

Université de Montréal

**Risque d'acquisition du virus de l'immunodéficience
humaine (VIH) chez les femmes utilisant des hormones
contraceptives orales et injectables**

par
Sophie Tijanic

Médecine Sociale et Préventive
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Science
en Santé Communautaire
Option Recherche

Mai, 2014

© Sophie Tijanic, 2014

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Risque d'acquisition du virus de l'immunodéficience
humaine (VIH) chez les femmes utilisant des hormones
contraceptives orales et injectables**

présenté par :
Sophie Tijanic

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Vin-Kim Nguyen
président-rapporteur

M. Benoit Mâsse
directeur de recherche

Mme. Joanne Otis
membre du jury

Résumé

Objectif : Étudier l'association entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et le risque d'acquisition du VIH-1 chez les femmes au Malawi, en Afrique du Sud, en Zambie et au Zimbabwe.

Devis : Analyses secondaires de 2887 femmes âgées de 17-55 ans ayant participé à l'étude HPTN 035, une étude de phase II/IIb sur l'efficacité de deux gels microbicides pour prévenir la transmission du VIH chez les femmes à risque.

Méthodes : L'association entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et le risque d'acquisition du VIH-1 a été évaluée en utilisant des modèles de Cox. Des risques relatifs sont estimés où le groupe de référence est celui des femmes qui n'utilisent pas de contraceptifs hormonaux. De plus, un modèle multivarié de Cox est utilisé afin de contrôler pour les facteurs potentiellement confondants.

Résultats : Les contraceptifs injectables ont été utilisés par 52,1% des femmes, alors que les contraceptifs oraux ont été utilisés par 20,7% de celles-ci. Pendant l'étude, il y a eu 192 séroconversions. L'incidence observée du VIH était de 2,28; 4,19 et 4,69 pour 100 personnes-années pour les contraceptifs oraux, injectables et non hormonaux, respectivement. Lors de l'analyse multivariée, nous n'avons trouvé aucune association significative entre l'usage des contraceptifs hormonaux et l'acquisition du VIH-1. Le risque relatif ajusté (RRa) pour les contraceptifs oraux est de 0,573 (IC de 95% : [0,31-1,06]) et 0,981 (IC de 95% : [0,69 ; 1,39]) pour les contraceptifs injectables.

Conclusions : Bien que cette étude ne démontre pas d'association entre l'usage des contraceptifs hormonaux et le VIH-1, nous concluons toutefois que ces méthodes de contraception ne protègent pas contre le VIH-1, et il est ainsi recommandé aux femmes utilisant des hormones contraceptives de toujours utiliser le condom pour prévenir l'infection au VIH-1.

Mots clés : contraception hormonale; contraceptifs hormonaux; acétate de médroxyprogestérone (DMPA); Depo-Provera; contraceptifs oraux, contraceptifs injectables, virus de l'immunodéficience humaine, VIH-1, acquisition du VIH-1, transmission du VIH-1.

Abstract

Objective: To investigate the association between the use of hormonal contraceptive and the risk of acquiring HIV-1 infection in women from Malawi, South Africa, Zambia and Zimbabwe.

Design: Secondary analyses of 2887 women aged 17-55 years who participated in the HPTN 035 trial, a Phase II/IIb trial on the efficacy of two microbicide gels to prevent HIV transmission in women at risk in Africa.

Methods: The association between the use of hormonal contraceptive and the risk of acquiring HIV-1 was evaluated using Cox proportionnal models. Relative risks of exposed women were estimated using as a reference group the women who do not use hormonal contraceptives. In addition, a multivariate Cox model was used to control for potentially confounding factors.

Results: Injectable contraceptives were used by 52.1 % of women, while oral contraceptives were used by 20.7% of them. During the study, there were 192 seroconversions. The observed HIV-1 incidence was 2.28, 4.19 and 4.69 per 100 woman-years for oral, injectable and non-hormonal contraceptive users, respectively. In multivariate analysis, we found no significant association between the use of hormonal contraceptives and HIV-1 acquisition. The adjusted relative risk (aRR) for oral contraceptives was 0.573 (95% CI: [0.31 to 1.06]) and 0.981 (95% CI: [0.69, 1.39]) for injectable contraceptives.

Conclusions: Although this study did not demonstrate an association between hormonal contraceptive use and the risk of HIV-1 infection, we conclude, however, that these methods of contraception do not protect against HIV-1, and it is thus recommended that women using contraceptive hormones always use condoms to prevent HIV-1.

Keywords: hormonal contraception, hormonal contraceptives, medroxyprogesterone acetate (DMPA), Depo-Provera, oral contraceptives, injectable contraceptives, human immunodeficiency virus, HIV-1, HIV-1 acquisition, HIV-1 transmission.

Table des matières

Titre	i
Membres du jury	ii
Résumé	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations	x
Dédicace	xii
Remerciements	xiii
Préface	xiv
1. VIH/SIDA	18
1.1 Historique du VIH	18
1.2 Origine du VIH	19
1.3 Biologie du VIH	19
1.4 Les modes de transmission du VIH	20
1.5 Les facteurs de risque	21
1.6 Le modèle écologique	22
1.7 La prévention	26
1.7.1 La prévention combinée	26
1.7.2 Les méthodes biomédicales de prévention du VIH	28
1.7.2.1 Les gels vaginaux et les microbicides	28
1.7.2.2 La prévention pré-exposition (Oral PrEP)	28
1.7.2.3 La circoncision	29
1.7.2.4 Le vaccin	30
1.7.2.5 Le condom féminin	30
1.7.2.6 L’anneau vaginal	30
2. La planification familiale et la contraception	32
2.1 La contraception hormonale	32

2.2 Le cadre conceptuel biologique.....	33
2.2.1 L'appareil reproducteur féminin	33
2.2.2 Impact sur le système immunitaire féminin	35
2.2.3 Les études féminines et animales	39
3. La contraception hormonale et le VIH	43
3.1 La contraception et le condom	43
3.2 Les études épidémiologiques	45
3.2.1 Les premières études	45
3.2.2 Les récentes études.....	46
3.2.2.1 Les études ne démontrant pas d'association	46
3.2.2.2 Les études démontrant une association	48
3.2.3 Les dernières études	51
4. La question de recherche.....	52
5. Étude HPTN 035	53
5.1 Brève description de l'étude HPTN 035	53
5.2 Résultats principaux de l'étude HPTN 035.....	54
6. Méthodes	55
6.1 Devis.....	55
6.2 Mesures des variables principales.....	55
6.3 Définition de l'exposition.....	56
6.4 Échantillon	57
6.5 Analyses statistiques	57
6.6 Éthique	58
6.7 Contribution des chercheurs.....	59
7. Résultats	60
8. Discussion	70
8.1 Variables principales.....	70
8.2 Limites et Forces	71
8.2.1 Limites.....	71
8.2.2 Forces	75
8.3 Objectif de l'étude.....	75

9. Recommandations	77
10. Conclusion.....	82
Références	83
Annexe 1: Questionnaire.....	xcix
Annexe 2: Formulaire éthique.....	cxxii

Liste des tableaux

Tableau I : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques observées lors de la visite de recrutement des 2887 femmes par pays	62
Tableau II : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques observées lors du recrutement des 2887 femmes par groupe d'exposition aux contraceptifs.	63
Tableau III : Incidences observées du VIH-1 par pays et par groupe d'exposition	64
Tableau IV: Risques relatifs ajustés : utilisation de la contraception hormonale et risque d'acquisition du VIH-1 pour les femmes de l'étude HPTN035	67
Tableau V: Promotion de la double protection à travers une approche écologique.....	80

Liste des figures

Figure 1 : Adaptation du modèle écologique de Bronfenbrenner	25
Figure 2 : Cycle menstruel	34
Figure 3 : Action des hormones féminines sur le système immunitaire	36
Figure 4 : Fenêtre de vulnérabilité à l'infection par le VIH	38
Figure 5 : Action du cycle hormonal et changements immunitaires associés.....	38
Figure 6 : Cadre conceptuel des hypothèses sur la contraception hormonale et le risque d'infection au VIH	40
Figure 7 : Pays impliqués dans l'étude HPTN035	53

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARF	: Appareil reproducteur féminin
ARN	: Acide ribonucléique
ASS	: Afrique subsaharienne
AZT	: Azidothymidine
BTS	: Bangkok tenofovir study
CD4+	: Cluster de différenciation 4
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CH	: Contraception hormonale
CHI	: Contraception hormonale injectable
CHO	: Contraception hormonale orale
CLs	: Cellules de Langerhans
DMPA	: Acétate de médroxyprogestérone
ECR	: Étude clinique randomisée
FDA	: Food and Drug Administration
GRID	: Gay Related Immune Deficiency
HARSAH	: Homme Ayant des Relations Sexuelles avec d'Autres Hommes
HPTN	: HIV Prevention Trials Network
HSV-2	: Virus de l'Herpès Simplex Type 2
IC	: Intervalle de confiance
IRR	: Rapport de taux d'incidences
ITSS	: Infection transmissible sexuellement et par le sang
LAV	: Lymphadenopathy associated virus
MMWR	: Morbidity and Mortality Weekly Report
NU	: Nations Unies
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PrEP	: Prophylaxie pré-exposition
P-A	: Personne-années
PH	: Proportionnalité des ratios
RC	: Rapport de cotes

RR	: Risque relatif
RRa	: Risque relatif ajusté
SIDA	: Syndrome de l'immunodéficience acquise
UDI	: Utilisateur de drogue injectable
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VIS	: Virus de l'immunodéficience simienne
VIScpz	: Virus de l'immunodéficience simienne du chimpanzé troglodyte
VISsm	: Virus de l'immunodéficience simienne du singe mangabey
VPH	: Virus du Papillome Humain

Je dédie ce mémoire à toutes les femmes dans le monde.

Remerciements

Je voudrais remercier ma mère, Cécile Lafitte, qui a cru en moi et qui m'a encouragée tout au long de ce travail. Je voudrais aussi remercier mon directeur M. Benoît Mâsse et son équipe de l'URCA du centre hospitalier de Ste-Justine, pour leur aide ainsi que leur soutien.

Enfin, je voudrais remercier ma sœur Natasha et son fils Angelo (mon filleul) pour les distractions!

Préface

Implications de la planification familiale au niveau de la santé publique

L'avenir des jeunes filles et des femmes est une priorité pour les gouvernements, les entreprises et la société civile. La preuve est que ces instances se sont réunies lors du forum économique de Davos pour mettre le droit des femmes à l'ordre du jour mondial (1, 2). De plus, la directrice exécutive de la branche pour l'égalité des genres et l'autonomisation des femmes des Nations Unies a mentionné lors d'un communiqué que les objectifs du millénaire pour le développement (OMD) ont joué un rôle prépondérant auprès des femmes grâce aux améliorations sur: l'éradication de la pauvreté, l'éducation, la santé, l'accès à l'eau, la salubrité et l'environnement. Certains de ces objectifs ont bénéficié de progrès, alors que d'autres non. Les délaissés sont, entre autres, les normes sociales, l'accès au travail, la participation aux prises de décisions et la mortalité maternelle (3). Du point de vue de l'impact sur la santé publique, ainsi qu'en accord avec les considérations de l'organisation mondiale de la santé (OMS), la mise en place de programmes de planification familiale est essentielle pour atteindre, d'ici 2015, plusieurs des huit OMD des Nations Unies (4). Par exemple, la planification familiale permet de créer un ralentissement de la croissance de la population, ce qui aide à faire progresser l'autonomisation des femmes. Celles-ci ont l'opportunité de faire des choix plus éclairés sur leur vie sexuelle et reproductive, ce qui leur laisse plus de temps pour participer activement à la vie sociale et économique. On observe l'effet de ces programmes de santé sexuelle particulièrement chez les adolescentes puisqu'en prévenant des grossesses, ces dernières peuvent ainsi poursuivre leur éducation et établir les bases d'un futur prometteur. La planification familiale permet aussi d'investir pour une meilleure santé auprès des femmes et des enfants.

En espaçant les grossesses, on réduit certains problèmes de santé et plusieurs avortements à risque, responsables de décès maternels et infantiles évitables. Finalement, les programmes de planification familiale pourraient aider à enrayer l'épidémie du VIH. Ceux-ci permettent, entre autres, aux femmes séropositives d'éviter des grossesses non désirées et offrent des services de thérapie antirétrovirale lors de la grossesse, ce qui permet de réduire de beaucoup les risques de transmission verticale. De plus, ces programmes font la promotion de l'usage approprié du

condom féminin et masculin protégeant contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) et le VIH (5, 6).

Interaction entre la planification familiale et la transmission du VIH

Les décideurs de politiques de santé publique et leurs organismes reconnaissent qu'il est avantageux pour la santé des populations de jumeler les services et programmes entourant le VIH et la planification familiale. La santé sexuelle passe par une multitude d'informations et d'activités qui peuvent être mieux véhiculées par des programmes conjoints. Il est important pour les femmes qui recherchent des moyens d'éviter des grossesses d'être informées des risques d'acquérir et de transmettre le VIH. Plus particulièrement, ces services pourraient bénéficier aux pays en voie de développement (à évaluer selon chaque contexte). On constate souvent que les pays avec des prévalences élevées de VIH ont également des besoins non satisfaits en planification familiale et que beaucoup de leurs femmes sont à la fois à risque de grossesses non désirées et d'infection au VIH (7). Il est aussi important pour les femmes séropositives qui consultent pour des soins de santé d'être informées des risques d'une grossesse et des bénéfices d'une thérapie ART ainsi que des soins à l'enfant pour prévenir les risques de transmission verticale (8, 9). De plus, associer les programmes de planification familiale et de prévention du VIH pourrait prévenir la discrimination, la stigmatisation, et la violence envers les gens qui veulent consulter pour des informations ou des soins sur le VIH.

En résumé, offrir des services de prévention du VIH et de planification familiale favorise : la prévention de la transmission mère-enfant ; diminue les grossesses à risque et diminue les morts maternelles et infantiles ; favorise l'éducation, l'autonomisation et l'égalité ; favorise l'accès à des soins de qualité et favorise la promotion du condom féminin et masculin. À ce sujet, Eileen & *al.* recommandent que les programmes de prévention du VIH soient incorporés dans les interventions de planification familiale puisque les femmes qui utilisent des contraceptifs non barrières font un usage inconsistant du condom (surtout celles qui ont eu des enfants) (10).

Problème associé à la contraception et à l'utilisation du condom

La planification familiale apporte beaucoup de bienfaits pour la femme et ceux-ci sont amplifiés lorsque des programmes de prévention du VIH les accompagnent. Par contre, il est

important de mentionner aussi les effets négatifs de l'utilisation de contraceptifs modernes incluant les contraceptifs hormonaux.

L'usage des contraceptifs par les femmes peut se faire à l'insu du partenaire sans la nécessité de négocier (l'usage d'un condom) avec celui-ci. La difficulté est d'éviter une forte migration dans le type de contraceptifs utilisés par les femmes où les contraceptifs modernes sont utilisés au détriment du condom. Une telle migration aurait des effets désastreux au niveau de la prévention des ITS et du VIH. Cette migration a été observée dans l'étude de Eileen & al. qui mentionne que des travailleuses du sexe utilisant des contraceptifs modernes sont moins portées à utiliser le condom de façon assidue avec leurs clients réguliers (OR : 0,30 IC : 0,19-0,47), ainsi qu'avec leurs partenaires non commerciaux (OR : 0,15 (0,09-0,24) (11). De plus, une autre étude a démontré que les femmes qui utilisent des méthodes telles que les injectables, les implants et les dispositifs intra-utérins versus celles qui utilisent les contraceptifs oraux, sont moins portées à utiliser le condom. Cette même étude mentionne également que l'utilisation de la double protection (condom et contraceptif moderne) pourrait réduire de 80% les grossesses non planifiées ainsi que les avortements (12) sans parler de la diminution des risques d'infection au VIH.

Malheureusement, bien que 222 millions de femmes dans les pays en voie de développement n'aient pas accès à la contraception, celles qui y ont accès ne l'utilisent pas de façon optimale. Les femmes en âge de procréer ont une vie sexuelle active, et celles qui utilisent des contraceptifs hormonaux et dans des pays avec des fortes prévalences du VIH sont plus à risque puisqu'elles peuvent négliger l'usage du condom.

La migration de l'utilisation du condom vers d'autres contraceptifs, sans efficacité pour prévenir la transmission des ITS et du VIH, est un problème important de santé publique. À ceci, on doit ajouter les préoccupations récentes de l'OMS au sujet de l'usage des contraceptifs hormonaux. Récemment, l'OMS a communiqué que l'utilisation des hormones contraceptives pourraient augmenter les risques d'acquisition du VIH chez les femmes en âge de procréer (13-15). Les études évaluées par un groupe d'experts lors d'une consultation ne sont pas concluantes puisque ces études ne démontrent pas toutes une association. Étant donné ces résultats divergents,

d'autres recherches et résultats sont nécessaires pour déterminer le lien possible et permettre d'établir des recommandations pour l'usage de la contraception (16). Cette inquiétude de l'OMS amplifie le problème de migration dans le type de contraceptifs utilisé par les femmes.

Argumentaire et objectif de ce mémoire

Aujourd'hui, l'OMS est très préoccupée par la question de l'association entre l'utilisation des contraceptifs hormonaux et le risque d'acquisition du VIH chez les femmes. Ceci est d'autant plus problématique car les contraceptifs hormonaux font partie des méthodes recommandées par le guide médical sur l'utilisation de la contraception (15). Il est donc impératif pour la santé des femmes ainsi que pour la santé mondiale de réviser (au besoin) ces recommandations sur des résultats probants afin d'offrir des services de qualité et ainsi améliorer la santé.

Il faut d'une part répondre à cette question pour permettre à la santé reproductive et la planification familiale d'être optimales, et d'autre part, pour ne pas indirectement contribuer à augmenter l'épidémie du VIH. Le VIH est encore la principale cause de décès chez les femmes en âge de procréer dans plusieurs pays. On observe que les politiques de santé publique mondiales veulent jumeler les programmes de prévention du VIH avec les programmes de planification familiale et que ces politiques désirent du même coup augmenter l'accès aux contraceptifs. Il est donc impératif d'évaluer l'association entre l'usage de contraceptifs hormonaux et le VIH. Faute de quoi, les efforts publiques et politiques pour la santé des populations auront des effets indirects néfastes qui pourraient maintenir et même augmenter l'ampleur de la pandémie de VIH.

1. VIH/SIDA

1.1 Historique du VIH

La première fois que nous avons entendu parler du virus de l'immunodéficience humaine ou VIH (le nom VIH ne sera adopté qu'en 1986), est en 1981. En cette année, un rapport du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) d'Atlanta, paru dans le *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) fait état de cinq homosexuels atteints d'une forme rare de pneumonie (*pneumocystis carinii*) normalement détectée chez des gens immunosupprimés (17). On nomme alors cette nouvelle affection *Gay Related Immune Deficiency* (GRID). Par la suite, plusieurs autres cas similaires ont été recensés à travers les États-Unis et l'Europe. En 1982, l'infection ne concerne plus seulement les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH), mais est aussi recensée chez des hémophiles et des utilisateurs de drogues injectables. On préconise alors qu'il s'agit d'un virus et on utilise le terme syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) pour la première fois. Par la suite, en 1983, des chercheurs de l'Institut Pasteur décrivent le virus qui est responsable du VIH-1, qu'ils nomment initialement le *lymphadenopathy associated virus* (LAV), et en 1985, un deuxième virus originaire de l'Afrique de l'Ouest, le futur VIH-2 est identifié et nommé LAV-2 (18, 19).

