix. D'abord parce qu'il existe des inégalités indéniables d'accès à l'information en fonction des origines sociales, culturelles, ou du contexte économique... ; ensuite, parce que certains médecins continuent d'opposer un interdit absolu à toute grossesse chez la femme séropositive ou partenaire d'un homme séropositif.

BIBLIOGRAPHIE

- Quelques chiffres...

"Situation du sida en France au 31 décembre 1996" ; Réseau national de santé publique.

"Surveillance du Sida en France", Situation au 30 juin 1997, Bulletin épidémiologique hebdomadaire - N° 37-38 - 16 septembre 1997

"SIDA et infection à VIH : Un virus et des femmes" in *"La santé des femmes"*, Marie-Josèphe Saurel-Cubizolles et Béatrice Blouel - Flammarion - 1996 - p. 284-304.

- Vulnérabilités spécifiques aux femmes

"Les femmes et le sida : une menace grandissante", Isabel Yordi ; in *Entre Nous*, La revue européenne de la planification familiale - N° 32 - Mai 1996

"Femmes, une responsabilité en manque de pouvoir", Anne Souyris, in *Transcriptase* - N° 49 (numéro spécial conférence de Vancouver) - automne 1996.

- Le préservatif féminin

"Le préservatif féminin et le SIDA", Point de vue ONUSIDA, Avril 1997

"Prévention féminine" in *Le Journal du sida* - N° 85 - mai 1996 - p. 15-29.

- Prise en charge médicale et sociale des femmes atteintes

Rapport Dormont 1996.

- Le désir d'enfant

"La femme et l'enfant face au VIH", *Le Journal du sida*, N° 64-65, Août-septembre 1994.

Rapport Henrion, *"Le désir de grossesse dans les couples où la femme est vih séronégative et son conjoint séropositif"*, adopté par l'Académie nationale de médecine le 1er juillet 1997.



EUROPEAN CENTRE FOR THE EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF AIDS
CENTRE EUROPÉEN POUR LA SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DU SIDA



INSTITUT DE MÉDECINE ET D'ÉPIDÉMIOLOGIE AFRICAINES
(FONDATION LÉON MBA)

WHO-EC COLLABORATING CENTRE ON AIDS

CENTRE COLLABORATEUR OMS-CE SUR LE SIDA

HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION A VIH CHEZ LES FEMMES

Etude multicentrique européenne

PROTOCOLE

HOPITAL NATIONAL DE SAINT-MAURICE
14, RUE DU VAL D'OSNE
94410 SAINT-MAURICE
FRANCE

TELEPHONE
(33) (1) 43 96 65 45

TELEFAX
(33) (1) 43 96 50 81

EMAIL
JACESES@B3E.JUSSIEU.FR

SOMMAIRE

	Page
1. Introduction et objectif général de la recherche	3
2. Etat des connaissances	4
3. Objectifs spécifiques	12
4. Méthodologie	14
5. Rôle et fonctionnement des centres participants	24
6. Liste des participants et sélection bibliographique	28

1. INTRODUCTION ET OBJECTIF GENERAL DE LA RECHERCHE

L'épidémie dans les pays occidentaux ayant été à prédominance masculine depuis son début, la description de l'histoire naturelle de l'infection VIH chez les femmes repose essentiellement sur les connaissances acquises chez l'homme. Cependant, le nombre de cas de SIDA diagnostiqués chez les femmes n'a cessé de croître au cours des dix dernières années en Europe (1). La proportion de femmes parmi les cas de SIDA, qui était de 11 % en 1985, a atteint 20% en 1994. Parmi les cas de SIDA déclarés en Europe, on observe que le groupe de transmission par toxicomanie est le plus important, et que le groupe de transmission par voie hétérosexuelle présente la plus forte croissance (24% d'augmentation annuelle du nombre de cas comparé à 22% parmi les toxicomanes, et 4% parmi les homo/bisexuels masculins). Or les femmes sont largement représentées dans ces deux groupes : 22% des cas de SIDA parmi les toxicomanes, et 43% parmi les personnes infectées par un rapport hétérosexuel.

Le développement relativement récent de l'infection à VIH chez les femmes explique, en partie, la persistance d'interrogations sur les spécificités féminines de l'histoire naturelle de l'infection à VIH. Bien que le cancer invasif du col utérin ait été récemment inclus dans la définition du SIDA (1993), et que certaines pathologies gynécologiques (candidoses vulvo-vaginales, dysplasies cervicales, inflammations pelviennes) aient été introduites dans la classification clinique de l'infection à VIH, l'influence réelle du VIH sur la survenue de ces pathologies est encore mal connue. Le recrutement et le suivi prospectif de femmes infectées par le VIH sont essentiels pour l'élaboration de protocoles prophylactiques et thérapeutiques efficaces et appropriés aux femmes.

L'objectif général de l'étude est la mise en place et le suivi prospectif d'une cohorte de femmes à date d'infection par le VIH connue, pour étudier l'histoire naturelle de l'infection à VIH chez la femme, en portant une attention particulière à la sphère gynécologique.

L'approche multicentrique européenne aidera au recrutement d'un nombre suffisant de femmes à date de contamination connue, pour lesquelles des données cliniques, biologiques et comportementales seront recueillies.

Une banque de prélèvements (sanguins et gynécologiques) est prévue. Cette banque ainsi que l'ensemble des données pourront être accessibles à des équipes de recherche extérieures au groupe de travail, après examen des demandes par le groupe de coordination de l'étude.

2. ETAT DES CONNAISSANCES

2.1 Rapidité d'évolution, marqueurs pronostics et cofacteurs de progression

La durée d'incubation avant le diagnostic et la durée de survie après le diagnostic de SIDA, étudiées principalement à partir de cohortes de patients dont la date de contamination est inconnue, ne semblent pas très différentes entre les hommes et les femmes VIH (+) (2-5), mais un certain nombre d'éléments concernant la progression vers le SIDA chez les femmes restent à éclaircir.

Les rares cohortes de patients dont la date de contamination est connue, sont les seules qui permettent d'étudier précisément la vitesse de progression, la cinétique des marqueurs de progression et les cofacteurs de progression. Le fait de connaître le temps écoulé depuis la contamination permet également d'individualiser les patients évoluant particulièrement vite ou particulièrement lentement, et de rechercher les facteurs associés à ces différences d'évolution. Les études de cohortes ayant inclus un nombre non négligeable de femmes, sont encore plus rares. Une cohorte italienne a inclus 300 femmes environ, avec un recueil assez restreint de données cliniques (6). La cohorte française Seroco a inclus 150 femmes environ à date de contamination connue, pour lesquelles un recueil de données important est réalisé (7). Néanmoins, aucune de ces 2 études n'a prévu de suivi gynécologique, domaine clinique qui pourtant ne semble pas être épargné par l'infection à VIH.