Entre temps, la communauté scientifique essaie de comprendre et de combattre ce fléau. En 1984, on conçoit les premiers antirétroviraux (l'azidothymidine ou AZT) et distingue différents modes de transmission du virus. Par la suite, on crée les premiers tests de dépistage. Mais l'épidémie continue de faire des ravages et touche hommes, femmes et enfants et on observe que la voie principale de transmission est par les relations sexuelles non protégées. En 2011, on estime que 34 millions de personnes sont infectées par le VIH dans le monde avec 2,5 millions qui sont nouvellement infectées et 1,7 millions qui sont décédées du sida. De ces chiffres, 1,8 millions de nouvelles infections ont lieu en Afrique Subsaharienne (ASS), pour un total de 23,5 millions d'infections en 2011, dont près de 12 millions de femmes (20, 21).

1.2 Origine du VIH

Bien que les premiers cas de sida ont été diagnostiqués dans les années 80, c'est dans les années 20, en Afrique centrale, que l'on peut remonter jusqu'aux premières traces du virus. Le docteur Jacques Pépin, dans son ouvrage intitulé *The Origins of AIDS* trace une hypothèse de comment le virus a pu exponentiellement se transmettre à travers le temps et en arriver où nous en sommes aujourd'hui (22). Il est intéressant de mentionner que, grâce à des analyses phylogénétiques, on a pu établir que le virus VIH-1 (groupes M, N, O et P) prend ses origines du virus de l'immunodéficience simienne (VIScpz) isolé chez des chimpanzés troglodytes. Une de ces quatre souches, la M, pour *main* (principale), est celle qui est la plus répandue, et celle qui est responsable de l'épidémie majeure qui subsiste en ASS et dans le monde (23). Par contre, pour ce qui est du VIH-2, de moindre virulence, et plutôt restreint en Afrique de l'Ouest, les analyses phylogénétiques ont démontré qu'il vient du virus de l'immunodéficience simienne présent chez le singe mangabey (VISsm) (24).

1.3 Biologie du VIH

Le VIH appartient à la famille des rétrovirus. Cette catégorie de virus possède un matériel génétique sous forme d'acide ribonucléique (ARN). De plus, la réplication de ce matériel se fait à l'aide d'un enzyme appelé transcriptase inverse qui a la particularité de créer des erreurs de transcription des gènes, ce qui crée maintes mutations, rendant difficile pour le système immunitaire de combattre ce type de virus. Aussi, cette forme de rétrovirus appartient à la catégorie des lentivirus; c'est-à-dire un virus qui cause une infection à progression lente. La personne infectée peut développer des symptômes sérieux que plusieurs années après son infection initiale et potentiellement ainsi transmettre le virus à d'autres personnes pendant la longue phase asymptomatique (25).

Le VIH affecte seulement les humains, créant des déficiences du système immunitaire. Il pénètre dans le corps par divers modes de transmission (voir section 1.4). Brièvement, le VIH se lie et fusionne avec les cellules lymphocytes T, les lymphocytes cluster de différenciation 4 (CD4+), libérant son ARN et prenant possession de l'acide désoxyribonucléique (ADN) de la

cellule saine pour se répliquer. Lors du processus de fusion, l'enveloppe de glycoprotéine (gp 120) virale et les récepteurs CXCR4 ou CCR5 des cellules humaines sont impliqués (26). À la fin de ce processus, une nouvelle cellule virale émerge du globule blanc infecté créant ainsi sa lyse et sa destruction. Ce procédé finit par affecter, affaiblir et rendre inefficace le système immunitaire, créant à la longue la maladie, le sida (25, 27).

1.4 Les modes de transmission du VIH

Pour que la transmission du virus soit optimale, il existe quelques conditions nécessaires. Tout d'abord, le VIH doit être présent, en quantité suffisante, et doit avoir une porte d'entrée contenant des CD4+ : le sang et les muqueuses. Plusieurs fluides biologiques peuvent contenir le virus infectieux. Par exemple, on en retrouve dans le sperme, le fluide pré-séminal, les sécrétions vaginales et anales, le lait maternel, et le liquide amniotique. Les trois modes principaux de transmission du virus sont : sanguin, vertical et horizontal. La transmission sanguine englobe les catégories de contaminations professionnelles, transfusionnelles, ainsi que les utilisateurs de drogue injectable (par le partage de seringues infectées). La transmission verticale est la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Finalement, la transmission horizontale ou sexuelle, est celle qui nous intéresse principalement dans le cadre de ce mémoire (28). Il est bien connu que la transmission homosexuelle représente un mode important dans l'épidémie du VIH. Par exemple, aux États-Unis, les hommes de 25 à 34 ans ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) ont 30% plus de risques de contracter le VIH (29). La probabilité de transmission par des relations anales réceptives non protégées est beaucoup plus élevée que celle par des relations vaginales non protégées. La transmission hétérosexuelle, elle, comporte deux fois plus de risque de transmission pour les femmes que pour les hommes et est plus élevée dans les pays à faible revenu (30, 31). Ces données sont d'autant plus alarmantes pour l'ASS où les femmes représentent 58% des personnes infectées. Cela signifie 13,6 millions de femmes infectées comparativement à 9,9 millions d'hommes (31).

1.5 Les facteurs de risque

Selon l'Agence de la santé publique du Canada, un facteur de risque est défini comme étant « *un aspect du comportement ou du mode de vie de quelqu'un, une caractéristique avec laquelle une personne est née, ou un événement auquel elle a été exposée et qui est associé à une condition de santé particulière* (32). » Ainsi, il existe divers facteurs de risque associés à l'infection au VIH. Dans le cadre de ce mémoire, les facteurs de risque concernant les femmes nous intéressent plus particulièrement. Tout d'abord, prenons en compte les risques de type biologique. Par exemple, les femmes, par leur anatomie, ont 2 à 4 fois plus de risques qu'un homme de contracter l'infection lors de rapports hétérosexuels non protégés. Cela est dû, entre autres, au fait qu'il y ait une plus grande concentration de virus dans le sperme que dans les sécrétions vaginales, et que celui-ci peut rester plus longtemps (des jours) sur les muqueuses vaginales (plus grande surface mucosale) (33). Aussi, les muqueuses vaginales contiendraient des cellules dendritiques (CD), présentatrices d'antigènes, ce qui augmente les risques d'infection (34). De plus, les changements du pH de la flore vaginale augmentent les infections bactériennes, comme les vaginoses, qui elles, à leur tour, augmentent le processus inflammatoire (celui-ci est aussi augmenté par les ITSS). Ce processus engendre des réactions immunitaires qui entraînent une augmentation des cellules présentatrices de co-récepteurs (CCR5/CXCR4) (26, 35). Par le fait même, plusieurs auteurs mentionnent que la présence d'une infection transmissible sexuellement et par le sang (ITSS) peut multiplier les risques d'infection au VIH par 10 (25, 33, 36). L'âge est aussi une caractéristique qui affecte les facteurs biologiques. Chez les jeunes femmes, un col de l'utérus immature a moins de cellules (il est plus mince) ou ces dernières ne sont pas bien alignées (ectopie). L'organe sexuel immature est plus fragile aux déchirures et abrasions lors de relations sexuelles. Finalement, les changements hormonaux sont possiblement aussi associés à une augmentation du risque (voir section revue de littérature).

Bien sûr, ces risques ne peuvent être évalués seuls, ils sont la plupart du temps associés avec des risques de nature culturelle, sociale, comportementale et démographique. Les femmes, dans bien des régions du monde, sont souvent considérées comme une population vulnérable. Leurs rôles sociaux sont subordonnés à l'homme et elles n'ont souvent pas le pouvoir décisionnel entourant leurs relations sexuelles afin de se protéger adéquatement (et/ou sont peu ou pas

éduquées). Cela implique, dans bien des cas, leur soumission vers des pratiques sexuelles très à risque. Par exemple, les femmes ont de la difficulté à négocier l'utilisation du condom avec leurs partenaires. Elles ont parfois peur de la réaction de leur conjoint qui peut voir cette demande comme un signe d'infidélité. Souvent, la violence engendre des rapports vaginaux forcés. Aussi, les femmes qui échangent des rapports sexuels pour de l'argent ou de la drogue préfèrent ne pas négocier le port du condom pour ne pas perdre les gains financiers. Les pratiques de mariage en très bas âge dans certaines cultures sont aussi responsables de pratiques sexuelles à risque puisque les jeunes filles (organes sexuels non totalement développés) sont souvent forcées aux relations sexuelles de leur partenaire souvent plus vieux. Aussi, dans plusieurs cultures où les femmes doivent être vierges lors du mariage, des pratiques sexuelles anales forcées ou non protégées sont souvent pratiquées. Plusieurs pays d'Afrique vivent également des conflits de guerre, et cela engendre beaucoup de viols. D'autres pratiques culturelles sont aussi à risque. On retrouve les mutilations génitales perpétrées avec des outils mal stérilisés, ainsi que les pratiques d'assèchement du vagin (33). Ces pratiques rendent les relations sexuelles difficiles, avec risques de déchirure et d'infection. De plus, la pauvreté et le manque d'éducation peuvent faire en sorte que les femmes ne connaissent tout simplement pas quels sont les risques associés aux relations sexuelles non protégées, créant ainsi une faible perception du risque d'acquisition du VIH. Ces facteurs, ainsi que la discrimination et le manque d'accès aux ressources de soins de santé sont des facteurs qui amènent les femmes à adopter des comportements sexuels à risque ou qui les empêchent d'avoir recours à des moyens de protection ou à des ressources aidantes (31, 33).

1.6 Le modèle écologique

Pour aider à comprendre la dynamique entourant les facteurs de risque (autres que biologiques) responsables de la transmission du VIH chez la femme, l'adaptation du modèle écologique de Bronfenbrenner (37) est bien choisie. Il s'agit d'un modèle qui prend en compte plusieurs structures superposées de l'environnement d'un individu (ou d'une population) et comment ceux-ci agissent sur le développement de ce dernier et vice versa. Tous les systèmes de la Figure 1 sont interreliés et s'affectent mutuellement. L'approche écologique permet ainsi de cibler trois grandes catégories. Au centre, il y a les individus, c'est-à-dire la population ciblée par le problème. Ensuite, les milieux de vie, c'est-à-dire tous les gens impliqués et affectés par le

problème. Finalement, il y a l'environnement global, c'est-à-dire les instances publiques et politiques, les décideurs et les médias. Voyons avec quelques exemples plus détaillés, chaque sphère de ce modèle.

1. Le chronosystème composé de l'ontosystème (individu). Il s'agit d'une vision dynamique dans le temps de l'évolution de la personne influencée par des événements. On inclut dans ce système, l'histoire du développement d'un individu, sa génétique, ses facteurs personnels et psychologiques, son auto efficacité et ses compétences de communication.

Voyons deux exemples de situations provoquées par des événements et expériences de la vie associés à des facteurs personnels. Le premier concerne les femmes économiquement désavantagées. Celles-ci pourraient avoir été victimes d'abus sexuel et de violence dans l'enfance, créant un trouble de stress posttraumatique amenant à un abus de substance. La consommation de substance peut, par la suite, entraîner des comportements sexuels à risque comme une diminution du jugement entraînant des relations sexuelles non protégées avec un ou plusieurs partenaires, mais aussi des relations sexuelles transactionnelles (pour de l'argent). Le deuxième exemple concerne le modèle patriarcal. Le fait d'avoir eu une enfance subordonnée à un « père dominant » pourrait empêcher la femme d'avoir un jugement efficace pour évaluer les situations (le risque). Elle pourrait ne pas avoir recours à de bons moyens de résolution de problème et ainsi avoir de la difficulté à négocier l'utilisation du condom.

2. Pour ce qui est du microsystème, celui-ci représente l'environnement immédiat où les individus interagissent. Il s'agit du contexte d'interaction et des relations. Dans ce cas, il pourrait s'agir de la dynamique des relations qui font partie du contexte immédiat dans lequel l'activité sexuelle a lieu. Si le modèle patriarcal ou polygame prévaut, on peut noter des déséquilibres de pouvoir, la peur et la violence conjugale et des contraintes physiques et sexuelles favorisant la non négociation du condom. Aussi, l'homme pourrait avoir plusieurs conjointes concomitantes favorisant les risques de transmission du VIH.

3. L'exosystème se réfère à tous les facteurs de risque formels ou non qui influencent l'environnement immédiat en agissant comme facteurs de stress augmentant ainsi la probabilité de s'engager dans des comportements à risque. On retrouve le statut socio-économique et de

l'emploi, le manque d'éducation, les normes des pairs concernant le sexe sûr, les réseaux sociaux et leur soutien, la victimisation et la violence communautaire, ainsi que le manque d'accès aux services de santé et de prévention liés au VIH. Comme exemple, on pourrait mentionner que le fait de devoir se battre pour des besoins de base comme dormir et manger font en sorte que les femmes avec un statut socioéconomique précaire se soucient moins des risques de contracter le VIH. Aussi, le manque d'éducation peut faire en sorte qu'elles ignorent les risques qui y sont associés. De plus, la dépendance financière face à l'homme, comme déjà mentionné, peut faire en sorte qu'elle ne négocie pas le port du condom et/ou pratique le sexe transactionnel (38, 39).

4. Finalement, le macrosystème comprend les grandes valeurs culturelles et les croyances qui interagissent avec tous les autres niveaux du modèle, ainsi qu'avec les facteurs macro-économiques. Comme par exemple, les attitudes envers les rôles de genre, les attitudes envers l'activité sexuelle et les pratiques sexuelles sécuritaires, les inégalités de genre et les normes sociales à l'égard du VIH. Les normes sociales (famille, pairs, communauté, religion), ainsi que le genre comme construit social, ont un large impact sur les comportements des femmes auprès de leur sexualité. Selon ces normes, les femmes dans leur rôle subordonné et soumissif face à leur santé sexuelle et reproductive s'engagent dans des comportements à risques ou non (38, 39).

Cette vision multidimensionnelle des systèmes impliqués dans la problématique de la pandémie du VIH chez les femmes permet d'avoir un regard plus complet sur les déterminants de santé et les différents secteurs responsables de ce problème grandissant. Cette approche populationnelle pourrait peut-être éventuellement permettre de mieux cibler des objectifs réalistes à l'avancement de solutions multisectorielles. Un effort dans ce sens est la reconnaissance que la prévention combinée est plus efficace que des efforts de prévention fractionnés.

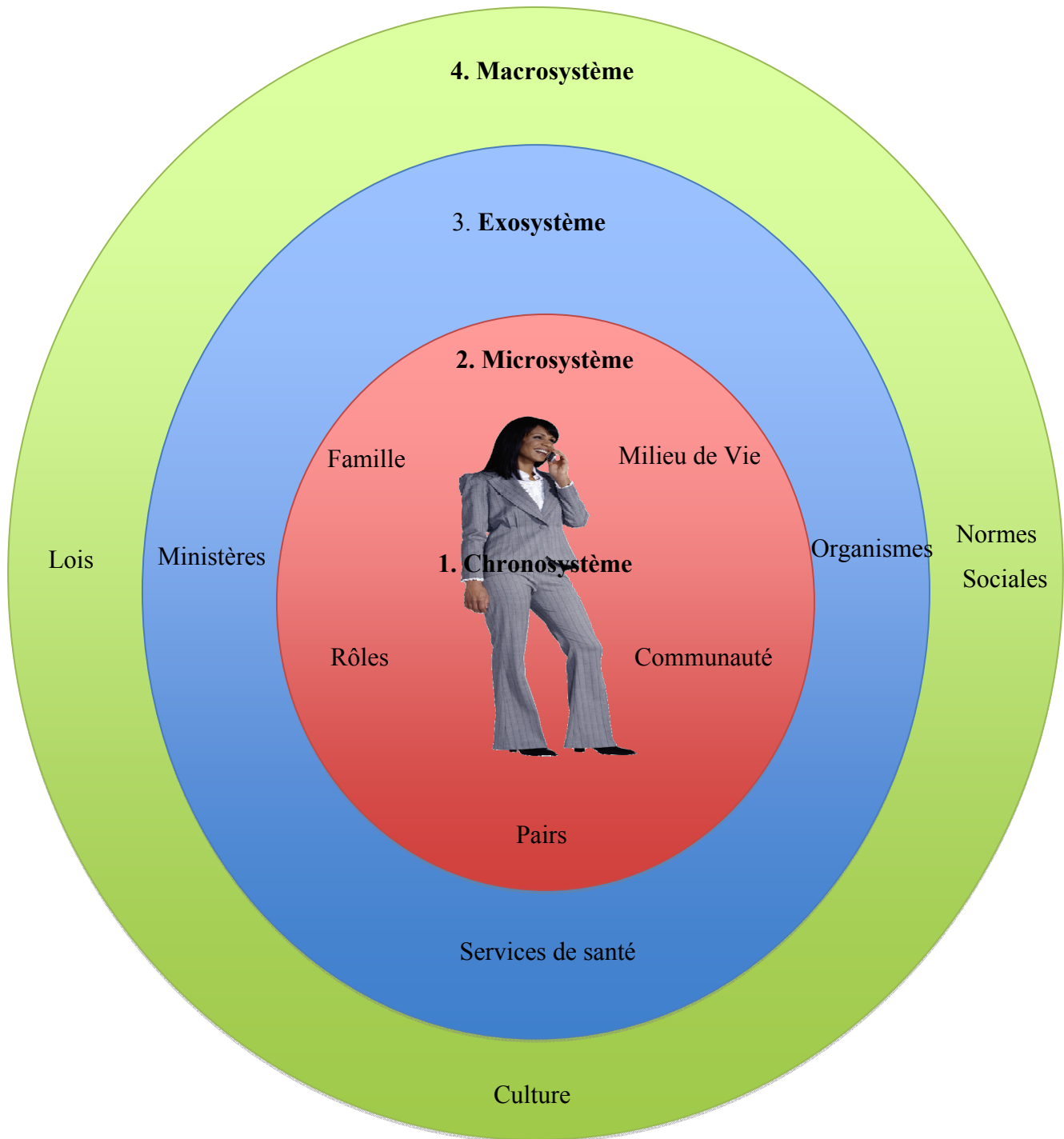


Figure 1 : Adaptation du modèle écologique de Bronfenbrenner

1.7 La prévention

La prévention de nouvelles infections est primordiale pour contrer l'étendue de l'épidémie et réduire son intensité, dans le but ultime d'éradiquer le VIH de la planète. Différentes approches de prévention pour différentes populations sont utilisées. La méthode classique « ABC » consistant à la promotion du condom, la fidélité ainsi que l'abstinence, fonctionne dans certains sous-groupes de la population, mais n'est pas réaliste pour la majorité des femmes vivant dans des régions où l'épidémie est sévère. En terme d'éradication, il faut développer des méthodes qui ont une efficacité populationnelle et non pas seulement une efficacité démontrée au niveau de l'individu. Par exemple, l'utilisation du condom est reconnue comme une méthode de prévention très efficace au niveau de l'individu. Par contre, le condom a une efficacité populationnelle marginale et ne peut pas à lui seul contrôler ou même éradiquer l'épidémie. Malgré que de nombreuses campagnes de promotion de l'utilisation du condom aient été initiées dans plusieurs régions, les résultats ont souvent été mitigés. L'utilisation du condom doit plutôt faire partie d'un programme combinant plusieurs autres méthodes de prévention.

1.7.1 La prévention combinée

Il a été mentionné que le modèle écologique est adapté pour comprendre le développement humain (bio et socio-comportemental) dans son environnement, et pour comprendre comment le développement de l'environnement affecte les individus. Cette approche explique bien pourquoi on commence à prioriser des méthodes de prévention combinée. La prévention combinée est une combinaison d'interventions de niveau biomédical, comportemental et structurel. En touchant, plusieurs aspects de l'épidémie, on a de meilleures chances d'avoir des avancements. Le défi reste à choisir la bonne combinaison selon le contexte et d'évaluer celle-ci sur son efficacité. Après trente ans de combat contre l'épidémie du VIH, et sachant que chaque minute, une jeune femme africaine est nouvellement infectée (2), il est primordial de transformer la pratique traditionnelle de prévention pour combiner des efforts multidisciplinaires, c'est-à-dire biomédicaux, comportementaux et structurels. La prévention biomédicale qui a trait aux gels vaginaux, microbicides, prévention prophylactique, circoncision, vaccin, condom féminin et anneau vaginal sera discutée dans les paragraphes ultérieurs.

Pour ce qui est de la prévention comportementale, on parle de dépistage, conseil et traitement du VIH, de l'éducation par les pairs, mais aussi de campagnes par les médias sur les risques du VIH. Ces interventions visent à augmenter les connaissances sur le sujet pour que les gens adoptent des comportements plus sécuritaires comme l'abstinence, la diminution du nombre de partenaires, le délai dans le début des relations sexuelles, l'utilisation du condom, l'adhérence aux traitements biomédicaux, etc. Par contre, il faut toutefois pouvoir avoir accès à ces ressources. Voilà pourquoi on inclut également la prévention structurelle qui agit sur des instances hors de contrôle des individus (femmes).

La prévention structurelle vise à changer les normes sociales, à promouvoir l'égalité des genres, et ainsi diminuer la violence envers les femmes. On peut parler ici d'intervention et de programmes de micro-finance et de transfert d'argent. Un revenu permet également de diminuer la pauvreté, ce qui augmente l'autonomie des femmes et ainsi leur comportement à risque (pas de sexe transactionnel, discussion du condom, etc.) Aussi, les communautés qui ont un meilleur réseau et accès à l'éducation favorisent la diminution des risques d'acquisition du VIH. Finalement, pour avoir des ressources favorisant ces conditions, il faut un gouvernement engagé qui s'implique dans la cause et encourage des lois et politiques qui vont dans ce sens.

Bien que la prévention combinée soit bénéfique de par sa complémentarité, cela reste tout de même une méthode de prévention complexe. Il faut d'abord bien évaluer les interventions qui fonctionnent déjà, et celles qui s'avéreront efficaces dans un contexte donné. De plus, beaucoup de pays africains manquent énormément de ressources matérielles, financières et médicales, et l'aide économique internationale n'est pas toujours appropriée. Finalement, la mixité de cette prévention requiert un plan spécifique d'évaluation de façon à s'assurer que l'impact auprès des populations sera positive (40-43).

Dans un autre ordre d'idées, la communauté scientifique tente de découvrir de nouvelles méthodes de prévention efficaces pour augmenter l'autonomisation de la femme. Certaines de ces méthodes biomédicales pour la prévention horizontale ont été développées ou sont en cours de développement et d'évaluation et sont décrites dans les sections suivantes.

1.7.2 Les méthodes biomédicales de prévention du VIH

1.7.2.1 Les gels vaginaux et les microbicides

Plusieurs efforts ont été faits pour développer un microbicide prophylactique pré-exposition (PrEP). Le but de celui-ci, lorsqu'appliqué sous forme de gel (contenant des antirétroviraux ou des produits non-antirétroviraux) sur les organes vaginaux, permettrait une protection prévenant l'acquisition du VIH chez la femme. Le développement des microbicides a été initié au début des années 1990 et plusieurs produits différents ont été évalués mais sans succès. À cette époque, les produits avaient des spectres très larges (non spécifiques au VIH) si bien qu'ils avaient des propriétés pour prévenir plusieurs types d'ITSS. Au début des années 2000, plusieurs groupes se sont intéressés à développer des microbicides spécifiques au VIH et développèrent des microbicides à base d'antirétroviraux ayant démontré leur efficacité pour le traitement des personnes infectées au VIH (e.g. tenofovir). Un des avantages de ce gel est qu'il est sous le contrôle de la femme et ne nécessite pas une négociation avec un partenaire. En effet, le gel est appliqué bien avant la relation et peut se faire à l'insu du partenaire. Certains gels s'appliquent une fois par jour indépendamment de la fréquence des relations. Plusieurs études récentes telles que COL-1492; MDP-301; Carraguard; MTN-003 (VOICE); The Cellulose Sulfate Trial; et l'étude HPTN 035, ont été faites pour tester l'efficacité de divers microbicides (44-50). Malheureusement, aucune ne s'est avérée concluante pour la prévention du VIH, certains produits ayant même abîmé l'épithélium vaginal et ainsi augmenté significativement les risques d'acquisition du virus. De plus, croyant que les femmes pourraient elles-mêmes contrôler ce moyen, donc avoir une certaine autonomie sexuelle, des problèmes d'adhésion et d'utilisation du produit ont été décelés (51). L'étude CAPRISA 004 évaluant le gel à base de 1% tenofovir est la seule étude qui a démontré son efficacité. Par contre, l'étude VOICE qui évaluait le même gel n'a pas pu confirmer ce résultat. D'autres évaluations du gel à base de 1% tenofovir sont présentement en cours.

1.7.2.2 La prévention pré-exposition (Oral PrEP)

Plusieurs recherches ont été faites sur une méthode de prévention pré-exposition administrée par voie orale. Il s'agit d'un comprimé antirétroviral déjà sur le marché pour le

traitement du VIH (e.g. le Truvada) pris selon une posologie spécifique (bien souvent une fois par jour), par une personne VIH négative qui est à haut risque. Les résultats de plusieurs études telles que iPrEX, Partners in PrEP, TDF2, FEM PrEP, VOICE et *The Bangkok Tenofovir study* (BTS) ne sont pas consistantes (52-55). Par exemple, pour iPrEX et BTS, le Truvada est partiellement efficace chez les HARSAH et les utilisateurs de drogue injectable (UDI), alors que pour VOICE, l'efficacité n'a pas été démontrée chez les femmes hétérosexuelles (55-57). Par contre, les évidences sont fortes que ces résultats mixtes sont associés à l'utilisation du produit dans certaines études (VOICE et FEM PrEP). Il est maintenant accepté que la stratégie Oral PrEP puisse être efficace. Depuis juillet 2012, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé ce médicament comme PrEP et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi des recommandations dans le cadre d'un projet pilote sur son utilisation pour une clientèle ayant des relations homosexuelles. Finalement, le CDC a publié, en août 2012, des lignes directrices provisoires en ce sens pour les personnes homosexuelles et hétérosexuelles (58-60).

1.7.2.3 La circoncision

Une autre méthode de prévention qui a été reconnue partiellement efficace chez les hommes hétérosexuels est la circoncision. L'ablation du prépuce permettrait de diminuer certains risques d'acquisition du virus en éliminant les déchirures, l'inflammation, les cellules Langerhans ainsi que l'accumulation de sperme sous celui-ci. Quelques études en Afrique ont démontré que les hommes hétérosexuels circoncis avaient environ 50 % à 60 % moins de risque de contracter le VIH que les hommes non circoncis. De plus, ils étaient également moins à risque de contracter l'herpès, la syphilis et le virus du papillome humain (VPH). Par contre, s'ils sont séropositifs, ils ne sont pas moins susceptibles de transmettre le VIH à d'autres personnes. Cette intervention ne fonctionne pas chez les HARSAH, puisque pour l'homme qui reçoit la pénétration, la muqueuse en jeu est anale, et donc la circoncision n'a pas d'effet (61, 62). À ce jour, l'OMS a émis la directive suivante : « [l'OMS] *recommande la circoncision masculine volontaire comme méthode de prévention du VIH pour les adultes vivant dans les pays ayant une épidémie hétérosexuelle du VIH, une prévalence de VIH de plus de 15 % et une faible prévalence de circoncision.* » (63)

1.7.2.4 Le vaccin

À ce jour, il n'existe aucun vaccin efficace pour prévenir l'acquisition du VIH. Depuis 1983, lorsque Mme Barré-Sinoussi a isolé le VIH dans un ganglion, on a espéré qu'un vaccin efficace serait créé rapidement. Trente ans plus tard, on observe que la complexité de la réplication virale associée à celle du système immunitaire en a décidé autrement. De plus, certaines parties de ces systèmes biologiques ne sont toujours pas bien comprises. En 2009, il y a eu espoir. Malgré deux décennies d'efforts et une centaine d'essais cliniques sur plus de 30 vaccins potentiels différents, aucun résultat prometteur n'avait vu le jour avant l'étude thaïlandaise. Le vaccin RV144 semblait donner des résultats prometteurs avec une réduction d'acquisition du VIH de 31%. Par contre, la réduction est faible considérant l'administration difficile du produit (six injections de deux sortes de vaccins pendant six mois) et l'augmentation des comportements à risque dû au sentiment de sécurité qu'un vaccin efficace pourrait procurer. Donc, à ce jour, il n'existe aucun vaccin contre le VIH (64-68) et les perspectives à court et à moyen terme ne sont pas encourageantes.

1.7.2.5 Le condom féminin

On sait que le condom féminin est une méthode partiellement efficace de protection dont l'utilisation est contrôlée par les femmes (69). Pourtant, il est encore beaucoup trop peu utilisé. Les raisons sont complexes et certaines études ont pointé vers les difficultés dans l'utilisation, dans l'approvisionnement, son coût, et dans le manque d'information sur le produit lui-même. De plus, certaines études rapportent qu'il n'est pas très attrayant, ni confortable (70). Pour toutes ces raisons, cette approche a été longtemps boudée par les organismes mondiaux si bien que très peu de programmes d'implémentation ont été développés et très peu de financement a été dédié à cette approche.

1.7.2.6 L'anneau vaginal

L'anneau vaginal avec un mécanisme d'action à libération lente d'antirétroviraux est une des méthodes présentement en période d'évaluation. Cette approche est prometteuse car elle peut réduire le problème d'utilisation du produit observé avec l'oral PrEP et les microbicides.

L'anneau est placé dans la cavité vaginale et reste en place de 3 à 6 mois. Deux études en cours, les études ASPIRE et IPM-027, évaluent un anneau vaginal à libération lente d'antirétroviraux, gardé un mois dans le vagin avant de le changer. Si cette étude fonctionne, les femmes bénéficieront d'une option supplémentaire pour se protéger contre l'infection (71, 72).

En résumé, bien que les condoms féminins et masculins soient (partiellement) efficaces, ils ne sont pas utilisés à leur plein potentiel. Aussi, certains moyens de prévention fonctionnent pour certaines populations alors que pour d'autres non (e.g. oral PrEP à base de Truvada chez les HARSAH et la circoncision chez les hommes hétérosexuels). Les efforts de prévention sont importants pour contrôler l'épidémie et la propagation du VIH. Il ne faut pas négliger de mentionner qu'on souhaite un accès facile au dépistage et au traitement VIH/ITSS pour tous. À ce jour, le traitement pour retarder la progression du VIH, sans le guérir, est toujours une combinaison de médicaments antirétroviraux, initié pour différentes clientèles selon des directives et protocoles. Par exemple, les antirétroviraux, lorsque la contraception hormonale n'a pu être utilisée pour prévenir une grossesse, peuvent éviter la transmission verticale de la mère à l'enfant. De plus, l'étude HPTN-052 a démontré que les risques de transmission du virus sont substantiellement diminués lorsque le partenaire infecté contrôle son infection avec des antirétroviraux (73). En effet, cet essai d'envergure internationale a démontré pour la première fois qu'il était possible de réduire considérablement les risques de transmission du VIH chez les couples hétérosexuels sérodiscordants grâce à l'usage d'une thérapie combinée contre le VIH. Les résultats de cette étude sont un point charnière dans la lutte mondiale contre le VIH/SIDA car elle démontre que le traitement des personnes infectées est aussi une méthode efficace de prévention. Malheureusement, malgré les efforts importants de prévention, les traitements, ainsi que les services de soins de santé et de planification familiale (où l'on retrouve des moyens de contraception efficaces) ne sont toujours pas accessibles à tous.

2. La planification familiale et la contraception

Selon l’OMS, la planification familiale se définit comme étant : « *un ensemble de moyens et méthodes permettant de s’assurer un contrôle sur les naissances désirées au sein d’un couple, plus particulièrement auprès des femmes* » (74, 75). De plus, ayant un contrôle sur leur fertilité, les femmes peuvent choisir d’avoir leurs enfants au moment et à l’âge approprié. En permettant l’espace des naissances, la planification familiale joue un rôle essentiel dans la survie maternelle et infantile en réduisant les grossesses chez les adolescentes ou chez les femmes mûres et les risques de complication associées à des grossesses trop nombreuses ou trop rapprochées. De plus, la planification familiale réduit le risque de grossesses non désirées parmi les femmes vivant avec le VIH, ce qui permet de diminuer le nombre d’orphelins, ainsi que de bébés infectés (76). Les femmes optent pour des moyens de contrôle des naissances à l’aide de professionnels ainsi que dans des centres de planification familiale. Ces moyens incluent bien sûr la contraception. Celle-ci se définit comme un « *ensemble des procédés par lesquels un rapport sexuel est rendu non fécondant, et ceci de façon temporaire et réversible* » (75). Selon l’OMS, l’utilisation mondiale des contraceptifs est passée de 54% en 1990 à 57% en 2012. De plus, on remarque une augmentation de 1% d’utilisation des contraceptifs modernes par les femmes africaines mariées âgées de 15 à 49 ans. Ce taux serait passé de 23% à 24% entre 2008 et 2012 (76). Il existe plusieurs méthodes de contraception pour prévenir les grossesses non-désirées. Par exemple, pour des méthodes dites modernes, on retrouve les condoms masculins (faiblement représentés dans les données ci-haut) et les contraceptifs hormonaux (CH) (77).

2.1 La contraception hormonale

Une contraception hormonale efficace, c’est-à-dire qui empêchera une grossesse non désirée d’avoir lieu, est une méthode chimique utilisant des hormones d’œstrogène et/ou de progestérone pour empêcher la fécondation (78). Bien que la contraception hormonale soit utilisée par 56% de femmes dans le monde, seulement 22% des femmes africaines y ont accès (79). En 2012, il a été estimé que 80 millions de grossesses dans les pays en développement étaient non désirées, résultant en quelques 40 millions d’avortements, 30 millions de naissances non planifiées et 10 millions de fausses couches (80). Certaines méthodes contraceptives

hormonales sont plus efficaces que d'autres et les femmes les choisissent selon leurs besoins. Les méthodes les plus utilisées dans le monde sont la stérilisation (méthode non hormonale) avec 18,9% et les dispositifs intra-utérins (de cuivre ou hormonal) avec 14,3%. Pour ce qui est des méthodes explorées dans ce mémoire, les contraceptifs oraux (œstrogène et/ou progestérone) et les contraceptifs injectables (progestérone) ont une utilisation mondiale de 8,8% et 3,5%, respectivement (79). D'autres méthodes de contraception modernes moins répandues (mais abordées dans ce mémoire) sont aussi utilisées par les femmes. Il y a les implants (Norplant), les timbres contraceptifs, la pilule du lendemain, et les anneaux vaginaux, tous contenant de l'œstrogène et/ou de la progestérone (76, 81-85).

La contraception hormonale est avantageuse pour plusieurs raisons, en plus d'empêcher les grossesses non désirées. Elle donne un sentiment d'autonomisation à la femme. Par contre, dans certains pays, celles-ci sont à risque de représailles si elles utilisent les hormones sans l'accord de leur conjoint. De plus, dans certaines cultures, « *le choix d'une famille moins nombreuse constitue une remise en cause des rôles traditionnels et peut exposer les femmes à certaines difficultés.* » (86). On a déjà mentionné l'effet de la contraception sur la réduction de naissances d'enfants atteints du VIH. Par contre, sachant que les femmes sont protégées contre les grossesses peut faire en sorte que celles-ci auront des relations sexuelles non protégées mettant à risque leur partenaire ou se mettant elles-mêmes à risque lorsqu'elles sont séronégatives. Finalement, outre les effets secondaires connus et répertoriés, les contraceptifs hormonaux pourraient affecter le système reproducteur féminin. Ce sujet sera abordé plus en détail dans les sections ultérieures.

2.2 Le cadre conceptuel biologique

2.2.1 L'appareil reproducteur féminin

Avant de tenter de comprendre comment les hormones contraceptives affectent le système reproducteur féminin, il est important de décrire tous les organes affectés à la reproduction. Ceux-ci comprennent principalement les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin. La fonction principale de l'appareil reproducteur féminin (ARF) est d'assurer la production

d'ovules, la nidation de l'œuf fécondé et le développement de l'embryon et du fœtus jusqu'à la naissance (87). Pour faire un comparatif avec les hormones synthétiques qui bloquent la reproduction, on peut brièvement observer comment les hormones naturelles du système reproducteur régissent le cycle menstruel et reproducteur.

Le cycle menstruel/reproducteur est complexe et comporte plusieurs étapes (Figure 2 (88)). On pourrait davantage s'intéresser à certaines phases où l'on observe des

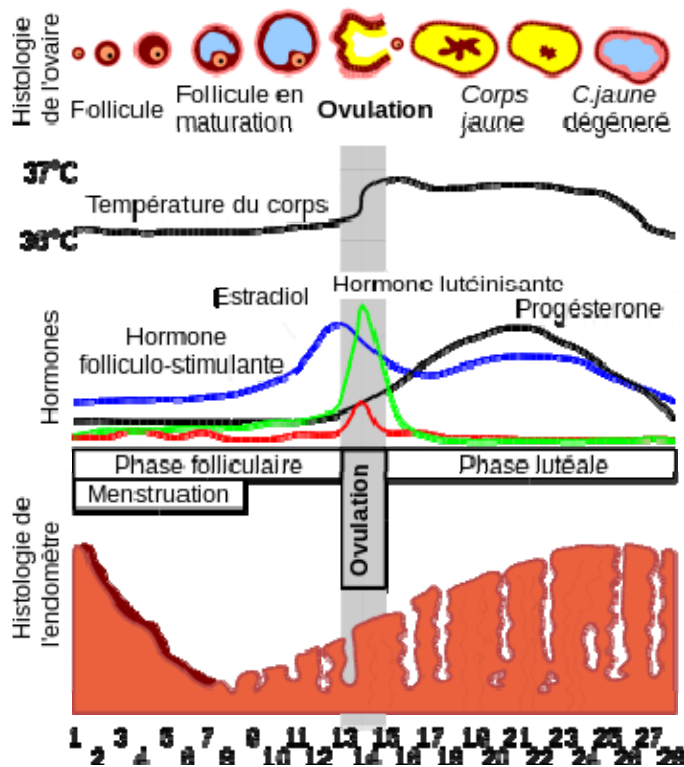


Figure 2 : Cycle menstruel [Wikimedia commons](#)

changements liés aux hormones. Tout d'abord, lors de la phase folliculaire (jours 1 à 14 pour un cycle normal), il y a une production d'œstrogène par le follicule ovarien. Cette production entraîne un épaissement de la paroi interne de l'utérus (l'endomètre). On appelle cette étape la phase proliférative et elle permettra à un ovule fécondé de s'implanter. Après l'ovulation, s'il n'y a pas d'embryon, le follicule devient corps jaune et commence à sécréter de la progestérone (phase lutéale). D'autres changements s'opèrent alors comme une diminution et un épaissement de la

glaire ainsi qu'une paroi de l'endomètre plus vascularisé (phase sécrétoire) (89). Finalement, le corps jaune meurt, il y a chute de progestérone, et les règles surviennent.