L'analyse des données provenant de cohortes pour lesquelles la date de contamination des sujets inclus n'est pas connue, repose sur la prise en compte (ajustement) des taux de lymphocytes CD4+ à l'inclusion. Cette méthode d'analyse repose sur l'hypothèse que le niveau de lymphocytes CD4+ à l'inclusion dans la cohorte reflète le temps écoulé depuis l'infection, en supposant que tous les sujets présentent un niveau de CD4+ comparable avant l'infection à VIH. Or, il existe des variations individuelles et des facteurs indépendants de l'infection à VIH qui provoquent une augmentation ou une diminution des lymphocytes. Les taux de lymphocytes CD4+ ont été étudiés essentiellement chez les sujets infectés par le VIH, mais les rares données observées chez des sujets séronégatifs suggèrent que le sexe et le niveau de stimulation immunitaire (co-infection, toxicomanie active...) puissent influencer sur ces taux (9-11).

L'analyse des données de la cohorte Seroco, qui met en évidence des taux de CD4+ plus élevés chez les femmes que chez les hommes au cours des 4 premières années d'infection (8), incite à réanalyser la cinétique et la valeur pronostique des marqueurs biologiques dans le cadre de l'infection chez la femme.

De même, les cofacteurs de progression qui seraient associés à une diminution des lymphocytes CD4+ (facteurs génétiques, hormonaux ou environnementaux), avant, au moment ou tôt après l'infection (facteurs liés à la primo-infection, aux co-infections), ne peuvent être mis en évidence qu'à partir de sujets dont la date de contamination est connue.

En dehors de l'âge au moment de l'infection (5,7), le rôle d'autres cofacteurs potentiels de progression vers le SIDA, tels que les co-infections, la poursuite de la toxicomanie par voie injectable (12,13), les recontaminations ou le groupe HLA du patient restent controversés.

Un domaine encore récent qui mérite d'être étudié dans le cadre d'enquêtes de cohortes concerne d'éventuelles différences de pathogénicité entre les différents sous-types viraux (sous-types du groupe M en particulier) (14).

Plusieurs études se sont intéressées à l'influence de la grossesse sur la progression vers le SIDA. La plupart sont basées sur de petits échantillons de femmes et n'ont montré aucune influence de la grossesse (15-20). Toutefois, deux études (19,20) laissent apparaître une association entre la grossesse et une évolution clinique plus rapide. Par ailleurs, certains auteurs ont suggéré l'existence d'une dépression de l'immunité cellulaire durant la grossesse, qui serait plus particulièrement marquée chez les femmes immunodéprimées en début de grossesse (21,22). Il sera particulièrement intéressant d'étudier l'influence des grossesses chez des femmes qui n'auront pas été sélectionnées en fonction de la survenue ou non d'une grossesse.

L'influence du mode de contamination sur l'évolution de l'infection a été étudiée essentiellement en comparant les vitesses de progression estimées dans différentes cohortes, chacune constituée essentiellement d'un seul groupe de transmission (en particulier hémophiles ou homosexuels masculins). La constitution d'une cohorte de femmes contaminées, le plus souvent, par voie hétérosexuelle ou par toxicomanie par voie injectable, permettra d'étudier plus amplement l'influence de ces deux modes.

L'effet potentiel de recontaminations à VIH multiples (par voie sexuelle ou utilisation de matériel d'injection souillé) a encore été très peu étudié. Deux hypothèses ont pourtant été émises en faveur du rôle péjoratif de ces recontaminations : elles pourraient favoriser la progression par l'augmentation de la charge virale et/ou par la multiplication des souches virales chez un même individu (23).

2.2 Les spécificités féminines des pathologies opportunistes

La prévention et le traitement des affections opportunistes ont pris une place très importante dans la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Il est donc essentiel de connaître avec précision la fréquence relative des différentes pathologies, d'en établir le pronostic et d'évaluer l'efficacité des traitements préventifs et curatifs proposés.

La définition des cas de SIDA utilisée jusqu'en 1993, se basait sur des manifestations cliniques décrites avant 1987 parmi les patients VIH (+). A cette époque, les femmes étaient peu nombreuses parmi ces patients symptomatiques et il est possible que cette définition ait exclu des pathologies affectant plus spécifiquement les femmes.

Certaines spécificités féminines des maladies indicatrices de SIDA sont déjà connues. Par exemple, les femmes développent rarement un sarcome de Kaposi (24,25). De plus, alors que chez l'homme le sarcome de Kaposi survient assez tôt au cours de l'infection et présente un pronostic relativement bon (4), chez les femmes, le sarcome de Kaposi semble survenir plus souvent à un stade avancé d'immunodépression, sous forme diffuse et rapidement progressive (26,27).

A l'opposé, le syndrome cachectique semble plus fréquent chez les femmes que chez les hommes (28).

Les infections fongiques et virales, quelle que soit leur localisation, ont été décrites comme particulièrement fréquentes chez les femmes (29,30). Quelques études ont montré une association entre la sévérité de l'atteinte immunitaire et les infections génitales à Candida et au virus Herpès. Les récurrences de ces infections ou leur aspect rebelle aux traitements modifient d'ailleurs le statut clinique de la patiente selon la nouvelle classification OMS/CDC de

l'infection à VIH: la patiente est en effet considérée comme symptomatique, ce qui peut entraîner des modifications thérapeutiques et avoir un impact psychologique important. S'il est probable que le déficit immunitaire lié à l'infection à VIH favorise ces épisodes, ces infections sont fréquentes, y compris chez les femmes encore immunocompétentes, voire non infectées par le VIH. Le nombre, la fréquence et la durée des récurrences qui signalent un déficit immunitaire mériteraient donc d'être clairement définis.

Une association entre infection à VIH et lésions pré-cancéreuses du col utérin (CIN) a été décrite (31-35). Or, dans la genèse de ces lésions, interviennent certains types de Papillomavirus (PVH types 16,18,31,33) (36) qui, comme le VIH, sont des virus sexuellement transmissibles. Les femmes VIH (+) sont donc plus susceptibles que les femmes VIH (-) d'être également infectées par les Papillomavirus. Cependant, le rôle propre du VIH dans l'étiologie des lésions cervicales observées n'est pas clair. Il reste, en particulier, à analyser les influences respectives du degré d'immunosuppression et du comportement sexuel des femmes sur la prévalence des infections à différents types de PVH et sur la survenue de ces lésions gynécologiques.

Par ailleurs, des données encore parcellaires suggèrent que chez les patientes VIH (+), les lésions pré-cancéreuses soient plus volontiers rebelles aux traitements classiques et plus volontiers récidivantes que chez les femmes VIH (-), chez qui la majorité des lésions CIN de bas grade régressent spontanément (37). Il se pourrait donc que les femmes infectées par le VIH soient non seulement plus susceptibles de développer des lésions pré-cancéreuses, mais aussi que le pronostic de ces lésions soit plus mauvais. Toutefois, les lésions les plus fréquemment dépistées chez les femmes séropositives sont des lésions CIN et beaucoup plus rarement des cancers in situ, voire, des cancers invasifs. Le cancer du col, qui fait aujourd'hui partie de la liste des maladies indicatrices du SIDA, n'a été le mode d'entrée dans la maladie que pour 2,2% des femmes dont le SIDA a été diagnostiqué en Europe en 1994 (1). Il est néanmoins probable que toutes les femmes VIH (+) n'aient pas été régulièrement examinées sur le plan gynécologique et qu'un certain nombre de ces cancers n'aient pas été dépistés ou dépistés très tard. Si les lésions pré-cancéreuses du col utérin sont fréquentes chez la femme VIH (+), leur potentiel évolutif et la réponse aux traitements classiques sont encore mal connus. Des stratégies de dépistage et de traitement des lésions du col utérin, différentes de celles habituellement appliquées pour les femmes VIH (-), doivent être définies.