Maintenant, voyons comment des changements associés au système immunitaire de l'ARF (supérieur et inférieur) peuvent impliquer des risques d'acquisition d'une infection au VIH.

2.2.2 Impact sur le système immunitaire féminin

L'étude retenue pour tenter de décrire l'impact des hormones sexuelles sur le système immunitaire féminin est celle de Wira et Fahey, publiée en 2008. Leur hypothèse est que dans le système reproducteur féminin supérieur et inférieur s'opèrent des étapes (contrôlées par les hormones sexuelles), physiologiques et immunitaires, qui font en sorte d'avoir les conditions idéales pour la procréation. Le problème est qu'en optimisant les conditions de reproduction (pour permettre une fécondation), il y aurait une suppression du système immunitaire qui augmenterait les risques d'infection. Les deux graphiques suivants (Figure 3 (90)), tirés de l'article de Wira et Fahey illustrent les hypothèses des chercheurs et résument comment les hormones sexuelles agissent sur le système immunitaire de l'ARF augmentant ainsi les risques d'infection au VIH.

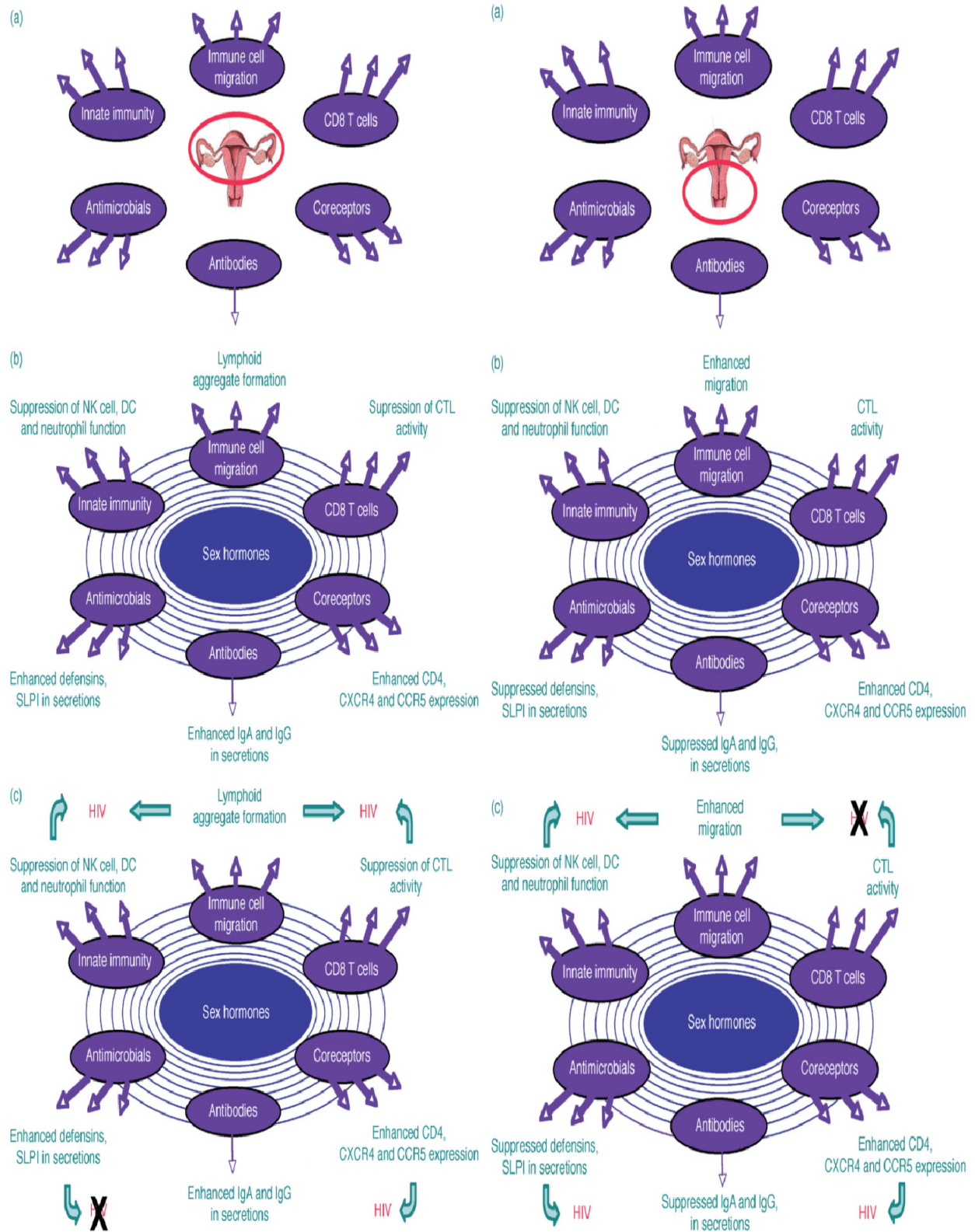


Figure 3 : Action des hormones féminines sur le système immunitaire

Tout d'abord, on observe que les mécanismes immunologiques comme l'immunité innée, la migration des cellules immunitaires, les antimicrobiens, les anticorps, les corécepteurs ainsi que les cellules T CD8 sont impliqués lors du phénomène de la reproduction, sous l'influence de libération d'oestrogène et de progestérone, en tant que fonctions normales de défense du système immunitaire. On pourrait résumer les activités de ces agents, que ce soit pour le niveau supérieur ou inférieur de l'ARF, comme quatre mécanismes importants associés au risque d'infection. Dans les deux cas, la libération d'hormones féminines (d'œstrogène) diminue l'activité des cellules tueuses, dendritiques et des neutrophiles, ce qui augmente les risques d'infection. De plus, on observe une augmentation des cellules CD4+ et leurs co-récepteurs CXCR4 et CCR5 (il a déjà été mentionné à la section 1.3 et 1.5 que ces cellules et co-récepteurs sont la cible du VIH, augmentant la possibilité de porte d'entrée pour le virus). Ce phénomène implique les deux hormones sexuelles (l'œstrogène et la progestérone). Les deux autres mécanismes s'opèrent de façons différentes pour ce qui est de l'ARF supérieur et inférieur. Dans l'utérus, lors de la phase lutéale et/ou sécrétoire, il y a suppression de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques, alors que dans le vagin, on y observe le contraire. Ces phénomènes ont des effets opposés. Pour ce qui est de ceux opérés dans l'utérus, ils augmentent les risques d'infection au VIH, alors que ceux opérés dans le vagin en diminuent les risques. Finalement, dans l'ARF supérieur, l'effet de l'oestrogène augmenterait la sécrétion d'agents antimicrobiens tels que les B-défensines, ainsi que les inhibiteurs de la protéase des leucocytes sécréteurs ce qui permettrait de diminuer la croissance d'agents pathogènes comme certaines ITSS, incluant le VIH (effet contraire de l'ARF inférieur). En résumé, les hormones féminines sécrétées naturellement par le corps ont bien un effet sur l'immunité, et ceux-ci peuvent avoir un impact direct ou non sur le combat des agents pathogènes envahisseurs (90). Par contre, les effets combattifs contraires rendent la compréhension plus complexe.

De plus, ces mêmes chercheurs se sont demandés à quel moment le risque d'infection au VIH pourrait être optimal durant le cycle menstruel et reproducteur. En étudiant leurs hypothèses, ils ont déterminé qu'il y aurait une fenêtre de vulnérabilité lors des jours 14 à 23 d'un cycle menstruel régulier (Figure 4 (90)).

Il est tout de même logique de croire que si les risques d'infection sont plus grands durant cette fenêtre, c'est naturellement dû au fait que les femmes ont une libido plus forte lors de la période d'ovulation.

La fenêtre de vulnérabilité de la Figure 4 pourrait être comparée et appuyer certains des résultats de recherche de Hel et al., publiés en 2010. Ceux-ci sont illustrés à l'aide de la Figure 5 (91) et décrivent certaines activités liées au système immunitaire et régies par les hormones féminines.

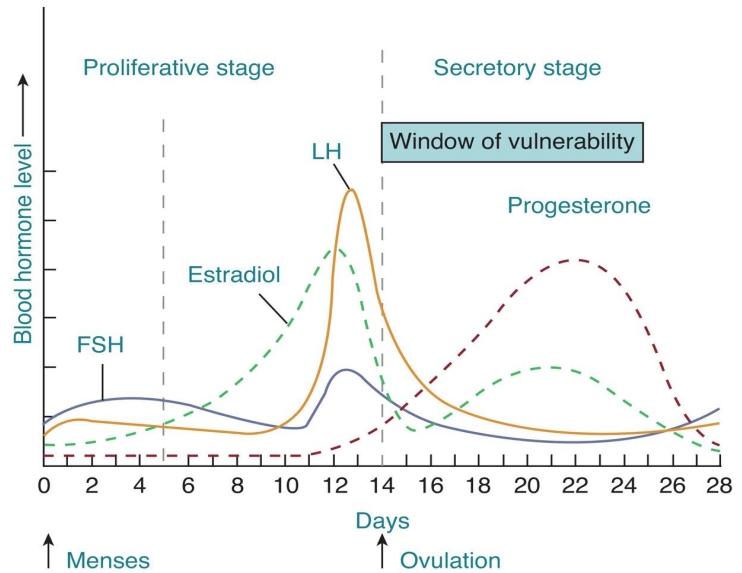


Figure 4 : Fenêtre de vulnérabilité à l'infection par le VIH

Il est tout de même logique de croire que si les risques d'infection sont plus grands durant cette fenêtre, c'est naturellement dû au fait que les femmes ont une libido plus forte lors de la période d'ovulation.

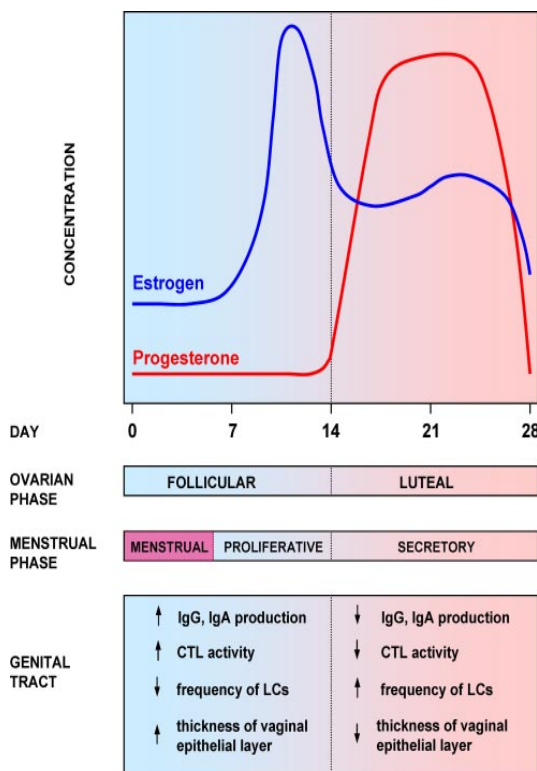


Figure 5 : Action du cycle hormonal et changements immunitaires associés

Lors de la phase sécrétoire (augmentation de progestérone), il y a une diminution des anticorps (IgG) ainsi que des immunoglobulines (IgA). On observe le même phénomène dans l'ARF inférieur. Par contre, la diminution de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques s'opère dans l'AFR supérieur. De plus, l'amincissement des parois vaginales épithéliales avec la combinaison de l'augmentation des cellules de Langerhans sont des mécanismes qui augmentent les risques de VIH et corroborent la fenêtre de vulnérabilité. Il faut tout de même rester conscient que certains de ces mécanismes ont des effets contraires comparativement à l'ARF inférieur et supérieur.

On observe également que dans la phase folliculaire, où la libération d'œstrogène est plus grande, certains des mécanismes protecteurs mentionnés ci-haut (Figure 3) sont présents. Par exemple, l'augmentation de lymphocytes T cytotoxiques de l'AFR inférieur (90). La combinaison naturelle des hormones sexuelles pourrait faire en sorte de protéger adéquatement la femme contre les pathogènes envahissants. Il est alors possible que le fait de modifier les doses hormonales (artificiellement) déséquilibre ces systèmes, augmentant encore plus les risques d'infection.

2.2.3 Les études féminines et animales

Nous avons préalablement sommairement présenté des facteurs de risque biologiques associés à l'infection au VIH (Section 1.5). Par exemple, dû au fait que la surface vaginale des muqueuses exposées au virus soit plus grande. De plus, on peut mentionner que des parois vaginales fragiles (peut-être dues à des relations forcées, difficiles, ou sans lubrification) sont une porte d'entrée pour le virus. Aussi, chez les jeunes filles, on observe un col immature et une faible production de mucus protecteur, ce qui augmente d'autant plus les risques. Ces causes biologiques, associées aux causes immunitaires, créent une situation complexe dans l'évaluation des risques d'infections au VIH. De plus, cette situation est encore plus difficile à évaluer lorsque ces femmes ne peuvent discuter le port du condom avec leur partenaire, et décident alors de se tourner vers le mode de contraception hormonale. Ceci étant aussi considéré comme un facteur de risque de l'infection à VIH chez la femme (33).

Supportant plusieurs des hypothèses mentionnées ci-haut, certains auteurs soutiennent que les contraceptifs hormonaux sont responsables de changements biologiques dans le système reproducteur féminin (Figure 6 (92)). Comme les hormones féminines sécrétées naturellement (ou par changement biologique naturel), ils créeraient des modifications dans les structures du vagin et du col utérin. Tel un amincissement des parois vaginales (progestérone), invitant plus facilement les agents pathogènes à pénétrer dans la circulation; ainsi que la prolifération de cellules sur le col (jeune âge et/ou œstrogène), créant plus de saignement. Il créerait aussi des altérations dans la flore vaginale, la rendant plus propice aux ITSS. Il est également à noter que la

contraception hormonale est généralement associée avec un risque accru de chlamydia et cervicites, possiblement de vaginites à levure, ainsi qu'une diminution des lactobacillus H₂O₂.

Finalement, comme décrit ci-haut, il y aurait aussi un effet de changement dans les réponses immunitaires du corps, rendant celui-ci plus vulnérable à l'infection (92). L'étude de Huijbregts et al., publiée en 2013, supporte cette dernière hypothèse pour l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone (Depo-Provera ou DMPA). Leurs résultats mentionnent que cette hormone injectable inhibe une partie du système immunitaire inné et adaptatif entraînant une réduction de la résistance de l'hôte (la femme) à des pathogènes envahissants (93).

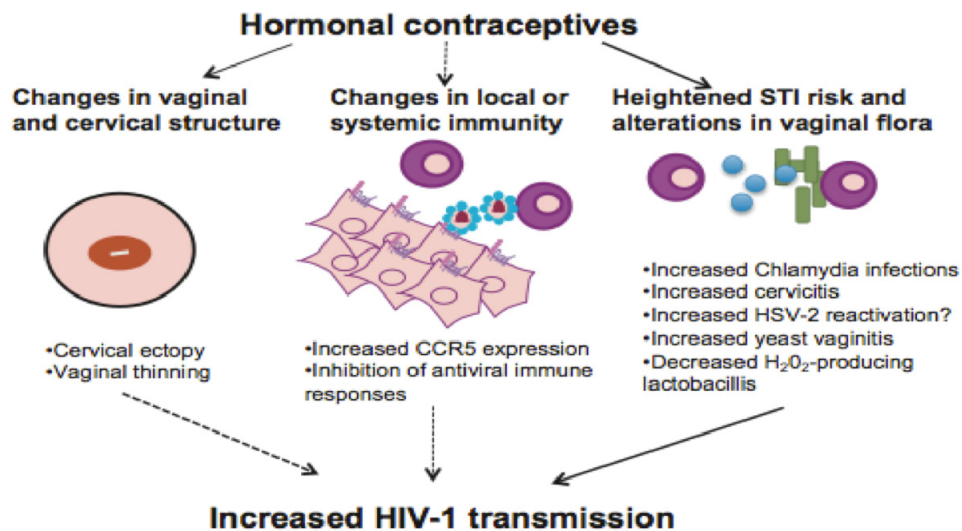


Figure 6 : Cadre conceptuel des hypothèses sur la contraception hormonale et le risque d'infection au VIH

On ne peut prouver toutes ces hypothèses par des études chez les humains mais plusieurs études ont été faites sur des animaux (singes), et certains résultats vont dans le même sens que les études mentionnées ci-haut. Une similarité entre les études humaines et animales évoque que les hormones progestatives amincissent l'épithélium vaginal, ce qui le rend plus fragile aux abrasions et provoque une porte d'entrée pour le VIH. Dans l'étude de Marx et al., publiée en 1996, 14 des 18 macaques inoculés avec des tablettes de progestérone ainsi qu'avec le virus de l'immunodéficience simienne (VIS) ont été infectés (94). Par contre, dans l'étude de Smith et al., publiée en 2004, l'œstrogène a eu l'effet contraire en procurant un effet protecteur. Seulement un

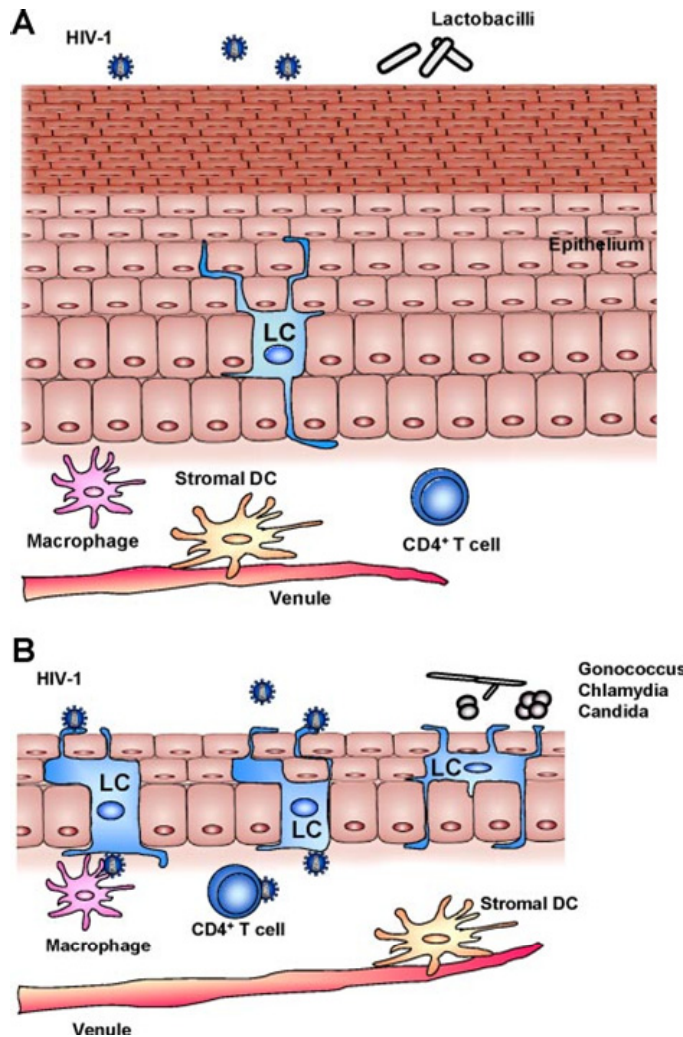


Figure 7 : Les effets potentiels des hormones sur la muqueuse vaginale

des macaques traités à l'œstrogène a été infecté comparativement à six pour les animaux contrôle (95).

La Figure 7 (91) illustre les effets potentiels des hormones sur la muqueuse épithéliale de macaques rhésus. Le panneau A démontre qu'un traitement à l'oestrogène amène un épaissement de la couche épithéliale. La muqueuse étant plus épaisse, le virus a plus de difficulté à atteindre les cellules de Langerhans (CLs), les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules CD4+. De plus, les CLs sont moins nombreuses (comme en Figure 5) et le pH y est plus bas, ce qui rend l'environnement plus hostile au virus. À l'inverse, on observe dans le panneau B un amincissement de l'épithélium vaginal des macaques

rhésus traités avec de la progestérone, ce qui donne un accès plus facile aux cellules ciblées par le virus. De plus, les CLs deviennent plus nombreuses et on observe un changement dans le microbiota vaginal, dont une diminution des lactobacillus H₂O₂, créant la possibilité de vaginose bactérienne, de candida, de chlamydia et d'infection gonococcique (comme en Figure 6) augmentant le risque d'infection au VIH (91). Ces derniers mécanismes ont aussi été observés dans une étude chez des femmes. Les résultats mentionnent que l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone (DMPA) engendre un état hypo-œstrogénique systémique associé à une diminution des lactobacillus H₂O₂ et un léger amincissement de l'épithélium vaginal (96).

Il faut bien noter que les études animales sont effectuées dans des conditions optimales contrôlées et peuvent être faites avec différentes doses de produits hormonaux comparativement à celles faites auprès des femmes. Aussi, il a été mentionné par certains chercheurs que des concentrations différentes peuvent avoir des effets contraires. Par exemple, l'œstrogène peut avoir un effet anti-inflammatoire ou pro-inflammatoire (97), alors que le dosage de DMPA retrouvé dans le sérum peut réprimer les fonctions immunitaires (98). Encore, on dénote que les hormones sexuelles peuvent avoir un effet aidant ou nuisible. La contraception orale peut augmenter la susceptibilité à certaines infections génitales et ITSS (99).

Par exemple, en début d'infection, l'œstrogène stimule les anticorps et les réponses immunitaires et réduit la susceptibilité à l'infection primaire (e.g. du virus du papillome humain (VPH). Par contre, lors d'une infection persistante, l'œstrogène et/ou la progestérone sont associées à la progression de cette infection en cancer (100). De plus, les effets des hormones sur les animaux peuvent se révéler amplifiés comparés aux humains. Une étude a mentionné que les effets de la progestérone sont moindres chez les femmes que chez les singes. Par exemple, l'amincissement de l'épithélium vaginal était moins important chez la femme (101) et l'utilisation à long terme de Depo-Provera n'a pas affecté l'épaisseur de l'épithélium vaginal (102), alors qu'une autre étude a mentionné que l'utilisation d'hormones a engendré une hyperplasie de l'épithélium vaginal (103). Il existe une multitude d'études sur les effets des hormones féminines sur le système, ainsi que les effets potentiels sur la protection immunitaire. Par contre, la complexité des systèmes n'est pas encore complètement comprise, ni la façon dont ces mécanismes amplifient les risques d'infection au VIH.

Pour avoir une réponse satisfaisante sur la question, des études épidémiologiques ont été réalisées pour tenter de démontrer s'il y avait un lien entre les contraceptifs hormonaux et les risques d'acquisition du VIH. Toutefois, avant de passer à la section sur les études épidémiologiques, voyons les liens qui existent entre la contraception hormonale, l'usage du condom et le risque d'acquisition du VIH.

3. La contraception hormonale et le VIH

3.1 La contraception et le condom

L'utilisation de la contraception est principalement pour empêcher une grossesse d'avoir lieu. Le condom, lui, a un avantage puisqu'il est une méthode contraceptive qui accorde une double protection. En plus de prévenir les grossesses, il protège contre les ITSS/VIH. L'usage constant du condom lors de chaque rapport sexuel offre un taux de protection contre le VIH estimé environ à 80% (104). De plus, une étude a comparé l'efficacité des condoms de latex et a conclu que lorsque ceux-ci sont toujours utilisés et appliqués correctement, leur taux de déchirure est de 0,4%, celui du glissement de 1,1% et pour les grossesses 1%. Par contre, l'efficacité dépend en partie du mode et du niveau de pratique quant à l'utilisation (105, 106). Bien que le condom soit très efficace lorsqu'il est utilisé correctement, on pourrait croire qu'il est l'option idéale pour répondre conjointement aux préoccupations des risques de grossesses non désirées et d'infections sexuelles. Par contre, le condom n'est pas la méthode la plus efficace contre les grossesses (efficacité d'environ 85%). Donc, comme la priorité des femmes qui utilisent la contraception est d'éviter une grossesse, une option efficace et facile d'accès et d'utilisation pour elles est la contraception hormonale. Selon le choix et l'usage de la méthode, on peut retrouver une efficacité d'environ plus ou moins 95% (6). Le problème est que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas du VIH et celles qui y ont accès peuvent négliger le condom. D'autant plus que seulement environ 10% des gens utilisent le condom pour la seule raison de prévention des ITSS (107). En plus, on pourrait être porté à croire que les gens qui n'utilisent que les condoms pour la prévention des infections auraient des comportements sexuels plus à risque que les gens qui utilisent les hormones ou les deux. Pour ces derniers, il semble plus important d'éviter une grossesse que de prévenir une infection (107).

Dans la littérature, le terme de double protection fait référence à deux méthodes différentes de contraception. Souvent, il s'agit d'un contraceptif hormonal et d'un contraceptif barrière. Ceci est dans le but de minimiser au maximum le risque de grossesse. Par exemple, les femmes qui utilisent les contraceptifs oraux peuvent oublier des doses réduisant ainsi l'effet anti-contraceptif (taux d'échec jusqu'à 30% (108)). Certaines d'entre elles peuvent alors inclure le condom pour réduire les risques de grossesses. Par contre, il semblerait que ce sont les

utilisatrices constantes (pas en arrêt ou en changement de méthode) d'hormones orales qui utilisent le plus la double protection (108). La facilité et l'efficacité de la méthode contraceptive et le contexte peuvent influencer le choix et le comportement des utilisateurs. Si on compare le groupe d'utilisatrices d'hormones orales avec les utilisatrices d'hormones injectables, ces dernières seraient moins portées à utiliser le condom puisque leur méthode ne requiert pas une prise journalière et est plus efficace. Les résultats d'une étude appuient cette hypothèse puisque les utilisatrices d'hormones orales utilisaient plus le condom (17,6% [IC 95% 15,1 , 20,1]) que les utilisatrices d'injectables (14,5% [IC 95% 9,3 , 19,7]) (109). Par contre, d'autres études n'ont pas observé de différence dans l'utilisation du condom selon les choix hormonaux (110) et malheureusement, l'utilisation systématique du condom serait seulement de 20% (111). On a comparé l'utilisation du condom pour ces différents groupes et la conclusion fut que même si l'un ou l'autre utilise plus le condom, le taux d'ITSS était semblable pour chaque groupe. Les chercheurs ont attribué ces résultats au fait que les groupes qui rapportent plus une utilisation du condom ne l'utilisent pas de façon continue et optimale (107).

De plus, il semblerait que seules les femmes qui utilisaient le condom avant les hormones vont aussi être celles qui décident de faire une double utilisation (condom + hormones) (110). Une autre situation malheureuse est que les femmes qui rapportent « toujours » utiliser le condom sont celles qui abandonnent le plus cette pratique lorsqu'elles commencent l'utilisation de contraceptifs hormonaux (112). Par exemple, une étude dénombre que 54% de femmes ont abandonné le condom suite au début de l'utilisation de la pilule ou d'injectables (111). Cette raison pourrait être attribuable au fait que ces femmes sont dans des relations stables avec un seul partenaire puisqu'il semblerait que les femmes célibataires ne changent pas leur utilisation du condom lorsqu'elles prennent aussi des hormones contraceptives. Le choix des méthodes contraceptives peut donc varier face à son statut relationnel, mais aussi face à la perception du risque. D'abord, parce que les femmes qui ont des partenaires stables à qui elles font confiance sont moins enclines à utiliser les condoms (112). De même, l'utilisation du condom tend à diminuer lorsqu'un partenaire ne semble pas à risque d'avoir une ITSS/VIH (113). Finalement, les femmes plus à risque de grossesse parce qu'elles n'utilisent pas de méthodes hormonales ou aucune méthode contraceptive utilisent plus le condom que les autres (75% contre 68%, $p < 0,01$ (114)).

Pour ce qui est des femmes mariées, la faible ou non utilisation du condom peut résulter de la peur de la réaction de leur conjoint. Parfois, les hommes en couple peuvent percevoir la demande du port du condom comme une insulte, de l'infidélité ou un manque quant au devoir maternel. Le manque d'ouverture et d'initiation de dialogue sur le sujet est une faille dans la prévention des risques. Il semblerait que la communication dans un couple est un bon moyen pour initier l'utilisation de la double protection (109, 115), d'autant plus que la femme utilisera le condom si son partenaire y accorde beaucoup d'importance (112). Dans le même ordre d'idées, certains chercheurs ont fait une étude pour déterminer certaines des raisons qui font en sorte que de jeunes africaines américaines utilisent ou non la double protection. Ils ont découvert que les non utilisatrices de la double protection étaient plus impulsives, avaient une moins bonne estime d'elles, manquaient de soutien social, avaient une moins bonne auto-efficacité de communication avec leur partenaire et avaient plus peur de négocier le port du condom (116). Celles qui ne peuvent contrôler la négociation du condom, mais qui veulent avoir un certain contrôle sur leur vie sexuelle peuvent décider sans l'accord du conjoint d'entreprendre l'utilisation d'hormones contraceptives. Sur ce, revenons au fait que l'utilisation de la contraception hormonale, par certains mécanismes biologiques, pourrait augmenter le risque d'acquisition du VIH auprès des femmes à risque. Voyons donc maintenant plusieurs des études épidémiologiques pertinentes qui ont évalué la question.

3.2 Les études épidémiologiques

3.2.1 Les premières études

C'est en 1990 qu'on a d'abord observé un lien possible entre les contraceptifs oraux et le risque d'infection du VIH dans une étude cas-témoins chez des prostituées de Nairobi (rapport de cotes (RC) = 1,8; IC 95% = 1,1-2,9; $P < 0,05$) (117). Après, quelques autres études avec ce devis, mais avec des échantillons de femmes moins à risque, n'ont pas observé d'association (118-120). Aussi, une autre étude, avec un échantillon de prostituées thaïlandaises, n'a pas observé d'association (121). Par contre, avec ce type de devis rétrospectif, le lien de causalité ne peut être démontré puisqu'on ne peut tout à fait affirmer que l'utilisation hormonale vient avant l'infection (118). Entre temps, toujours avec une population de prostituées africaines, une étude de cohorte prospective a observé une association entre les contraceptifs oraux et le VIH (RC = 3,1; IC 95%

= 1,1-8,6; $P < 0,03$) (122). Par contre, deux études de cohortes prospectives européennes, faites avec des échantillons de couples sérodiscordants n'ont pas démontré d'associations avec la contraception orale (123, 124). Depuis, plusieurs autres recherches ont été faites, marquant bien l'intérêt de cette question auprès de la communauté internationale et des chercheurs.

3.2.2 Les récentes études

3.2.2.1 Les études ne démontrant pas d'association

La majorité de ces études était des études de cohortes prospectives chez des populations africaines avec des taux de prévalence du VIH élevés (125-130). Une première étude évaluait l'association sur un échantillon de 5117 femmes de la communauté de Rakai, en Uganda. Après ajustement multivarié, le RR fut de 0,94; IC 95% = 0,53-1,64 pour l'ensemble de la contraception hormonale (125). Une autre avait pour échantillon des femmes de 35 à 49 ans provenant d'une étude de dépistage du cancer du col de l'utérus, à Cape Town, en Afrique du Sud. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas d'association puisque les IRR étaient similaires pour tous les groupes d'exposition (126). Trois études ont été faites à partir de femmes provenant de cliniques de planification familiale. À Johannesburg, en Afrique du Sud, il y avait 551 femmes dans l'étude et le risque relatif ajusté (RRa) pour les utilisatrices de DMPA versus les non utilisatrices était de 0,46; IC 95% = 0,06-3,79) (127). À Dar es Salaam, en Tanzanie, 2471 femmes ont participé à l'étude (contraception orale: risque relatif ajusté (RRa) = 1,01; IC 95% = 0,45-2,28 et contraception injectable : RRa = 0,30; IC 95% = 0,07-1,26) (128). Cette troisième étude avec un échantillon provenant de cliniques de planification familiale, est une étude de Morrison et al., publiée en 2007. En plus des sites d'Ouganda et du Zimbabwe, cette étude inclut des femmes provenant de Thaïlande. En tout, 6109 femmes âgées entre 18 à 35 ans y ont participé. Cette étude n'a également observé aucune association, ni pour les contraceptifs oraux (risque relatif (RR) = 0,99; IC 95% = 0,69-1,42); ni pour les contraceptifs injectables (RR = 1,25; IC 95% = 0,89-1,78) (129). Pourtant, des années plus tard, avec une méthode différente d'analyse statistique, des résultats contraires à ceux obtenus précédemment ont été publiés (13) (voir Section 3.2.2). Une autre étude de Morrison et al., publiée en 2012, est une réanalyse de données provenant de l'étude d'efficacité phase III de Carraguard faite en Afrique du Sud. Elle incluait 5567 femmes âgées entre 16 et 49 ans. Les résultats des RRa pour les groupes oraux et

injectables furent respectivement de 0,84; IC 95% = 0,51-1,39 et 1,28; IC 95% = 0,92-1,78 comparés au groupe non hormonal. De plus, l'âge a modifié l'effet de la contraception hormonale sur le risque d'acquisition du VIH (chez les jeunes femmes, les RRa pour les oraux et injectables sont respectivement 1,02; IC 95% = 0,46-2,28 et 1,68; IC 95% = 0,96-2,94) (130). Finalement, mentionnons une dernière étude de Morrison et al. Il s'agit d'une revue systématique de la littérature d'études prospectives datant de 1966 à 2008 qui évaluaient les risques entre la contraception et les ITSS, incluant le VIH. Elle a démontré aucune association entre la contraception orale et injectable et le risque de d'acquisition du VIH chez des femmes de la population générale (131).

Pour la plupart des études, la collecte de données sur l'exposition (contraception hormonale) se faisait sous forme d'entrevue et/ou de questionnaire à différents temps au cours du suivi. De plus, lors de ces entrevues, les chercheurs collectaient des données sur d'autres variables telles que des données socio-démographiques, les histoires et pratiques sexuelles et l'utilisation du condom. Pour ce qui est de la variable dépendante (VIH) et des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS), différents tests de laboratoire ont été effectués, mais arborant des taux de sensibilité et de spécificité similaires (132, 133).

En ce qui concerne les différences dans les études présentées, elles s'observaient à travers les caractéristiques des populations cibles. Comme déjà mentionné, trois études avaient des femmes venant de cliniques de planification familiale (127-129), une avec cohorte de femmes plus âgées (126), une de la communauté (125) et deux de cohortes basées sur une population provenant d'une autre étude (126, 130). Ces différentes caractéristiques peuvent diminuer la validité externe et rendre les résultats non généralisables à d'autres populations. Aussi, on observe pour deux études des problèmes de validité interne causés par des petites tailles d'échantillons (126, 127). Les autres limites qui pourraient affecter la validité interne de certaines de ces études sont les nombreuses pertes au suivi (128) et les biais de sélection causés par les différences entre le groupe qui utilise la contraception et le groupe qui ne l'utilise pas (125). Aussi, il est difficile de bien mesurer l'exposition à la contraception hormonale puisque celle-ci peut varier dans le temps et est de plus bien souvent auto-rapportée (130). Finalement, il y a

toujours une possibilité de biais due à la difficulté de mesurer correctement les comportements sexuels (126).

Toutes ces études, avec des devis similaires, et ayant contrôlé plusieurs facteurs énoncés ci-haut (129), n'ont démontré aucune association entre le VIH et la contraception hormonale. Par contre, certains auteurs n'écartent pas qu'il pourrait tout de même y avoir une certaine augmentation du risque d'infection au VIH chez les groupes plus à risque (129) et chez les utilisatrices de contraceptifs injectables tels que le Depo-Provera (127, 130). Il est possible que ceci corrobore le fait que certaines études n'aient pas observé d'association parce que le nombre d'utilisatrices de progestérone est faible (128). En somme, ces constatations illustrent bien le fait qu'il est difficile d'avoir une réponse sans ambiguïté sur l'association entre la contraception hormonale et le VIH.

3.2.2.2 Les études démontrant une association

Il a déjà été mentionné que la pandémie du VIH affecte de plus en plus de femmes dans le monde. Aussi, il est important que les femmes à risque utilisent des moyens contraceptifs efficaces, comme les produits hormonaux pour contrer des grossesses indésirées. Par contre, il n'est pas souhaité que ces femmes aient des risques accrus de contracter le VIH en utilisant ces produits. Voici donc quelques études qui mentionnent que ce risque existe.