En conclusion, il est important de clarifier l'impact de l'infection à VIH sur les voies génitales de la femme pour une prise en charge adaptée des patientes. De plus, une meilleure connaissance des conséquences physiopathologiques de l'infection à VIH sur les muqueuses et l'environnement cervico-vaginal faciliterait la compréhension des mécanismes de la transmission hétérosexuelle du VIH et permettrait d'élaborer des méthodes de prévention alternatives au préservatif masculin.

2.3 Contraception, grossesses et pratiques sexuelles à moindre risque

A l'heure actuelle, il existe peu de données sur les choix contraceptifs et la fertilité des femmes infectées par le VIH. Les études publiées concernent essentiellement les femmes infectées par voie hétérosexuelle en Afrique (38,39) ou les femmes infectées par toxicomanie par voie injectable à New-York (40). La seule analyse publiée en Europe repose sur les données de la cohorte française SeroCo (41). Cette analyse a montré une influence significative du diagnostic d'infection à VIH sur la diminution de la proportion de femmes sexuellement actives et la diminution de l'incidence des grossesses.

Il n'existe pas de consensus médical sur la contraception des femmes infectées : faut-il recommander un deuxième moyen contraceptif en plus du préservatif ? Si oui, lequel (pilule, ligature des trompes...) ? Un spermicide virucide peut-il être une alternative malgré le risque d'irritation vaginale ? En l'absence de recommandations médicales claires, le choix de la méthode dépend probablement de facteurs socio-économiques, culturels, comportementaux et des politiques de dépistage et de prévention propres à chaque pays. L'analyse et la comparaison des attitudes entre différents pays d'Europe pourraient alimenter utilement les réflexions sur le conseil et l'accompagnement des femmes VIH (+) en âge de procréer.

Depuis peu, le traitement par AZT à visée préventive de la transmission mère-enfant est largement proposé aux femmes enceintes infectées qui désirent mener leur grossesse à terme (42). Il serait important d'évaluer l'impact de ce traitement sur l'incidence des grossesses et sur le nombre d'enfants infectés nés de mères VIH (+) (le nombre d'enfants infectés est égal au nombre de grossesses menées à terme, multiplié par le taux de transmission avec ou sans AZT).

Un domaine souvent négligé de la prévention concerne le soutien aux personnes séropositives dans l'adoption et le maintien des conduites sexuelles à moindre risque de transmission du VIH. Il existe de nombreuses études (essentiellement américaines) sur les déterminants à l'adoption de comportements à moindre risque par les personnes séronégatives. Le nombre de partenaires sexuels, leur caractère régulier ou occasionnel, infecté ou non par le VIH..., la fréquence d'utilisation des préservatifs et l'incidence des maladies sexuellement transmissibles (MST) permettent de mesurer de façon fiable le niveau de risque de transmission du VIH. L'analyse de ces données chez les femmes infectées permettrait de construire des messages de prévention adaptés pour réaliser des campagnes ciblées vers les femmes infectées.

REFERENCES

- (1) European centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS, St Maurice. AIDS Surveillance in Europe. Quarterly report n° 46 (1995)
- (2) Downs A, Ancelle-Park R, Costagliola D et al. Transfusion associated AIDS cases in Europe: Estimation of the incubation period distribution and prediction of future cases. JAIDS (1991); 4:805-813
- (3) Medley G, Anderson R, Cox D et al. Incubation period of AIDS in patients infected via blood transfusion. Nature (1987); 328:719-721
- (4) Patris C, Delmas MC, Pillonel J et al. Survival after diagnosis among Paris AIDS cases. VII International Conference on AIDS, Florence (1991) MC 3178
- (5) Chaisson R, Keruly J, Moore R. Race, sex, drug use, and progression of HIV disease. NEJM 1995; 333: 751-756.
- (6) Cozzi Lepri A, Pezzotti P, Dorrucchi M, Phillips A, Rezza G, and the Italian Seroconversion Study. HIV disease progression in 854 women and men infected through injecting drug use and heterosexual sex and followed up to nine years from seroconversion. BMJ 1994; 309: 1537-1542.
- (7) Carré N, Deveau C, Belanger F, et al. Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. AIDS 1994; 8: 797-802.
- (8) Delmas MC, Jadand C, Deveau et al. Between gender comparative dynamics of CD4+ cell counts in a cohort of 550 HIV infected patients with documented date of seroconversion. Xth International Conference on AIDS, Yokohama (1994) 151C.
- (9) Prince HE, Hirji K, Waldbeser LS, Plaeger-Marshall S, Kleinman S, Lanier LL. Influence of racial background on the distribution of T-cell subsets and Leu 11-positive lymphocytes in healthy blood donors. Diagn Immunol 1985; 3: 33-37.
- (10) Tollerud DJ, Clark JW, Morris Brown L, et al. The influence of age, race and gender on peripheral blood mononuclear-cell subsets in healthy non smokers. J Clin Immunol 1989; 9: 214-222.
- (11) Reichert T, DeBruyère M, Deney V, et al. Lymphocyte subset reference ranges in adult Caucasians. Clin Immunol Immunopathol 1991; 60: 190-208.
- (12) Mientjes GH, Van Ameijden EJ, Van Den Hoek A et al. Progression of HIV infection among drug users: indications for a lower rate of progression among those who have frequently borrowed injecting equipment. AIDS 1993; 7: 1363-1370.
- (13) Ronald P, Robertson J, Elton R. Continued drug use and other cofactors for progression to AIDS among injecting drug users. AIDS 1994; 8: 339-343.
- (14) Kunanusont C, Foy H, Kreiss J, et al. HIV-1 subtypes and male-to-female transmission in Thailand. Lancet 1995; 345: 1078-83.
- (15) Berrebi A, Chraïbi J, Kobuch WE et al. Influence of pregnancy on HIV disease. VII International Conference on AIDS, Florence (1991) WB 2046
- (16) MacCallum LR, Cowan FM, Whitelaw J et al. Disease progression following pregnancy in HIV seropositive women. V International Conference on AIDS, Montreal (1989) MBP 3
- (17) Mazzarello G, Canessa A, Melica F et al. Influence of pregnancy on HIV disease progression. VII International Conference on AIDS, Florence (1991) WC 3235
- (18) Bledsoe K, Olopoenia L, Barnes S et al. Effect of pregnancy on progression of HIV infection. VI International Conference on AIDS, San Francisco (1990) ThC 652
- (19) Deschamps MM, Pape JW, Madhaven S et al. Pregnancy and acceleration of HIV-related illness. V International Conference on AIDS, Montreal (1989) MBP6
- (20) Delfraissy JF, Pons JC, Sereni D et al. Does pregnancy influence disease progression in HIV positive women? V International Conference on AIDS, Montreal (1989) MBP 34
- (21) Lapointe N, Boucher M, Samsom J et al. Significant markers in the modulation of immunity during pregnancy and post-partum in a paired HIV positive and HIV negative population. VII International Conference on AIDS, Florence (1991) WB 2054
- (22) Weedon J, Allen M, Hutchison S et al. Immunologic and hematologic changes during pregnancy in HIV seropositive and high risk seronegative women. VIII International Conference on AIDS, Amsterdam (1992) PoC4374

- (23) Nowak M, May R, Anderson R. The evolutionary dynamics of HIV-1 quasispecies and the development of immunodeficiency disease. *AIDS* 1990; 4:1095-1103.
- (24) Beral V, Peterman T, Berkelman R et al. Kaposi's Sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* (1990); 335: 123-8
- (25) Couturier E, Ancelle-Park R, De Vincenzi I et al. Kaposi's sarcoma as a sexually transmitted disease. *Lancet* (1990); 335:1105
- (26) Lassoued K, Clauvel JP, Fegueux S et al. AIDS-associated Kaposi's sarcoma in female patients. *AIDS* (1991); 5:877-80
- (27) Benedetti P, Greco D, Figoli F et al. Epidemic KS in female AIDS patients. *AIDS* (1991); 5:466-7
- (28) Sorkin J, Bolton P, Sithisarankul P et al. Age, Gender and other predictors of the wasting syndrome among HIV-1 infected injecting drug users. *Epidemiology* 1995; 6:172-177.
- (29) Iman N, Carpenter CCJ, Mayer KH et al. Hierarchical pattern of mucosal candida infections in HIV-seropositive women. *Am J Med* (1990) 89:142-6
- (30) Hankins CA, Handley MA. HIV disease and AIDS in women: Current knowledge and a research agenda. *JAIDS* (1992); 5:957-71
- (31) Centers for Disease Control. Risk of cervical disease in HIV-infected women - New-York City. *MMWR* (1990);39:846-9
- (32) Schafer et al. Increased frequency of cervical dysplasia/neoplasia in HIV infected women is related to the extent of immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol* (1991) 164:593-599
- (33) Wright T, Ellerbrock T, Chiasson M, et al. CIN in women infected with HIV: Prevalence, risk factors, and validity of papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 591-597.
- (34) Adachi A, Fleming I, Burk R, et al. Women with HIV infection and abnormal Papanicolaou smears: A prospective study of colposcopy and clinical outcome. *Obstet and Gynecol* 1993; 81: 372-377.
- (35) Conti M, Agarossi A, Parazzini F, et al. HPV, HIV infection and risk of CIN in former intravenous drug abusers. *Gyn Onc* 1993; 49: 344-348.
- (36) Bergeron C, Barasso R, Beaudenon S, et al. Human Papillomaviruses associated with CIN. Great diversity and distinct distribution in low- and high-grade lesions. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 641-649.
- (37) Maiman M, Frutcher R, Seriu E, et al. Recurrent CIN in HIV seropositive women. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 170-174.
- (38). Ryder RW, Batter VL, Nsuami M et al. Fertility rates in 238 HIV-1 seropositive women in Zaire followed for 3 years post-partum. *AIDS* 1991;5:1521-1527
- (39) Allen S, Serufulira A, Gruber V et al. Pregnancy and contraception use among Urban Rwandan women after testing and counseling. *Am J Public Health* 1993;83:705-710.
- (40) Selwyn PA, Schoenbaum EE, Davenport K et al. Prospective study of Human Immunodeficiency Virus and pregnancy outcomes in intravenous drug users. *JAMA* 1989;261:1289-1294.
- (41) Couturier E, Jadand C, Zagury P, et al. Incidence des grossesses dans une cohorte de femmes infectées par le VIH. *BEH* 1995; 21: 91-92.
- (42) Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.

3. OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

La banque de prélèvements étant accessible à des équipes extérieures et l'état des connaissances évoluant rapidement, la liste des objectifs spécifiques n'est pas exhaustive.

3.1 Taux de progression de l'infection à VIH, cinétique des marqueurs pronostiques, et cofacteurs de progression chez la femme

Le suivi prospectif d'une cohorte de femmes dont la date de contamination est connue nous permettra d'étudier :

- . la cinétique et la valeur prédictive de différents marqueurs biologiques,
- . le temps d'incubation entre la contamination et la survenue d'un SIDA,
- . la durée de survie à partir de la date de contamination et de la date de diagnostic de SIDA.

Les facteurs étudiés susceptibles de modifier la rapidité de progression seront :

- . l'âge,
- . le mode de contamination (par voie hétérosexuelle, par toxicomanie par voie injectable, par transfusion),
- . l'existence et le type d'une éventuelle primo-infection symptomatique,
- . les traitements antiviraux,
- . la prévention et les traitements des affections opportunistes,
- . le sous-type VIH identifié (sous-types A à G du groupe M),
- . les co-infections virales et bactériennes,
- . la grossesse,
- . l'histoire de la toxicomanie (effet de l'utilisation continue de drogues par voie injectable ou non),
- . l'existence de contacts répétés avec le VIH après l'infection (par contacts sexuels non protégés avec des partenaires sexuels infectés ou par partages de seringues),
- . les délais entre la contamination, le test de dépistage et l'accès aux soins,
- . les caractéristiques socio-économiques et démographiques.

3.2 Etude des affections liées à l'infection à VIH chez les femmes

Les pathologies gynécologiques étudiées, susceptibles d'être favorisées par l'infection à VIH seront :

- . la dysplasie cervicale : l'incidence, l'évolutivité, la réponse au traitement seront étudiées non seulement en fonction de la durée d'infection et du statut immunitaire, mais également en fonction des infections à Papillomavirus qui seront détectées.
- . l'herpès génital,
- . les condylomes,
- . les mycoses,
- . les salpingites,
- . les troubles menstruels,
- . les pathologies mammaires.

L'incidence depuis la contamination et le pronostic des pathologies non gynécologiques liées à l'infection à VIH (listées dans la classification CDC) seront également étudiés.

Enfin, l'influence de l'infection à VIH sur l'histoire naturelle d'autres infections souvent associées à l'infection à VIH (hépatites B et C, infection à HTLV, MST) sera étudiée.

3.3 Description de l'attitude vis-à-vis de la contraception, de la grossesse et des pratiques sexuelles à moindre risque

La contraception, la survenue et le devenir des grossesses, le comportement sexuel (nombre de partenaires, utilisation de préservatifs...) et l'incidence des MST seront décrits pour les périodes qui précèdent et qui suivent le diagnostic d'infection par le VIH.

Des comparaisons seront effectuées en fonction des pays, des modes de prises en charge des femmes et du contexte législatif (sur la contraception, le dépistage VIH prénatal, l'IVG...) des pays participants.

4. MÉTHODOLOGIE

Cette étude repose sur le suivi prospectif d'une cohorte de femmes infectées par le VIH dont la date de contamination est connue.