Un des premiers articles retenu pour ce mémoire démontrant une association positive entre l'utilisation des contraceptifs oraux et le risque d'infection au VIH est une méta-analyse de Wang et al. publiée en 1999. Sur le total des 28 études analysées, les auteurs ont observé une faible association (RC = 1,19; IC 95% = 0,99-1,42). Ces résultats concordent avec les premières études citées ci-haut (117, 122), mais ne concordent pas nécessairement avec les résultats d'autres études faites sur la contraception orale. Par exemple, on observe une diminution du risque d'acquisition du VIH lors de l'utilisation de contraceptifs oraux dans une étude transversale italienne (RC = 0,5; IC 95% = 0,3 to 1,0) (134). De plus, selon certains autres auteurs, il n'est pas approprié de mettre en commun des études non randomisées si variées en

qualité et en devis pour en tirer des conclusions (135). Les auteurs de la méta-analyse ont pris en compte ce commentaire et ils ont évalué les risques séparément, selon des critères de qualité, en jumelant les études avec devis et populations similaires. En augmentant ainsi l'homogénéité des études et en diminuant les biais potentiels, ils ont trouvé de plus fortes associations positives. Les études transversales (RC = 1.21; IC 95% = 1,01-1,44), de cohortes (RR= 1.32; IC 95% = 1,12-1,57) et africaines (RC = 1,45; IC 95% = 1,15-1,83) ont toutes démontré des risques plus grands et significatifs (136). Les auteurs mentionnent aussi qu'en l'absence de données provenant d'essais cliniques randomisés, une méta-analyse d'études observationnelles procure la meilleure information sur l'association. Il faut cependant rester prudent avec ces résultats, comme le mentionnent certains auteurs (135), car ultimement seul un essai clinique randomisé, bien exécuté, est en mesure de contrôler tous les biais connus et inconnus.

De plus, il est difficile de contrôler pour tous les facteurs de confusion dans les études observationnelles, surtout avec des variables d'exposition variant dans le temps comme la contraception. Voilà pourquoi les auteurs de l'étude *HC-HIV : Hormonal Contraception and the risk of HIV Acquisition* (129) ont décidé de ré-analyser leurs données car 30% des participantes avaient changé de méthode contraceptive en cours de suivi. De plus, ils ont observé que ces changements étaient associés à d'autres facteurs de risque tel que l'usage du condom et la pratique de comportement sexuel à risque. Ils ont donc décidé d'utiliser un modèle statistique plus raffiné afin de tenir compte des co-variables qui varient dans le temps. Cette nouvelle analyse a donné des résultats substantiellement différents de la première analyse. En effet, la première analyse de 2007 n'a donné aucun résultat significatif global (contraception hormonale orale : risque relatif (RR) = 0,99; intervalle de confiance (IC) 95% = 0,69-1,42 et contraception hormonale injectable: RR = 1,25; IC 95%, 0,89-1,78). Par contre, ils ont observé une association dans le groupe négatif au virus de l'herpès simplex type 2 (HSV-2) pour la contraception orale (RR = 2,85; IC 95% = 1,39-5,82) et injectable (RR = 3,97; IC 95% = 1,98-8,00) (129). Par contre, la deuxième analyse de 2010, exécutée selon une modélisation structurelle marginale, a démontré une association significative avec l'utilisation de contraceptifs injectables pour les résultats globaux $RRa = 1,48$, IC 95% = 1,02-2,15) (13). Il s'agit aussi d'une des études qui a ravivé la crainte des experts en santé sur le sujet.

Une troisième étude (137), une étude de cohorte prospective chez des prostituées, observe une association entre l'acquisition du VIH, la contraception hormonale orale (RRa = 1,46; IC 95% = 1,00-2,13) et la contraception hormonale injectable (RRa = 1,73; IC 95% = 1,28-2,34). Un des objectifs de cette étude était de confirmer une association entre les variables VIH, contraception hormonale et le virus de l'herpès simplex-2 (HSV-2) tel qu'observé dans l'étude de Morrison et al., publiée en 2007 (129). Contrairement à celle-ci, il n'y a pas eu de lien d'association de démontrer entre ces variables (VIH et CH) et le statut sérologique positif ou négatif de HSV-2. Par contre, l'étude démontre que le HSV-2 est un facteur de risque d'infection au VIH (RRa = 3,58; IC 95% = 1,64-7,82).

Finalement, la dernière étude retenue est une étude de cohorte prospective effectuée auprès de couples sérodiscordants (14). Elle est très pertinente pour l'amélioration de l'état des connaissances. Tout d'abord parce que la taille de l'échantillon donne assez de puissance aux analyses. Aussi, cette étude est récente et donc a pu prendre en compte les faiblesses ainsi que les recommandations de multiples études faites auparavant. De plus, puisque cette étude porte sur des couples sérodiscordants, celle-ci contrôle certaines variables comme les comportements sexuels. Finalement, cette étude démontre qu'il y a une association positive entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et le risque d'infection au VIH (RRa = 1,98, IC 95% = 1,06-3,68; p = 0,03), mais apporte aussi un autre point important. Il semblerait que les femmes séropositives qui utilisent la contraception hormonale rendent leur partenaire séronégatif plus à risque de contracter l'infection au VIH (RRa = 1,97; IC 95% = 1,12-3,45; p = 0,02). Ce phénomène serait explicable par le fait que les hormones activent l'excrétion virale, ce qui augmente la charge virale et, par le fait même, l'exposition au VIH ainsi que le risque de transmission à un partenaire non infecté (138, 139). Il faut aussi noter que les résultats (une augmentation du risque de presque deux fois) de cette étude ont créé une certaine consternation (tout comme la réanalyse de l'étude de Morrison) entourant les politiques actuelles sur la contraception, à savoir s'il faut se repencher sur le sujet et modifier certaines politiques en place pour favoriser la santé des femmes (140, 141).

3.2.3 Les dernières études

Tout d'abord, l'étude de Wand et Ramjee, publiée en 2012, et ayant comme échantillon 2236 femmes séronégatives provenant d'un groupe d'une étude biomédicale de Durban, en Afrique du Sud, observe un résultat significatif pour l'association entre l'exposition à l'acétate de médroxyprogestérone (DMPA) et l'infection au VIH (RRa 1,72, IC 95% = 1,19-2,49; P = 0.005) (142). L'étude de McCoy et al., publiée en 2013, démontre quant à elle un risque global non significatif pour la contraception injectable (RRa = 1,34; IC 95% = 0,75-2,37), ce risque étant similaire, mais presque significatif, pour leur modèle ajusté pour le site seulement (RRa = 1,32, IC 95% = 1,00-1,74). Cette recherche est une analyse secondaire de données provenant de l'étude *Methods for Improving Reproductive Health in Africa* (MIRA) qui évaluait l'efficacité d'un diaphragme et d'un gel lubrifiant pour la prévention du VIH. L'échantillon comporte 4913 femmes de 18 à 49 ans (114). Finalement, en mars 2013, Angela Crook, à la conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI), a présenté les résultats d'une analyse de données secondaires (N = 8663) d'un essai clinique randomisé sur l'efficacité d'un microbicide (MDP301) pour prévenir l'acquisition du VIH. Elle a mentionné que son équipe a observé une augmentation du risque de 30 à 40% de contracter l'infection du VIH avec l'usage du DMPA (RRa = 1.36; IC 95% = 1.06-1.77). Par contre, les auteurs n'excluent pas que les résultats obtenus sont peut-être dus au fait que les femmes utilisant le DMPA ont des comportements plus à risque, que les facteurs de confusion âge et site jouent un grand rôle et que des facteurs de confusion non mesurés ont pu biaiser les résultats (143). À ce jour, il n'y a toujours pas de réponse claire sur le sujet.

Bien que récemment certaines études (144) n'aient pas observé de résultats associatifs entre les variables hormones contraceptives et VIH, il n'en reste pas moins que certaines autres (13, 14, 142, 143), de par leur résultats associatifs, préoccupent les instances de santé comme l'OMS. La pertinence du choix d'études rigoureuses qui utilisent des méthodes analytiques efficaces est importante puisque les résultats aideront les groupes d'experts à définir les recommandations appropriées sur les politiques et programmes de santé reproductive et sexuelle. Voici une des raisons pertinentes de ce mémoire puisqu'il tend à apporter des données supplémentaires sur le sujet.

4. La question de recherche

Reconnaissant qu'il est important pour la santé des femmes de continuer à accumuler des preuves pour donner une direction aux politiques de planification familiale et de diminuer et limiter la propagation du VIH, ce mémoire tente d'ajouter des arguments à ceux déjà obtenus sur l'association entre la contraception hormonale et le VIH. La question de recherche primaire de ce mémoire est la suivante :

Y a-t-il une association entre l'utilisation d'hormones contraceptives et le risque d'acquisition du VIH chez les femmes? Cette question s'inscrit dans le cadre de l'objectif principal qui est de déterminer si l'utilisation d'hormones (d'œstrogène et de progestérone) contraceptives (orales et injectables) augmente le risque de contracter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les femmes en âge de procréer.

Selon les résultats observés dans plusieurs études citées aux sections précédentes, observations faites autant sur les humains que sur les animaux, nous avançons quelques hypothèses bidirectionnelles. Tout d'abord, il semblerait que l'utilisation de contraceptifs hormonaux par une femme non infectée par le VIH pourrait être associée à un risque plus élevé d'acquérir le VIH (13, 90, 99, 117, 122, 136, 137, 145). De plus, il semblerait que ce risque soit plus grand avec l'utilisation de contraceptifs injectables (91, 93, 94, 100, 142, 143).

5. Étude HPTN 035

5.1 Brève description de l'étude HPTN 035

Les données (secondaires) provenant d'un essai clinique, multicentrique, et randomisé évaluant l'efficacité de deux gels microbicides seront utilisées. Il s'agit de l'étude HPTN 035 intitulée : *Safety and effectiveness of BufferGel and 0.5% PRO 2000 gel for the prevention of HIV infection in women (50)*. Dans cette section, nous allons présenter une description sommaire de l'étude HPTN 035. Tout d'abord, l'objectif principal de cette étude était de déterminer l'innocuité (phase II) et l'efficacité (phase IIb) de deux gels microbicides, BufferGel et le 0.5% PRO 2000, pour la prévention de la transmission du VIH de l'homme à la femme. Cette étude a évalué l'incidence du VIH chez des femmes non-infectées par le virus au moment de la randomisation mais à risque de le contracter. Comme objectifs secondaires, cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité des microbicides dans la prévention de transmission d'ITSS et de grossesse. Cette étude randomisée de phase II/IIb comportait quatre bras au total : trois bras de gel, les deux microbicides à l'étude et un gel placebo, ainsi qu'un bras sans gel. Seul les trois bras avec gel sont à double-insu. Un total de 3101 femmes ont été recrutées provenant de 7 régions différentes dans 5 pays (Malawi, Afrique du Sud, Zambie, Zimbabwe et États-Unis (146)) et venaient de



Figure 7 : Pays impliqués dans l'étude HPTN035

cliniques d'ITSS, de planification familiale, de cliniques post-natales, de zones rurales et urbaines ainsi que de la communauté (147).

L'étude a été effectuée entre le mois de février 2005 et le mois de janvier 2009. Au cours de cette période, les femmes ont été vues à chaque mois pendant une période minimale de 12 mois avec un suivi maximum de 30 mois. Pour les femmes randomisées à un des 3 bras avec gel, celles-ci avaient comme consigne d'appliquer le gel microbicide à l'étude jusqu'à une heure avant chaque acte sexuel. Lors des visites mensuelles, les participantes devaient compléter une histoire médicale et menstruelle, faire un test de grossesse, et recevaient des conseils sur les

risques de ITSS/VIH et des condoms, si nécessaire. De plus, à chaque trimestre, elles avaient des entrevues structurées sur les comportements sexuels à risque et répondaient à des questions sur la fréquence des rapports sexuels, le nombre de partenaires sexuels, l'utilisation de contraception, l'usage du condom et des microbicides. Les tests de détection au VIH étaient aussi effectués à cette étape et appuyés de conseils sur la réduction des risques. Finalement, l'échantillon de femmes recrutées a été suivi pendant une moyenne de 20,4 mois avec un taux de rétention de 93,6% et un taux auto rapporté d'adhérence au gel de 81,1% (50, 147).

5.2 Résultats principaux de l'étude HPTN 035

Les résultats de l'étude HPTN 035 ont indiqué des taux d'incidence du VIH avec le gel 0,5% PRO 2000, le BufferGel, le gel placebo, et le bras sans gel de 2,70, 4,14, 3,91, et 4,02 pour 100 femmes-années, respectivement. L'incidence du VIH dans le bras avec gel 0,5% PRO 2000 a été plus faible que le bras avec gel placebo (risque relatif (RR) = 0,70 ; p = 0,10) et le bras sans gel (RR = 0,67 ; p = 0,06). Les taux d'incidence du VIH étaient similaires dans le bras BufferGel, le bras avec gel placebo (risque relatif = 1,10; p = 0,63), et le bras contrôle sans gel (RR = 1,05 ; p = 0,78). L'incidence du VIH était également similaire dans le bras avec gel placebo et dans le bras sans gel (RR = 0,97; p = 0,89). En conclusion, le gel 0,5% PRO 2000 a démontré une réduction modeste de 30% du risque d'acquisition du VIH chez la femme. Cependant, ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Le BufferGel quant à lui ne modifie pas le risque d'infection par le VIH. Les deux gels ont toutefois démontré un très bon profil d'innocuité. De plus, les résultats d'une autre étude réalisée par le Microbicides Development Programme (MDP) sont venus confirmer ceux de l'étude HPTN 035. En effet, un an après la conclusion de l'essai HPTN 035, l'essai clinique MDP 301 a confirmé que le gel 0,5% PRO 2000 a peu ou pas d'effet protecteur (148).

6. Méthodes

6.1 Devis

Les données secondaires de l'essai clinique randomisé complété HPTN 035 ont été utilisées. Cette étude prospective a recruté 3101 femmes non-infectées par le VIH et les ont suivies pour une période minimum de 12 mois et un maximum de 30 mois. Tout d'abord, le rapatriement des données et les autorisations nécessaires (éthiques et administratives) ont été effectués. Les données ayant déjà été utilisées à des fins d'analyses pour l'essai clinique randomisé, celles-ci sont donc exemptes d'erreurs, puisque nous pouvons considérer que la base de données a été nettoyée convenablement. Les variables d'intérêt principales sont : la séroconversion au VIH et l'exposition aux contraceptifs hormonaux. L'infection au VIH a été testée à chaque trimestre lors du suivi tandis que l'utilisation des contraceptifs hormonaux a été évaluée lors du recrutement et les changements de méthodes contraceptives ont été récoltés lors du suivi. La randomisation dans l'étude HPTN 035 était au niveau de l'utilisation de gels microbicides et non pas des différentes méthodes de contraception. Le devis pour répondre à notre question de recherche est donc un devis de cohorte prospective où l'exposition est déterminée lors du recrutement. Nous avons comparé le risque d'acquisition du VIH des femmes exposées aux contraceptifs hormonaux à celui des femmes non exposées. Il est toutefois important de se soucier de la présence de facteurs potentiellement confondants lors de cette comparaison étant donné l'absence de randomisation au niveau de l'exposition. Par exemple, certains auteurs mentionnent que le moyen le plus fiable d'éliminer la confusion entre le choix de la contraception et le comportement sexuel est par attribution aléatoire des femmes à une ou l'autre forme de contraception (135).

6.2 Mesures des variables principales

Pour la variable dépendante, le statut de l'infection au VIH a été déterminé en utilisant un algorithme standard et validé à chacun des sites de l'étude. Aux États-Unis, le test pour anticorps VIH -1/2 OraQuick ADVANCE a été utilisé. Pour les sites africains, deux tests rapides ont été utilisés. Le Determine VIH 1/2 a été utilisé soit avec le test de VIH OraQuick ou le Recombigen.

En Zambie, seul le test OraQuick a été utilisé lors des visites de suivi. Lors d'un résultat VIH positif, un test Western Blot était effectué pour la confirmation. Si le résultat de ce test était indéterminé ou positif, un second échantillon de sang était prélevé (environ 2 semaines après) afin d'effectuer un autre test Western Blot. Si le deuxième résultat du Western Blot était positif, l'infection au VIH était confirmée. Pour les femmes qui ont testées séropositives à la première visite de suivi, le plasma conservé lors de l'entrée à l'étude a été testé par RNA-PCR pour identifier les femmes qui auraient pu être dans la fenêtre d'infection aiguë lors de leur inscription à l'étude. Ces infections sont donc des cas prévalents et ont été exclus des analyses (147).

Pour ce qui est de la variable d'exposition, la méthode de contraception utilisée, celle-ci a été mesurée lors du recrutement à l'aide d'un questionnaire structuré administré par un intervieweur. La question se posait comme suit : *“Which family planning method or methods are you currently using?”* À cela, les femmes avaient le choix de cocher une des réponses suivantes: aucune, la pilule, les injectables, le Norplant, l'anneau vaginal, le diaphragme, la méthode naturelle, le condom masculin, les spermicides, la stérilisation ou la catégorie “autre”. Tous les intervieweurs avaient reçu les mêmes instructions détaillées, selon un protocole, pour uniformiser les entrevues. Ceux-ci devaient être accueillants, rester neutres, et surveiller le non verbal des participants pour les inconforts qui pourraient traduire un manque de sérieux ou des fausses réponses. Ils devaient lire mot à mot la question et cocher la réponse du participant dans les choix énumérés sur le questionnaire. Finalement, le questionnaire était révisé avec le participant afin de relever des erreurs ou des oublis. La même procédure a été utilisée pour comptabiliser les données des co-variables principales telles que les comportements sexuels et les données sociodémographiques (50, 147).

6.3 Définition de l'exposition

À partir des données d'exposition, nous avons créé trois groupes d'exposition basés sur les méthodes de contraception utilisées lors de la visite de recrutement:

- (1) Contraception hormonale injectable

Les femmes ayant rapporté l'utilisation de contraceptifs hormonaux par injection incluant le Norplant lors de la visite de recrutement ont été classées dans ce groupe.

(2) Contraception hormonale orale

Les femmes ayant rapporté l'utilisation de contraceptifs hormonaux oraux lors de la visite de recrutement ont été classées dans ce groupe.

(3) Autres méthodes ou aucune méthode

Les femmes ayant rapporté ni l'utilisation de contraceptifs hormonaux oraux ou injectables lors de la visite de recrutement ont été classées dans ce groupe.

Ce dernier groupe servira de groupe de référence pour les deux autres groupes lors des analyses sur l'association entre l'exposition et l'acquisition du VIH. Les femmes utilisant le contraceptif Norplant, un implant hormonal de progestérone greffé sous la peau, ont été incluses dans le groupe contraception hormonale injectable. Les effectifs pour le Norplant sont trop petits pour justifier la création d'un autre groupe d'exposition. La pilule du lendemain (n = 2 seulement) a été insérée avec le groupe des "autres méthodes" car cette méthode est à dose unique avec une exposition de très courte durée.

6.4 Échantillon

Des 3101 femmes randomisées dans l'étude HPTN 035, 14 femmes ont été exclues parce qu'elles ont été recrutées 2 fois (n = 2) ou parce qu'elles étaient des cas prévalents (n = 12). Nous avons exclu également les femmes du site américain (n = 200) parce que cette cohorte a été incluse principalement pour déterminer le profil d'innocuité des interventions et que l'incidence du VIH dans cette cohorte est pratiquement nulle. Au total, 2887 femmes ont été incluses dans les analyses.