4.1. Critères d'inclusion

Les femmes incluses sont infectées par le VIH1 ou le VIH2.

La date de contamination doit être connue à plus ou moins un an, c'est à dire que la contamination doit avoir eu lieu dans un intervalle de temps maximum de 2 ans. La date de contamination est estimée au milieu de l'intervalle, ce qui implique une erreur maximale d'un an. Etant donné la longue période d'incubation du SIDA (une dizaine d'année en moyenne), une telle imprécision semble acceptable.

Les critères pour définir la période de survenue de la contamination sont :

- . l'existence d'un test VIH (-) moins de 2 ans avant le premier test VIH (+),
- . un profil de séroconversion au Western-Blot suivi d'un Western-Blot complet,
- . une transfusion sanguine effectuée avant la période de dépistage systématique des donneurs de sang (en France avant août 1985) et ce, en l'absence de tout autre facteur de risque de contamination.

Les femmes présentant un comportement à risque d'une durée limitée dans le temps (période de toxicomanie par voie injectable inférieure à 2 ans, rapports sexuels non protégés pendant moins de 2 ans avec un partenaire sexuel infecté...) peuvent être incluses. Cependant, comme d'importants facteurs de risque pourraient être sous-estimés dans ce groupe (une femme ayant utilisé une drogue intraveineuse peut oublier de mentionner un partenaire sexuel toxicomane...), il sera important d'assurer la comparabilité de ce groupe avec les autres femmes présentant des arguments plus tangibles pour dater la contamination.

Les femmes participant à l'étude acceptent de venir, tous les 6 mois pendant au moins 3 ans, aux visites basées sur un entretien avec questionnaire et sur un bilan clinique et biologique.

4.2 Collecte des données

Les données sont recueillies de façon rétrospective à l'inclusion, puis de façon prospective au cours du suivi.

4.2.1 Entretien avec questionnaire

Des questionnaires standardisés et anonymes sont utilisés pour recueillir les données des entretiens et des examens à l'inclusion et au suivi (voir annexe n°1).

L'entretien d'inclusion dure environ 30 minutes et aborde les thèmes suivants :

- . informations socio-démographiques,
- . antécédents contraceptifs et obstétricaux,
- . antécédents gynécologiques,
- . antécédents de MST et statut VIH du/des partenaire(s) sexuel(s),
- . comportement sexuel (nombre de partenaires, utilisation de préservatif, histoire de la relation sexuelle en cours).

Le clinicien en charge du suivi de l'infection à VIH fournit des données sur l'histoire de l'infection à VIH (facteurs de risque d'infection, mode et date de l'infection, histoire clinique, biologique et thérapeutique).

Les entretiens de suivi sont beaucoup plus courts (10-15 minutes) et abordent les modifications éventuellement survenues dans la vie de la femme depuis le dernier entretien en ce qui concerne sa contraception, les grossesses, les infections gynécologiques, la toxicomanie, et le comportement sexuel (nombre et type de partenaires sexuels, utilisation des préservatifs).

4.2.2 Bilan gynécologique

a) Examen clinique

Les données de l'examen gynécologique sont recueillies à partir d'un formulaire standardisé (voir annexe n°1)

b) Examen colposcopique

Les gynécologues participant au groupe de travail européen ont choisi, d'un commun accord, la classification internationale simplifiée (voir algorithme en annexe n°3). Quelques centres participants ne sont pas actuellement en mesure d'effectuer une colposcopie systématique pour chaque femme ; il a été décidé que cela ne constituait pas un critère d'exclusion.

c) Frottis cervico-vaginaux et biopsies

Chez la femme VIH (-), il est recommandé d'effectuer un frottis cervical au moins tous les 3 ans. Les lésions pré-néoplasiques semblant plus fréquentes chez les femmes séropositives, il est recommandé d'effectuer un frottis une à deux fois par an chez les femmes VIH (+). Un frottis est donc effectué tous les 6 mois dans le cadre de l'étude. Toutes les lames sont centralisées pour que la lecture soit effectuée par un seul anatomo-pathologiste (Dr Bergeron).

Si le frottis suggère une lésion de haut grade (CIN II ou III), il est prévu de pratiquer une biopsie pour obtenir un diagnostic plus précis. Dans le cas de lésion atypique ou de lésion de bas grade (CIN I), il est prévu de ne pratiquer de biopsie que si la lésion n'a pas disparu au frottis de contrôle à six mois.

En cas de lésion de haut grade confirmée à la biopsie ou de cancer (in situ ou invasif), le choix thérapeutique est laissé au clinicien ; on notera le traitement appliqué et, ses résultats seront évalués sur les frottis/biopsies ultérieurs.

d) Bilan biologique

. Détection et typage des PVHs.

Des prélèvements cervicaux sont centralisés pour congélation.

La détection et le typage des PVHs sont effectués par la méthode de référence, le Southern Blot, dans un seul et même laboratoire (Dr Poveda, CBMS, Institut Pasteur). Les prélèvements négatifs en Southern Blot sont analysés par PCR. Les types PVHs sont classés en fortement oncogènes (16,18, 31,33,35,39) ou faiblement oncogènes (6,11,42).

. Détection de l'Herpès génital.

Etant donné la faible sensibilité des cultures virales, le diagnostic d'herpès génital est établi sur des données d'interrogatoire et d'examen clinique.

La réalisation de la sérologie spécifique de l'HSV2, à partir des sérums congelés est en cours de négociation avec une équipe de recherche extérieure.

. Détection des Chlamydiae.

Elle est effectuée sur prélèvement endocervical par la technique ELISA (80% de sensibilité).

. Détections des Candida, Trichomonas et Gonocoques.

Elles sont effectuées à l'examen direct du prélèvement vaginal qui est systématiquement réalisé. S'il y a suspicion d'infection (existence de symptômes et/ou examen direct positif), des cultures sont réalisées pour confirmer ou infirmer le diagnostic.

4.2.3 Banque de prélèvements cervicaux

Une banque de prélèvements cervicaux est constituée à partir du matériel restant disponible après détection et typage des PVHs.

Un deuxième prélèvement est effectué un an après le premier.

Ce deuxième prélèvement pourra être utilisé :

- . pour le typage PVH d'un sous-groupe de femmes pour qui l'évolution cytologique serait atypique par rapport au type PVH identifié lors du premier prélèvement,
- . et/ou pour la détection d'ADN ou ARN viral (VIH) au niveau génital.

4.2.4 Evaluation de l'état clinique et biologique (voir annexe n°1)

Les données recueillies concernent :

- . l'existence de pathologies listées dans la classification CDC de l'infection à VIH,
- . les traitements en cours,
- . le niveau de marqueurs biologiques de progression de la maladie :
 - les taux de lymphocytes (totaux, CD4+, CD8+)
 - l'antigénémie P24,
 - la β_2 microglobuline,
 - la numération plaquettaire
 - et si possible, le dosage pondéral des immunoglobulines A
- . d'autres données biologiques :
 - sérologies des hépatites B et C, de la syphilis, de la toxoplasmose à l'inclusion (et en fin d'étude si négatives à l'inclusion).
- . l'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine effectuée à l'inclusion.

Comme ces examens sont habituellement inclus dans le bilan des patients VIH (+), ils sont effectués par les laboratoires locaux.

4.2.5 Mise en place d'une banque de prélèvements sanguins

A chaque visite, du sérum de chaque patiente incluse est aliquoté et congelé ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) par le laboratoire local (prélèvement de 10cc de sang sur tube sec).

Dans tous les centres qui disposent d'un plateau technique suffisant, du plasma et un culot cellulaire sont également conservés (-70°C) lors de chaque visite (10cc de sang sur tube+EDTA).

Trois études sérologiques sont déjà prévues.

. Le sérotypage des souches VIH : une convention est en cours d'élaboration avec l'équipe du Pr. J. Goudsmit à Amsterdam.

L'objectif principal est de rechercher d'éventuelles différences de progression de l'infection en fonction du sous-type considéré.

. Les sérologies HTLV effectuées à Madrid.

L'objectif est d'estimer la fréquence des co-infections dans différents groupes de patientes en Europe et d'étudier l'interaction VIH et HTLV sur le devenir clinique de ces deux infections.

. La sérologie HSV2 en cours de négociation.

L'utilisation d'un test spécifique de l'infection HSV2 permettrait d'évaluer la prévalence et surtout l'incidence de cette infection sexuellement transmissible, marqueur d'une activité sexuelle non protégée.

4.3 Nombre de femmes nécessaire

La mise en place de cohortes de sujets non infectés, chez qui l'on observerait de façon prospective la survenue d'infections et le devenir des sujets infectés (cohortes incidentes), serait la méthode la plus fiable pour étudier l'histoire naturelle de l'infection à VIH, mais la mise en place d'une cohorte incidente de femmes présente deux désavantages majeurs :

- premièrement, le recrutement prospectif de femmes contaminées (cas incidents) nécessite de tester de façon répétée des femmes VIH (-) poursuivant des pratiques sexuelles à risque. En Europe, la période d'inclusion devrait durer plusieurs années, avant d'obtenir un nombre suffisant de femmes ayant séroconverti.

- deuxièmement, étant donné la période d'incubation assez longue entre la contamination et la survenue d'un SIDA, ces femmes devraient être suivies pendant au moins 5 ans pour pouvoir décrire l'histoire naturelle de l'infection.

A l'inverse, le recrutement de cas prévalents à date de contamination connue est plus aisé. De plus, comme les femmes sont incluses à distance de l'infection, un suivi plus court sera suffisant pour observer la survenue de cas de SIDA. Cependant des biais de sélection liés à l'évolution de la maladie sont inévitables. Par exemple, parmi les femmes infectées en 1985, seules les femmes ayant survécu 10 ans pourront être incluses. L'analyse devra donc tenir compte de l'année (connue) de la contamination. A l'inverse, les femmes symptomatiques risquent d'être diagnostiquées et donc recrutées plus souvent que les femmes asymptomatiques. Aussi est-il essentiel de collecter des données sur les raisons qui ont mené à effectuer un test de dépistage pour prendre en compte les biais potentiels de sélection.

4.3.1 Estimation de l'incidence des différents événements

Suivant l'hypothèse que pendant les dix ans de suivi de l'infection à VIH, l'incidence attendue de chaque événement décrit dans l'analyse sera comprise entre 5 % et 50%, le tableau ci-dessous donne la précision de l'incidence estimée en fonction du nombre de femmes recrutées ($\alpha = 5\%$) :

	5%	10%	20%	30%	40%	50%
N= 200	2-9	6-15	15-26	24-37	33-47	43-57
N= 500	3-7	8-13	17-24	26-34	36-44	46-54

4.3.2 Identification des cofacteurs

Le nombre de femmes nécessaire pour identifier des cofacteurs de progression dépend de la prévalence du cofacteur étudié et de l'incidence de l'événement étudié.

Par exemple, si la grossesse multiplie par 2 le risque de progresser vers le stade CDC B, environ 100 femmes ayant été enceintes après l'infection par le VIH devront être recrutées pour identifier la grossesse comme facteur de risque de progression ($\alpha = 5\%$, $\beta = 20\%$).

L'analyse de l'influence d'une déplétion en $CD4+ < 200 /mm^3$ sur l'incidence des dysplasies du col nécessitera l'inclusion de 100 femmes avec un taux de $CD4+ > 200$ et 100 femmes avec un taux de $CD4+ < 200$, pour pouvoir observer une différence entre les 2 groupes (respectivement 10% et 25% de dysplasies du col dans les 2 groupes, avec $\alpha=5\%$ et $\beta=10\%$).

Si on estime que les femmes incluses dans l'étude sont infectées depuis 5 ou 6 ans et étant donné les taux de progression observés chez les homosexuels masculins, environ 20% des femmes incluses auront moins de 200 $CD4+$ à l'inclusion. Par conséquent, 500 femmes au total, doivent être incluses, afin qu'au moins 100 femmes avec un taux de $CD4+ < 200$ soient recrutées.

On pourra également comparer les “progresseurs lents” aux “progresseurs rapides”. Si on estime que ces 2 groupes, aux deux extrémités de la courbe de Gauss (distribution des vitesses de progression), représentent chacun 10-15% de la population totale, 50 à 75 femmes devraient être identifiables pour chaque groupe (progression lente et rapide) à partir d'une cohorte de 500 femmes.

4.3.3 Recrutement

L'inclusion de 500 femmes semble nécessaire pour décrire l'histoire naturelle de l'infection à VIH et pour permettre l'identification de facteurs influençant la progression de la maladie.

Seul un recrutement multicentrique est susceptible de réunir un tel nombre de femmes à date de contamination VIH connue. La dimension européenne augmente encore la faisabilité d'un tel recrutement.

Les deux tiers du recrutement des femmes (300) doivent se faire à partir des 3 pays où la prévalence de l'infection chez les femmes est élevée (France, Italie, Espagne) et le tiers restant à partir des autres pays européens (Grèce, Pays-Bas, Belgique, Suède, Finlande, Danemark, Suisse, Portugal).

La cohorte est dite “ouverte”, c’est à dire que les inclusions ne se termineront qu’avec l’étude. En se basant sur les déclarations des centres participants, on estime qu’au moins 3 ans sont nécessaires pour atteindre 500 inclusions.

Afin que les 500 femmes incluses soient suivies au moins deux ans, l’étude devrait durer au minimum 5 ans.

4.4. Considérations éthiques

La participation à l’étude n’entraîne aucune modification notable de la prise en charge habituelle des femmes. En effet, cette participation consiste en :

1. un entretien qui reste confidentiel (voir ci-dessous),
2. un examen gynécologique avec frottis de dépistage des lésions pré-néoplasiques du col utérin. Ce frottis de dépistage peut être considéré comme un bénéfice direct pour la femme, dans la mesure où il est reconnu qu’un tel dépistage diminue l’incidence des cancers invasifs du col. Si ce frottis suggère une dysplasie, l’algorithme de diagnostic prévu par l’étude (biopsie d’emblée si haut grade, frottis de contrôle si bas grade après traitement local anti-infectieux) correspond parfaitement à la prise en charge habituelle de ces femmes. L’opportunité et le choix d’un traitement sont entièrement laissés au choix des médecins participants.
3. un bilan clinique et biologique semestriel de l’infection à VIH, dont le contenu et le rythme sont conformes aux pratiques médicales habituelles.