6.5 Analyses statistiques

Dans un premier temps, des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, et comportementales des trois groupes d'exposition. Moyennes, médianes, écart-types, minimum et maximum ont été utilisés pour

décrire les variables continues tandis que des proportions ont été utilisées pour décrire les variables dichotomiques et catégoriques. Ces statistiques sont présentées pour l'ensemble des 2887 femmes ainsi que par clinique (7 cliniques). De plus, afin de déterminer les facteurs potentiellement associés avec l'exposition, les 3 groupes d'exposition ont été comparés en utilisant des ANOVA pour les variables continues ou des tests du Chi-carré pour les variables dichotomiques ou catégoriques.

L'incidence du VIH a été calculée en divisant le nombre de cas incidents observés par le nombre de personne-années (P-A). À cet estimé ponctuel, un intervalle de confiance de niveau 95% est ajouté. Ces incidences sont présentées pour l'ensemble des 2887 femmes, par pays, et par groupe d'exposition. L'objectif principal de ce mémoire est de comparer les incidences entre les groupes d'exposition. Par contre, celles-ci ne sont pas directement comparables puisque l'exposition n'a pas été attribuée de façon aléatoire. Afin de contrôler pour les facteurs potentiellement confondants, un modèle de Cox a été utilisé. Les variables potentielles de confusion seront testées une à une dans le modèle de Cox comportant une variable pour les sites (7 cliniques) ainsi que l'âge. Les variables potentielles de confusion qui seront significatives ($p < 0,20$) et/ou qui modifieront les risques relatifs (RR) des contraceptifs hormonaux de plus ou moins 10% seront gardées et incluses dans un modèle de Cox multivarié afin de permettre l'estimation de RR ajustés. Le présupposé de proportionnalité des ratios (PH) du modèle de Cox est vérifié à l'aide de la méthode graphique basée sur le log-négatif-log des courbes de survie.

6.6 Éthique

Étant donné que cette étude a utilisé des données secondaires d'une autre étude, une autorisation éthique n'est pas nécessaire. Par contre, l'étude HPTN 035 a reçu l'approbation éthique de 11 comités de révisions institutionnels qui supervisent les recherches effectuées dans tous les sites, ainsi que des autorités de réglementation des États-Unis, d'Afrique du Sud et du Zimbabwe.

6.7 Contribution des chercheurs.

M. Benoît Mâsse, directeur de ce mémoire, a travaillé et a été impliqué dans l'étude HPTN 035 comme biostatisticien en chef de l'étude. Il est également un des auteurs de l'article sur les résultats principaux de l'étude. L'étude a été financée par le US National Institutes of Health (NIH). Dans le cadre de ce mémoire, la base de données de l'étude HPTN 035 a été utilisée. Sophie Tijanic a réalisé toutes les analyses statistiques et la rédaction du mémoire.

7. Résultats

Entre février 2005 et janvier 2009, 3101 femmes étaient enrôlées pour participer à l'étude HPTN 035. De celles-ci, 200 femmes du site américain de la ville de Philadelphie, 12 cas prévalents, et 2 femmes recrutées en double furent exclues des analyses menant à un échantillon de femmes de 2887. Ces femmes ont contribué à 4840 personne-années (p-a) de suivi avec une moyenne de suivi de 20 mois. Le plus grand nombre de participantes (n = 1048) provenaient de l'Afrique du Sud. Le Tableau I présente les variables sociodémographiques et cliniques pour l'ensemble des femmes et par pays observées lors de la visite de recrutement. On note que 72% des femmes ont rapporté être mariées, 42% ont un test positif pour l'herpès vaginal (HSV-2), et 12% avaient une ITSS (chlamydia, gonorrhée et trichomonas) lors de l'entrée dans l'étude. Lors du recrutement, 52,1% utilisaient des contraceptifs hormonaux injectables (incluant le Norplant), 20,7% utilisaient des contraceptifs hormonaux oraux et 27,1% n'utilisaient pas de contraceptifs hormonaux. Le plus grand nombre d'utilisatrices d'hormones injectables venait du Malawi (45,6%), alors que celui des hormones orales venait du Zimbabwe (58,4%).

Le Tableau II présente les variables sociodémographiques et les co-variables pour l'ensemble des femmes et groupe d'exposition. Le groupe d'hormones injectables est celui qui a rapporté être le plus marié et en cohabitation (53,8%), avoir le plus de relations sexuelles dans la dernière semaine (52,5%) sans utilisation du condom au dernier rapport (60,5%), et celui qui a davantage testé positif pour les ITSS, surtout le HSV-2 (52,4%), comparé aux autres groupes d'exposition. Le groupe de contraceptifs oraux était le moins actif sexuellement (22,4%) des trois et le groupe non-hormonal a été celui qui a rapporté le plus l'utilisation du condom masculin (68,6%).

Le Tableau III présente les incidences du VIH pour l'ensemble des femmes par pays et par groupe d'exposition. On note que la plus forte incidence est observée en Afrique du Sud. Un total de 192 séroconversions est survenu dont 115 (60 %) en Afrique du Sud. L'Afrique du Sud présente la plus grande incidence avec un taux de 6,13 par 100 p-a. L'incidence du VIH est de 4,69; 4,21 et 2,18 par 100 p-a dans le groupe de contraceptifs non-hormonaux, hormonaux

injectables, et hormonaux oraux, respectivement. À première vue, ces analyses univariées démontrent une tendance inverse à notre hypothèse où le taux d'incidence du VIH est plus élevé dans le groupe non-exposé aux contraceptifs hormonaux.

Tableau I : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques observées lors de la visite de recrutement des 2887 femmes par pays

Caractéristiques observées à la visite de recrutement	Total	Pays			
	N = 2887	Afrique du Sud (% ligne)	Malawi (% ligne)	Zambie (% ligne)	Zimbabwe (% ligne)
Moyens contraceptifs					
Oraux	599	97 (16,2)	92 (15,4)	60 (10,0)	350 (58,4)
Injectable (incluant Norplant)	1505	480 (31,9)	687 (45,6)	215 (14,3)	123 (8,2)
Non-hormonaux	783	471 (60,2)	258 (33,0)	44 (5,6)	10 (1,3)
Microbicides					
0,5% PRO2000 gel	721	261 (36,2)	260 (36,1)	78 (10,8)	122 (16,9)
Buffergel	725	263 (36,3)	260 (35,9)	81 (11,2)	121 (16,7)
Placebo	720	262 (36,4)	258 (35,8)	80 (11,10)	120 (16,7)
Aucun gel	721	262 (36,3)	259 (35,9)	80 (11,1)	120 (16,6)
Groupes d'âge					
17-24	1364	539 (39,5)	433 (31,7)	208 (15,2)	184 (13,5)
25-34	1389	465 (33,5)	524 (37,7)	111 (8,0)	289 (20,8)
35 et +	134	44 (32,8)	80 (59,7)	0 (0,0)	10 (7,5)
Variation d'âge	17-55	17-40	18-55	18-30	18-47
Âge moyen (Écart-Type)	26 (5,3)	25 (5,0)	27 (5,9)	23 (3,5)	26 (4,5)
Éducation/partenaire (secondaire et +)	2050	895 (43,7)	442 (21,6)	262 (12,8)	451 (22,0)
État matrimonial : Non mariée	989	887 (89,7)	24 (2,4)	61 (6,2)	17 (1,7)
État de logement : Cohabitation	2040	311 (15,2)	1008 (49,4)	257 (12,6)	464 (22,7)
Mariée et/ou cohabite	2073	327 (15,8)	1016 (49,0)	260 (12,5)	470 (22,7)
Rapport sexuel vaginal dans la dernière semaine	2483	768 (30,9)	970 (39,1)	275 (11,1)	470 (18,9)
Rapport sexuel vaginal non-protégé par le condom lors du dernier rapport sexuel vaginal	914	293 (32,1)	479 (52,4)	73 (8,0)	69 (7,5)
Pratiques vaginales (a)	1698	203 (12,0)	909 (53,5)	247 (14,5)	339 (20,0)
Moyen de contraception : condom masculin (b)	554	404 (72,9)	67 (12,1)	39 (7,0)	44 (7,9)
ITSS					
HSV-2	1212	488 (40,3)	428 (35,3)	143 (11,8)	153 (12,6)
Chlamydia	103	72 (69,9)	5 (4,9)	10 (9,7)	16 (15,5)
trichomonas	220	87 (39,5)	94 (42,7)	21 (9,5)	18 (8,2)
Gonorrhée	22	9 (40,9)	9 (40,9)	2 (9,1)	2 (9,1)

(a) Les pratiques vaginales incluent : nettoyer avec de l'eau, avec de l'eau et du vinaigre, avec de l'eau et du savon; insérer papier, chiffon, coton, doigt; et utilisation de tampon.

(b) Condom masculin identifié comme un moyen de protection/contraception utilisé lors de la visite de recrutement (les femmes pouvaient identifier plusieurs moyens).

Tableau II : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques observées lors du recrutement des 2887 femmes par groupe d'exposition aux contraceptifs.

Caractéristiques observées lors de la visite de recrutement	Total N = 2887	Groupe d'exposition			Valeur-p
		Oraux N = 599 (20,7%)	Injectables N = 1505 (52,1%)	Non hormonal N = 783 (27,1%)	
Sites					<0,001
Harare (Zimb)	223	177 (79,4)	43 (19,3)	3 (1,3)	
Chitungwiza (Zimb)	260	173 (53,9)	80 (30,8)	7 (2,7)	
Hlabisa (SA)	346	18 (5,2)	145 (41,9)	183 (52,9)	
Durban (SA)	702	79 (11,3)	335 (47,7)	288 (41)	
Blantyre (Malawi)	441	34 (7,7)	284 (64,4)	123 (27,9)	
Lilongwe (Malawi)	596	58 (9,7)	403 (67,6)	135 (22,7)	
Zambie	319	60 (18,8)	215 (67,4)	44 (13,8)	
Microbicides					0,502
0,5% PRO2000 gel	721	152 (21,1)	356 (49,4)	213 (29,5)	
Bufférgel	725	154 (21,2)	390 (53,8)	181 (25)	
Placebo	720	145 (20,1)	387 (53,8)	188 (26,1)	
Aucun gel	721	148 (20,5)	372 (51,6)	201 (27,9)	
Groupes d'âge					<0,001
17-24	1364	249 (18,3)	773 (56,7)	342 (25,1)	
25-34	1389	338 (24,3)	700 (50,4)	351 (25,3)	
35 et +	134	12 (9)	32 (23,9)	90 (67,2)	
Âge continu M(ET) (a)	26 (5,3)	26 (4,4)	25 (4,5)	27 (6,8)	<0,001
Éducation/partenaire (secondaire et +)	2050	505 (24,6)	1011 (49,3)	534 (26)	<0,001
Non mariées	989	87 (8,8)	471 (47,6)	431 (43,6)	<0,001
Cohabitation	2040	529 (25,9)	1103 (54,1)	408 (20)	<0,001
Mariée et/ou cohabite	2073	535 (25,8)	1115 (53,8)	423 (20,4)	<0,001
Rapport sexuel vaginal dans la dernière semaine	2483	556 (22,4)	1304 (52,5)	623 (25,1)	<0,001
Rapport sexuel vaginal non-protégé par le condom lors du dernier rapport sexuel vaginal	914	139 (15,2)	553 (60,5)	222 (24,3)	<0,001
Pratiques vaginales (b)	1698	399 (23,5)	941 (55,4)	358 (21,1)	<0,001
Moyen de contraception : condom masculin (c)	554	44 (7,9)	130 (23,5)	380 (68,6)	<0,001
ITSS					
HSV-2	1212	210 (17,3)	635 (52,4)	367 (30,3)	<0,001
Chlamydia	103	19 (18,4)	46 (44,7)	38 (36,9)	0,074
Trichomonas	220	34 (15,5)	121 (55)	65 (29,5)	0,128
Gonorrhée	22	3 (13,6)	14 (63,6)	5 (22,7)	0,533

(a) âge en continu : M = moyenne d'âge et ET = écart type

(b) Les pratiques vaginales incluent : nettoyer avec de l'eau, avec de l'eau et du vinaigre, avec de l'eau et du savon; insérer papier, chiffon, coton, doigt; et utilisation de tampon.

(c) Condom masculin identifié comme un moyen de protection/contraception utilisé lors de la visite de recrutement (les femmes pouvaient identifier plusieurs moyens).

Tableau III : Incidences observées du VIH-1 par pays et par groupes d'exposition

Tous	Groupes d'exposition			
	Total	Oraux	Injectables	Non hormonal
Personne-années	4842,00	918,25	2495,00	1428,75
Nombre d'infections	192	20	105	67
Incidence 95% IC (par 100 personne-années)	3,97 [3,42 ; 4,57]	2,18 [1,33 ; 3,36]	4,21 [3,44 ; 5,09]	4,69 [3,63 ; 5,95]
Sites				
Zimbabwe				
Personne-années	689,00	491,25	177,00	20,75
Nombre d'infections	17	11	5	1
Incidence 95% IC (par 100 personne-années)	2,47 [1,44 ; 3,95]	2,24 [1,12 ; 4,01]	2,82 [0,92 ; 6,59]	4,82 [0,12 ; 26,85]
Malawi				
Personne-années	1837,00	160,25	1182,25	494,50
Nombre d'infections	42	2	30	10
Incidence 95% IC (par 100 personne-années)	2,29 [1,65 ; 3,09]	1,25 [0,15 ; 4,51]	2,54 [1,71 ; 3,62]	2,02 [0,97 ; 3,72]
Afrique du Sud				
Personne-années	1876,75	178,50	847,00	851,25
Nombre d'infections	115	5	57	53
Incidence 95% IC (par 100 personne-années)	6,13 [5,06 ; 7,35]	2,80 [0,91 ; 6,54]	6,73 [5,10 ; 8,72]	6,23 [4,66 ; 8,14]
Zambie				
Personne-années	439,25	88,25	288,75	62,25
Nombre d'infections	18	2	13	3
Incidence 95% IC (par 100 personne-années)	4,10 [2,43 ; 6,48]	2,27 [0,27 ; 8,19]	4,50 [2,40 ; 7,70]	4,82 [0,99 ; 14,08]

a) Intervalle de Confiance (IC) calculé avec la méthode exacte de Fisher

Lors des analyses bivariées, nous n'avons décelé aucun problème avec les censures qui sont réparties également entre les groupes d'expositions. L'étude HPTN 035 a réussi à conserver au suivi plus de 95% de ces participantes si bien qu'il y a très peu de pertes au suivi. De plus, pour toutes les variables, le présupposé de proportionnalité a été vérifié et aucun problème à ce niveau n'a été observé. Aussi, nous avons exploré les associations possibles entre les co-variables, sélectionnées selon la littérature, ainsi que selon notre hypothèse de départ, et les variables principales. Des tests du Chi-carré ont été effectués et les variables significatives sur la base d'un $P \leq 0.20$ ont été conservées pour analyses subséquentes. Les variables microbicides et gonorrhée pourraient être exclues étant donné leurs résultats de significativité. Par contre, étant donné que les ITSS sont des facteurs de risque pour l'acquisition du VIH et que les hormones contraceptives augmentent possiblement les risques d'ITSS (comme mentionné ci-haut dans le cadre biologique) la variable gonorrhée sera incluse dans les analyses et sera testée dans le premier modèle. Pour ce qui est des microbicides, l'étude HPTN035 a observé une diminution non significative du risque de contracter le VIH pour le groupe gel 0,5% PRO 2000. Par contre, vu conjointement, les études HTPN035 et MDP 301 suggèrent que ce microbicide a peu ou pas d'effet sur la réduction de l'infection au VIH (50). De plus, étant donné que notre résultat pour l'association entre expositions et microbicides fut de $p = 0,502$, cette variable ne sera pas incluse dans le modèle. Pour ce qui est de toutes les autres variables présentes dans le Tableau II, elles seront incluses pour les analyses du modèle de Cox préliminaires. C'est-à-dire que pour déterminer le modèle de Cox final ajusté selon les variables de confusion, il faudra au préalable tester les variables suivantes une à une dans un modèle initial : sites, âge, éducation du partenaire, mariée et/ou cohabitant, rapport sexuel vaginal dans la dernière semaine, rapport sexuel vaginal non-protégé par le condom lors du dernier rapport sexuel vaginal, pratiques vaginales, moyen de contraception : condom masculin, HSV-2, chlamydia, trichomonas, ainsi que gonorrhée pour un total de 12 variables.

Tout d'abord, pour évaluer la confusion, nous avons testé les variables significatives retenues (en bivarié), une à une, dans un premier modèle. Nous avons commencé à tester les variables de confusion à partir du modèle incluant la variable site stratifiée et la variable âge en continue ajustée (celle-ci avec un $p = 0,001$). Les deux premières variables insérées (une à une)

dans ce modèle furent la variable sexe vaginal dans la dernière semaine et pas de condom au dernier rapport sexuel vaginal. Les deux se sont avérées non significatives ($p = 0,213$ et $0,770$ respectivement) et n'ont que peu modifié les RR des contraceptifs hormonaux. Ensuite, la variable chlamydia fut incluse dans le modèle étant donné sa significativité ($p = 0,004$). Par contre, elle n'a pas modifié les RR de beaucoup. Les variables gonorrhée et trichomonas ont été exclues n'étant pas significatives ($p = 0,255$ et $0,078$ respectivement) et ne modifiant pas suffisamment le RR. Une autre variable très significative ($p = 0,000$) incluse dans le modèle fut le virus de l'herpès simplex-2 (HSV-2), avec $RR_{inj} = 1,019$ et $RR_{oral} = 0,591$. Ensuite, ayant maintenant pour modèle : site, âge, chlamydia et HSV-2; les variables statut matrimonial et pratiques vaginales furent d'abord incluses une à une dans ce modèle pour donner des résultats non significatifs limites ($p = 0,056$ et $0,063$ respectivement). Elles furent ensuite testées une à une dans un modèle sans les variables chlamydia et HSV-2 et ont donné des résultats significatifs ($p = 0,042$ et $0,028$ respectivement). Même si elles ne modifiaient pas les RR de 10% et plus, nous avons décidé de les garder puisque selon la Figure 6, les contraceptifs hormonaux augmentent les risques de chlamydia ainsi que la réactivation du HSV-2, qui eux augmentent les risques de transmission du VIH. Ensuite, avec ce nouveau modèle de Cox (c'est-à-dire : site, âge, chlamydia, HSV-2, statut matrimonial, pratiques vaginales), nous avons éliminé éducation du partenaire qui s'est avéré non significatif et ensuite avons testé la variable moyen de contraception : condom masculin. Celle-ci fut non significative lorsqu'ajoutée dans le modèle ($p = 0,324$), mais modifiant le RR des injectables de 8%. Lorsque testée sans les autres variables du modèle, mais avec les variables site et âge, sa significativité fut de $p = 0,535$ sans modification majeure des RR.

Même si la variable « *rapport sexuel vaginal non-protégé par le condom lors du dernier rapport sexuel vaginal* » aurait été plus pertinente pour déterminer l'effet de l'utilisation du port du condom lors d'une relation sexuelle (les résultats ici ne sont toutefois pas significatifs), nous avons cru intéressant de présenter les résultats du modèle final ajusté pour l'utilisation du condom comme méthode de protection/contraception. En effet, plusieurs études mettent l'accent sur son importance et plusieurs campagnes de prévention prônent son utilisation, et ce, même si pour l'étude HPTN035 cette variable ne représente qu'un choix possible parmi plusieurs moyens de contraception et est peut-être également une mesure sur rapportée (Tableau IV).