Cette étude ne rentre pas dans le champ d’application de la loi sur la Protection des Personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (loi n°88-38 du 20/12/1988, modifiée par les lois n°90-86 du 23/01/1990, n°91-73 du 18/01/1991 et n°94-630 du 25/07/1994). En effet, il est stipulé dans le chapitre “Champ d’application” du guide des textes législatifs et réglementaires de cette loi : *“A contrario, sont exclus les travaux portant seulement sur des données déjà disponibles, sur des échantillons obtenus sans affecter l’intégrité corporelle ou dont le prélèvement constitue une partie intégrante d’un acte de soins nécessaire.”* (Ministère des Affaires Sociales et de l’Intégration, édition septembre 1991)

Au moment de l'inclusion, le médecin "recruteur" explique à la femme les objectifs et les modalités de l'étude. Une femme ne sera incluse dans l'étude qu'après avoir signé le formulaire de consentement de participation (voir annexe n°2).

Les données recueillies provenant des dossiers médicaux des médecins traitants sont confidentielles et rendues anonymes quand elles sont transmises au centre coordonnateur de l'étude, le Centre Européen pour la Surveillance Epidémiologique du SIDA (CESES). Seules ces données anonymes font l'objet d'un traitement informatique. Si plusieurs médecins d'un hôpital participent à l'étude, un médecin coordonnateur local centralise et vérifie l'anonymat des données avant de les transférer au Centre Européen responsable de l'analyse. En conséquence, seuls les épidémiologistes du Centre Européen et le médecin coordinateur local ont accès aux questionnaires.

Chaque médecin "recruteur" garde sous sa responsabilité la liste faisant correspondre les codes d'étude aux noms des femmes qu'il aura recrutées. Cette liste lui permet d'attribuer le même numéro d'étude à chaque visite d'une même femme. Cette liste devra être détruite à la fin de l'étude.

L'informatisation des données françaises a reçu un avis favorable en mars 1994 de la part de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

5. ROLE ET FONCTIONNEMENT DES CENTRES PARTICIPANTS

5.1 Coordination

Le Centre Européen pour la Surveillance Epidémiologique du SIDA (CESES), représenté par I. de Vincenzi et C. Larsen, est responsable de la coordination de l'étude au niveau européen.

La coordination consiste en l'élaboration du protocole et du matériel nécessaire au recueil des données (questionnaires, protocoles assurant la qualité des données); le recrutement de centres participants; la centralisation, la saisie, et l'analyse des données; l'organisation de réunions semestrielles; la diffusion et la publication des résultats de l'étude au niveau international.

Cette coordination est financée jusqu'à juin 1996 par la Commission des Communautés Européennes (Programme Biomed 1 de la DG 12).

5.2 Comité de pilotage

Ce groupe est formé de 2 épidémiologistes (A. Van den Hoek à Amsterdam et B. Suligoï à Rome), 2 infectiologues (P. Vernazza à Zurich et J. Peña à Madrid), 2 gynécologues (D. Sperandeo à Marseille et B. Anzén à Stockholm), et 2 membres du CESES (I. de Vincenzi et C. Larsen).

Ce groupe possède le pouvoir de décision en ce qui concerne :

- . les axes de recherche,
- . la préparation des réunions scientifiques,
- . la soumission de protocoles, d'articles dans la presse internationale et de présentations dans les congrès internationaux,
- . les collaborations avec des équipes extérieures au groupe de travail.

5.3 Participation

Les participants sont étroitement associés à l'élaboration du protocole d'étude, à l'analyse et à l'interprétation des résultats.

Un centre est le plus souvent représenté par un centre hospitalier au sein duquel sont impliqués au moins un gynécologue et un interniste/infectiologue. Un épidémiologiste ou moniteur d'études cliniques est également souvent impliqué dans l'étude.

Les participants sont responsables du recrutement, du suivi des femmes et de la qualité des données recueillies.

Le financement européen ne pouvant être utilisé que pour la coordination, chaque centre participant (ou chaque centre coordinateur au niveau national) doit trouver son propre budget de fonctionnement. Ainsi, les femmes recrutées à partir des principaux centres français sont également incluses dans des études locales financées par l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (subvention GECSA AC7, contrats ANRS 94711-182 , ANRS 93028).

Actuellement, les centres participants à l'étude sont :

En France :

. Bordeaux.

GECSA (Pr F. Dabis).

. Marseille.

CISIHs Ste-Marguerite (Pr.J.A. Gastaut) et La Conception (Pr H. Gallais)

. Ile de France.

Boulogne (hôpital Ambroise Paré), Creil (service maternité), Créteil (hôpital Henri Mondor), Colombes (hôpital Louis Mourier), Paris (Bichat, Port-Royal)

A l'étranger :

. Belgique: Institut de médecine tropicale (Anvers)

. Danemark: Rigshospitalet (Copenhague)

. Espagne: Hospital Txagorritxu (Vitoria)

La Paz, Sandoval, 12 Octubre hospitals (Madrid)

STD clinic (Madrid)

Hospital "Carlos Haya" (Malaga)

. Finlande: Universiy of Helsinki (Helsinki)

. Grèce: Athens School of Hygiene (Athènes).

. Italie: Istituto Superiore di Sanita (Rome)

Istituto di Igiene (Milan)

. Pays-Bas: Municipal Health Service (Amsterdam)

. Portugal :	Hospital de Santa Maria (Lisbonne)
	Hospital de Curry Cabral (Lisbonne)
	Hospital Universitario (Coimbra)
. Suède	Dept of Epidemiology et Karolinska hospital (Stockholm)
	Huddinge hospital (Huddinge)
	Dandryd hospital (Dandryd)
. Suisse	Hospital St- Gallen (St-Gallen)

La plupart de ces centres ont déjà collaboré à une étude multicentrique européenne sur la transmission hétérosexuelle du VIH, étude qui était également coordonnée par le CESES.

La participation d'autres centres à l'étude reste ouverte.

5.4 Equipes "sous contractantes"

La banque de données informatiques, et les prélèvements sanguins et génitaux congelés sont à la disposition d'équipes de recherche que ce matériel intéresserait afin d'atteindre des objectifs spécifiques. Les propositions d'études sont évaluées par le comité de pilotage. Le financement nécessaire pour ces études spécifiques est à la charge du laboratoire demandeur.

Deux propositions ont déjà été acceptées :

- . Le sérotypage des souches VIH (J. Goudsmit, Amsterdam) afin de comparer la prévalence des sous-types non B dans cette cohorte de femmes VIH (+) vivant en Europe et de rechercher d'éventuelles différences dans l'histoire naturelle de l'infection par les différents sous-types.
- . La sérologie HTLV (J. Peña, Madrid) afin d'estimer la fréquence des co-infections HTLV, VIH dans cette cohorte européenne et de rechercher d'éventuelles influences réciproques des 2 types de virus.

5.5 Règles de publication

Toute publication internationale devra être approuvée par le comité de pilotage.

Chaque publication sera signée par le “groupe de travail européen sur l’histoire naturelle de l’infection à VIH chez la femme”. Si les éditeurs exigent des noms d’auteurs, entre 3 et 6 auteurs seront choisis par le comité de pilotage en ajoutant la mention “for the European Study Group on the Natural History of HIV Infection in Women”.

Pour chaque publication soumise par une équipe “sous contractante”, les auteurs de l’équipe en question devront ajouter la mention “for the European Study Group on the Natural History of HIV Infection in Women”.

Pour chaque publication, la composition du groupe de travail mentionnant la composition du comité de pilotage et la liste des centres participants sera indiquée. Pour chaque centre, le nombre de noms cités dépendra du nombre de femmes incluses dans la cohorte :

< 20 femmes : 1 nom

20-29 femmes : 2 noms

>29 femmes : 3 noms

6. LISTE DES PARTICIPANTS

6.1 Liste complète

Belgique	ANVERS	Institute of Tropical Medicine	Dr M. Vandenbruaene Dr M. Laga
Danemark	COPENHAGUE HVIDOVRE	Rigshospitalet Hvidore Hospital	Dr B. Kvinesdal Mme T. Bruun
Espagne	MADRID	Hospital Universitario "La Paz" Hospital 12 de Octubre	Pr J.M. Pena** Dr R. Rubio Dr F. Pulido Dr E. Perez Cecilia Dr S. Garcia Perez
	MALAGA	Hospital Universitario San Carlos Centro Sanitario Sandoval Hospital Materno Infantil "Carlos Haya"	Dr A.Reche Rosado Dr F.M. Gomez Trujillo
	VITORIA	Hospital Txagorritxu	Dr J.M. Agud
Finlande	HELSINKI	University of Helsinki	Pr J. Paavonen Dr H. Savonius
France	BORDEAUX	Université de Bordeaux II	Pr F. Dabis Dr C. Marimoutou
	BOULOGNE	C.H.U.Ambroise Paré	Pr E. Rouveix
	CREIL	C.H. de Creil	Dr P. Cesbron
	CRETEIL	Hôpital Henri Mondor	Pr A. Sobel Dr Babut
	CERGY	Laboratoire IPECA-CERBA	Dr C. Bergeron*
	COLOMBES	Hôpital Louis Mourier	Dr C. Crenn-Hébert Dr F. Meier
	MARSEILLE	Hôpital de la Conception	Dr C. Michon
		Hôpital Sainte Marguerite	Pr H. Gallais Dr M.E. Mars
	PARIS	CHU Bichat-Claude Bernard	Pr J.A. Gastaut Dr D. Sperandeo**
		Hôpital Port-Royal	Dr E. Bouvet Dr M.H. Prévot
		Gynécologue	Dr I. Heard
	ST-MAURICE	Institut Pasteur CBMS	Dr L. Mandelbrot
		Hôpital National de St-Maurice	Dr A. Odier Dr J.D. Poveda*
			Dr C. Giorgi* Dr H. Vrillon*
Grèce	ATHENES	Athens School of Hygiene	Pr A. Roumeliotou Dr E. Trichopoulou

* Laboratoires associés

** Comité de pilotage

Italie	BRESCIA	Civil Hospital	Dr P. Febbrari
	MILAN	Clinica Ostetrica e Ginecologica VII	Pr M. Conti
	PADOVA	Istituto di Igiene	Dr C. Bonazzi
		Istituto di Oncologia	Dr Minucci
	ROME	Istituto Superiore di Sanità	Dr A. Del Mistro
		Hospital San Giovanni	Dr B. Suligoï**
			Dr F. Di Sora
Pays-Bas	AMSTERDAM	Municipal Health Service	Dr IB Spijkerman
			Dr A. Van den Hoek**
Portugal	COIMBRA	Hospitais da Universidade de Coimbra	Dr M.I. Alves Ramos
			Pr de Oliveira Fagulha
	LISBONNE	Consulta DST	Dr J. Cardoso
		Hospital de Santa Maria	Pr F. Antunes
			Dr M. Doroana
Suède	HUDDINGE	Huddinge Hospital	Dr P.O. Pehrson
			Dr K. Elfgrén
	DANDERYD	Danderyds Hospital	Dr Bo Anzén**
Suisse	ST-GALLEN	Kantonsspital	Dr P.L. Vernazza**

6.2 Sélection de 15 références bibliographiques des participants

- Anzen** B et al

HIV and child-bearing : clinical outcome and aspects of mother to infant transmission.

AIDS 1991; 5(9):1111-6

- Bergeron C. et al

HPV associated with cervical intraepithelial neoplasia. Great diversity and distinct distribution in low and high grade lesions.

Am J Surg pathol 1992; 16(7):641-9

- Conti M. et al

HPV, HIV infection and cervical intraepithelial neoplasia in former intravenous drug abusers.

Gynecol Oncol 1993; 49:344-348

- Del Mistro A. et al

Human Papillomavirus infections of the genital region in Human Immunodeficiency Virus seropositive women: integration of type 16 correlates with rapid progression.

Eur j Gyn Oncol 1994; 15(1):50-8

- De Vincenzi** I for the European Study group on Heterosexual Transmission of HIV

A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners.

N Engl J Med 1994; 331(6):341-6

- Heard I. et al

Papanicolaou smears in Human Immunodeficiency virus-seropositive women during follow-up

Obstet Gynecol 1995; 86:749-53

** Membres du comité de pilotage

- Laga M. et al
Condom promotion, STD treatment and declining incidence of HIV-1 infection in female Zairian sex workers.
Lancet 1994; 344:246248
- Lingren S. et al
Screening for HIV1 antibodies in pregnancy : results from the Swedish national programme.
BMJ 1993; 307(6917):1447-51
- Paavonen J. et al
Vulvar and vaginal colposcopic pictures of Human Papillomavirus infection
Eur J Gyn Oncol 1995; 16(3):228-31
- Pulido F., Pena** JM, Rubio R.
Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire.
N Engl J Med 1995; 33(8):519-520
- Spijkerman IJB et al
Lower prevalence and incidence of HIV-1 syncytium-inducing phenotype among injecting drug users compared with homosexual men.
AIDS 1995; 9:1085-92
- Suligoi** B.
The National Surveillance System for Sexually Transmitted Diseases in Italy. STD Surveillance Working Group.
MMWR CDC Surveillance Summaries; 41(1):35-41, 1992 Mar.
- van den Hoek** (J).A.R. et al
Predictors of mortality in the Amsterdam cohort of HIV-positive and HIV-negative drug users.
Am J Public Health in press
HIV, sexually transmitted diseases and gynaecologic disorders in women: increased risk for genital herpes and warts among HIV-infected prostitutes in Amsterdam.
AIDS 1995; 9:1071-1078
- Vernazza** PL et al
Detection and biologic characterization of infectious HIV-1 in semen of seropositive men
AIDS 1994; 8:1325-1329

** Membres du comité de pilotage