Tableau IV: Risques relatifs ajustés : utilisation de la contraception hormonale et risque d'acquisition du VIH-1 pour les femmes de l'étude HPTN035

Caractéristiques	Modèle brut RR (IC 95%)	Modèle stratifié selon les sites RR (IC 95%)	Modèle stratifié selon les sites et ajusté pour l'âge RRa (IC 95%)	Modèle multivarié (a) RRa (IC 95%)	Modèle multivarié Méthode de protection/contraception : condom masculin RRa (IC 95%)
Non-hormonaux	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Injectables	0.908 (0.667-1.236)	1.131 (0.823-1.553)	1.045 (0.759-1.440)	0.981 (0.692-1.392)	1.054 (0.765-1.453)
oraux	0.471 (0.285-0.778)	0.605 (0.338-1.084)	0.584 (0.324-1.054)	0.573 (0.310-1.059)	0.617 (0.340-1.120)

a) Modèle de Cox stratifié selon le site et ajusté pour : l'âge, le statut matrimonial, moyen de contraception : condom masculin comme méthode de protection/contraception, les ITSS (chlamydia et HSV-2) et les pratiques vaginales. Test bilatéraux, IC 95%.

Premièrement, nos résultats pour les modèles bruts sont respectivement de : $RR = 0.908$ et 95% IC (0.667-1.236) pour une exposition aux hormones injectables et $RR = 0.471$ et 95% IC (0.285-0.778) pour une exposition aux hormones orales. Les résultats pour les injectables ne démontrent pas d'association entre les variables à l'étude, sont contraires à notre hypothèse de départ, et donc, l'hypothèse nulle ne peut être rejetée pour ce modèle. Par contre, pour ce qui est du modèle de la contraception orale, l'association des variables principales est confirmée puisqu'on obtient un résultat significatif. Cependant, on observe plutôt une diminution des risques de contracter l'infection au VIH lorsque les femmes en âge de procréer utilisent les contraceptifs oraux.

Deuxièmement, pour le modèle stratifié selon la variable site, on observe la même tendance de risques, mais les résultats pour les deux expositions ne sont pas significatifs. De plus, on peut aussi constater que les risques tendent à augmenter pour chaque groupe ($RR_{inj} = 1,131$; $RR_{oral} = 0,605$) comparativement aux RR_{brut} . Ces risques diminuent un peu et restent toujours non significatifs lorsque l'on observe les résultats du modèle stratifié selon les sites et ajusté pour l'âge ($RR_{inj} = 1,045$; $RR_{oral} = 0,584$). Après ajustement selon toutes les variables potentielles de confusion retenues, les risques de contracter le VIH avec l'utilisation des hormones contraceptives augmentent un peu pour les deux groupes comparativement au modèle brut, mais les résultats restent non significatifs : $RR_{inj} = 0,981$ vs $0,908$; $RR_{oral} = 0,573$ vs $0,471$. Par contre, même si on observe une augmentation des RR pour les groupes ajustés, et qu'on serait tenté d'affirmer qu'il y a une augmentation du risque pour les contraceptifs injectables (alors que pour les contraceptifs oraux il y a une diminution du risque), on ne peut toutefois que conclure à partir des résultats non significatifs que nos hypothèses ne sont pas valides, que l'hypothèse nulle est retenue et qu'il n'y a donc pas d'association entre les contraceptifs hormonaux et le risque de contracter le VIH.

Troisièmement, pour ce qui est du modèle multivarié sans la variable « moyen de contraception : condom masculin », celui-ci a été mis en évidence pour soutenir le fait que la double protection avec des moyens de contraception est essentielle pour diminuer les risques d'acquisition du VIH. En effet, lorsque l'on enlève cette variable des modèles d'expositions

ajustés, on observe que les risques augmentent considérablement, sans toutefois être significatifs. On obtient respectivement des $RR_{inj} = 1,054$ et $RR_{oral} = 0,617$. De plus, Stephenson (1998) mentionne dans sa revue de littérature le fait qu'il est important de créer le modèle sans la variable condom masculin parce que ce dernier tend à trop diminuer les risques et souvent ne reflète pas les risques réels. De plus, l'utilisation du condom n'est souvent pas optimale. L'utilisation est souvent sur-rapportée ou inconstante, et le condom mal utilisée (celui-ci peut être mal positionné et glisser, etc.). Ceci n'est pas toujours pris en compte lorsqu'on inclut l'utilisation du condom dans un modèle statistique. Les comportements reliés aux risques de grossesse des différents groupes d'utilisatrices d'hormones peuvent également faire en sorte qu'un groupe utilise plus que l'autre une double protection (condom et hormone). De plus, l'utilisation du condom varie aussi dans le temps. Certains auteurs mentionnent que le condom devient une variable de confusion lorsqu'il précède l'utilisation des hormones contraceptives. Dans ce cas, il doit être inclus et ajusté dans les analyses statistiques. Par contre, il semblerait que lorsqu'on utilise d'abord les contraceptifs hormonaux, le condom devrait être exclu des analyses. Dans ces situations, les modèles statistiques conventionnels peuvent être biaisés puisque l'utilisation de ces variables varient dans le temps (149). Finalement, pour répondre à notre question de recherche à savoir s'il y a une association entre l'utilisation d'hormones contraceptives et le risque d'acquisition du VIH chez les femmes en âge de procréer, la réponse est non, basée sur les données de l'étude HPTN 035. Les résultats du modèle ajusté de nos analyses favorisent l'hypothèse nulle de notre recherche.

Par contre, nous aimerions souligner que nos résultats significatifs pour le modèle brut montrent une tendance vers un effet protecteur contre le VIH lorsque les femmes utilisent des hormones contraceptives orales. De plus, on observe la même tendance pour le modèle multivarié puisque les résultats sont presque significatifs. Pour ce qui est du modèle avec les hormones contraceptives injectables, même si aucun résultat n'est significatif, on observe toutefois une augmentation du risque d'acquisition du VIH pour tous les modèles ajustés. Ces résultats nous amènent à une discussion qui est toujours d'actualité, mais qui demande une évaluation d'autres banques de données pour tenter de donner des réponses plus précises sur cette question de recherche.

8. Discussion

8.1 Variables principales

En 2011, l'OMS publiait que 70 millions de personnes avaient été infectés par le VIH et que 35 millions étaient décédés du sida. À la fin de 2011, 34 millions de personnes vivaient avec le VIH dont 0,8% des adultes entre 15 et 49 ans dans le monde. Cette proportion augmente considérablement pour le continent Africain avec une prévalence de 4,6%, en 2011 et plus particulièrement 4,9% en Afrique Subsaharienne (150). Des 23 millions de personnes vivant avec le VIH, plus de la moitié sont des femmes (151). En 2011, au Zimbabwe, en Zambie, au Malawi et en Afrique du sud, 600 000, 400 000, 430 000 et 2 900 000 de femmes de 15 ans et plus vivent avec le VIH (152).

De plus, l'ONUSIDA a produit des estimés populationnels sur le VIH selon certains indicateurs. Les moyennes des taux d'incidences entre 2005-2009 pour les mêmes pays que ceux de notre étude sont 1,43 pour le Zimbabwe, 1,17 pour la Zambie, 1,66 pour l'Afrique du Sud et 0,92 pour le Malawi (153). De plus, dans leur rapport sur l'épidémie mondiale de sida (2010), ils estimaient les nouvelles infections au VIH pour la population des 15-49 ans par pays : 56 000 pour le Malawi, 340 000 pour l'Afrique du Sud, 59 000 pour la Zambie et 48 000 pour le Zimbabwe (151).

En ce qui concerne notre étude, nous avons des taux d'incidences beaucoup plus élevés que les estimés de l'ONUSIDA : 2,64 pour le Zimbabwe, 4,64 pour la Zambie, 5,99 pour l'Afrique du Sud et 2,23 pour le Malawi. Il serait peut-être plus judicieux de comparer nos taux d'incidences selon les groupes de contraception hormonale (oraux 2,28; injectables 4,19 et non hormonal 4,6 pour une incidence totale de 3,97) aux résultats d'une autre étude sur le VIH et la contraception hormonale. Par exemple, l'étude de Morrison et al. faite en 2012 arbore des résultats plus similaires aux nôtres : oraux 2,8, injectables 4,6 et non hormonal 3,4, pour une incidence totale de 3,7 (130). Il est à noter que ces incidences plus élevées s'expliquent en partie par le recrutement de femmes à haut risque d'infection dans ces études.

De plus, en Afrique Sub-Saharienne (ASS), plus de 14 millions de femmes utilisent la contraception hormonale (149). De ce nombre, plus de 40% utilisent la contraception orale au Zimbabwe et plus de 40% utilisent la contraception injectable dans les régions de l'Afrique de l'Est et en Afrique du Sud. Pour ce qui est de l'utilisation du condom masculin en ASS, un faible taux de 2% est dénombré. Malgré ces statistiques, les besoins non satisfaits pour la contraception en Afrique varient entre 20 et 30% (79).

Plus précisément, les pays impliqués dans cette étude (le Malawi, l'Afrique du Sud, la Zambie et le Zimbabwe) ont des prévalences pour les contraceptifs oraux de 2,4%, 10,9%, 11% et 43% et pour les injectables : 29%, 28,4%, 8,5% et 9,9%. De plus, les taux d'utilisation du condom masculin sont de 1,5%, 4,6%, 4,7% et 1,4%. Finalement, les besoins non satisfaits pour ces pays en contraception sont de 27,6%, 13,8%, 26,5% et 12,8% (79).

Si l'on compare ces données à celles obtenues dans notre étude, nous pouvons constater que dans une certaine mesure, les taux d'utilisation de la contraception hormonale sont similaires à celles des Nations Unies (NU) puisqu'on obtient une majorité d'utilisatrices d'hormones orales au Zimbabwe (N = 350), alors que pour les injectables, elles proviennent majoritairement de l'Afrique de l'Est et du Sud (N = 1382). Par contre, pour ce qui est de l'utilisation du condom masculin, les données auto-rapportées de notre étude sont beaucoup plus élevées : 6,5% pour le Malawi, 38,5% pour l'Afrique du Sud, 12,2% pour la Zambie et 9,1% pour le Zimbabwe. Ces écarts pourraient être responsables de la modification des résultats de nos analyses statistiques car les données d'utilisation de condom auto-rapportées sont souvent très surestimées.

8.2 Limites et Forces

8.2.1 Limites

La première limite de cette étude vient du fait qu'il s'agit d'une analyse de données secondaires, dont l'étude principale n'avait pas pour but de déterminer s'il existe une association entre les contraceptifs hormonaux et le risque d'acquisition du VIH. En ce sens, on peut

considérer que plusieurs informations sur la contraception hormonale n'ont pas été répertoriées dans la collecte de données initiale. Par exemple, aucunes données sur les dates de début et d'arrêt d'utilisation n'ont été recueillies. Ces données sont particulièrement importantes étant donné que certaines études proposent de calculer des intervalles d'exposition de 115 jours pour les femmes qui ont arrêté ou changé de méthode (137). Par contre, même si nous savions qu'aucune femme n'était infectée en début d'étude (ce qui aide à établir un lien de causalité), il faut considérer que nous n'avons pas les données liées à la variabilité dans le temps de l'exposition et que nous ne pouvions que faire les analyses sur les données mesurées lors du recrutement. Ceci génère possiblement des erreurs de classification sur les groupes d'exposition puisque certaines femmes non utilisatrices d'hormones auraient pu en arrêter l'usage juste avant d'être recrutées dans l'étude. L'effet dure jusqu'à 70 jours après l'arrêt de l'utilisation des hormones (154). Les erreurs de classification pourraient aussi être créées par un biais d'information puisque les données ont été collectées selon des entrevues, et les participantes ont pu omettre ou oublier certaines informations concernant la contraception.

Il est relativement complexe d'ajuster correctement pour la contraception, surtout concernant l'utilisation du condom, lors d'analyses statistiques de données pour établir une association entre la contraception hormonale et le risque d'acquisition du VIH. Plusieurs auteurs mentionnent ces limites dénotant que de simples ajustements statistiques ne sont pas toujours suffisants pour éliminer la confusion. Par exemple, il est difficile d'éliminer le biais de désirabilité puisque l'information auto-déclarée sur l'utilisation du condom est souvent erronée et sur-rapportée. Ceci est possiblement associé au fait que les études favorisent l'utilisation du condom et font une promotion intense de son utilisation (et même la distribution gratuite de condoms). Donc, les participantes bonifient leurs réponses afin de plaire aux interviewers. Par exemple, pour notre étude, 4,2% des femmes affirmant toujours utiliser le condom masculin disent aussi ne pas avoir utilisé de condom à leur dernier rapport sexuel. Aussi, 8,4% d'utilisatrices de condom sont séropositives et les non-utilisatrices de contraception hormonale sont celles qui disent utiliser le plus les condoms masculins. Pourtant, leur groupe arbore un taux d'incidence du VIH de 4,69 en plus d'avoir des incidences plus élevées d'ITSS.

La situation idéale serait que la variable condom soit mesurée et paramétrée également dans les groupes. Par contre, en théorie, un groupe qui a comme méthode contraceptive principale le condom pour prévenir les grossesses (e.g. groupe non hormonal) l'utilisera plus assidument qu'un groupe qui l'utilise pour la prévention des ITSS (e.g. groupe hormonal). Souvent les groupes ne rapportent pas les raisons pour l'usage du condom ce qui peut biaiser les résultats et créer des erreurs différentielles. On observera une sous-estimation du risque d'acquisition du VIH si les non utilisatrices d'hormones déclarent une plus grande utilisation du condom. Inversement, on observera une surestimation si ce sont les utilisatrices d'hormones qui déclarent en faire une plus grande utilisation.

Idéalement, il faudrait également tenir compte du nombre de rapports sexuels dans chaque groupe. Si, par exemple, les utilisatrices d'hormones ont plus de relations sexuelles, mais que celles-ci ne sont pas protégées à chaque rapport, leur risque sera surestimé. Inversement, si le groupe de non utilisatrices d'hormones a plus de rapports sexuels non protégés, le risque sera sous-estimé. Ce qui complique davantage les analyses, c'est que pour comparer ces estimés de risque, il serait préférable d'avoir une utilisation similaire du condom pour les deux groupes ainsi que des partenaires avec des risques similaires.

Certains des comportements sexuels à risque n'ont pas été mesurés et donc ne sont pas inclus dans les analyses. Deux exemples sont le nombre de partenaires sexuels et les comportements du partenaire sexuel. Il est possible que nos résultats soient associés plutôt aux facteurs de risque des groupes qu'aux expositions réelles. En effet, il y a eu 153 séroconversions de femmes qui ont des partenaires avec une éducation supérieure à un secondaire et 89 séroconversions chez les femmes qui disent être mariées ou en cohabitation.

Un autre point à mentionner est que souvent les analyses ne font pas état de l'utilisation du condom en usage constant à travers le temps (et tout au long de l'enquête). Les données sont plutôt collectées et analysées pour un seul acte sexuel (dernier acte sexuel) ou pour la simple

utilisation (oui/non). Ceci est le cas pour notre étude. L'utilisation de ce type de mesures sommaires a tendance à créer de la confusion. Par contre, cela évite d'avoir des biais de rappel puisqu'il est difficile pour les participants de se souvenir de leur utilisation du condom pour toutes les périodes d'intervalles. De plus, un biais dans l'estimation de l'effet est créé si la constance de l'utilisation à travers le temps est mal mesurée et contrôlée. Par exemple, les analystes doivent évaluer si l'utilisation du condom doit être incluse comme un facteur de confusion, de médiation, ou possiblement les deux.

Une bonne approche analytique pour contrôler pour l'utilisation du condom n'est donc pas encore disponible mais une faible proportion d'utilisateurs de condom dans une étude pourrait minimiser l'impact des données sur-rapportées. D'autant plus que la plupart des études épidémiologiques présentant une association entre les variables principales avaient un plus grand nombre d'utilisateurs de condom que les études qui n'ont signifié aucun lien (155-158).

La difficulté d'éliminer totalement la confusion résiduelle des analyses sur diverses variables comme le condom et le degré d'exposition au VIH ajoute un manque de précision et de cohérence dans les résultats de notre étude. Ceci a également été observé dans diverses autres études observationnelles. Il faut mentionner que lorsque l'on utilise des approches statistiques traditionnelles, la conception de l'étude doit prendre en compte que l'inférence causale repose sur l'hypothèse que tous les facteurs de confusion ont été correctement mesurés et contrôlés. Par contre, certaines variables comme la concentration de VIH dans le sperme sont rarement mesurées (135). Dans notre étude, il y a de ces variables qui n'ont pas été mesurées et certaines autres qui n'ont pas été incluses dans les analyses. Par exemple, nous n'avons pas tenu compte des grossesses, de l'ectopie cervicale, des vaginoses bactériennes, ni du pH vaginal qui auraient pu modifier nos résultats (119). Il serait intéressant pour des analyses futures d'en tenir compte puisqu'une étude récente mentionne que les contraceptifs hormonaux pourraient diminuer les vaginoses bactériennes, alors que les contraceptifs oraux pourraient augmenter les candidoses (159).

Finalement, pour les risques d'infection au VIH pour le groupe d'exposition aux hormones injectables, il faut considérer que la voie injectable offre un plus grand risque de séroconversion que la voie orale (22, 91, 160). Le risque peut être attribuable aux seringues qui ne sont pas utilisées comme usage unique (128). Par exemple, le CDC estime que la probabilité de transmission après une piqure d'aiguille souillée de sang contaminé est de 3 sur 1000 ou 0,3%, comparativement aux infections consécutives à une contamination des muqueuses par le sang de 0,1% (161). Finalement, l'OMS estime que 30 000 nouvelles infections au VIH arrivent chaque année due à la mauvaise stérilisation des seringues et que dans les pays en voie de développement, le taux d'injections non stériles peut dépasser 50% lors de soins autres que l'immunisation (27). Cette augmentation potentielle de risque de transmission associé aux hormones injectables peut donc être, en partie, causée par le mode d'administration.

8.2.2 Forces

La première force de notre étude est que celle-ci découle d'une étude multicentrique. De plus, étant donné que la base de données provient d'une étude clinique randomisée, celle-ci est très fiable et comporte peu de pertes au suivi. Une autre des forces de notre étude est que celle-ci comporte un échantillon substantiel, avec assez de participantes dans les groupes oraux et injectables pour qu'il soit possible de séparer ces groupes et en obtenir des résultats pour chacun des modèles.

8.3 Objectif de l'étude

On a d'abord évalué les taux d'incidences des trois groupes pour en faire ressortir que les groupes oraux ont une incidence de 2,18, que les groupes injectables ont une incidence de 4,21, alors que les groupes non hormonaux ont une incidence de 4,69 (Tableau III). Sachant que les groupes n'étaient probablement pas similaires, et voyant déjà des résultats contraires à nos attentes, nous avons essayé de contrôler pour les biais. Par contre, comme plusieurs études, nous n'avons pu contrôler pour les variables de confusion qui n'ont pas été mesurées. Également, nous n'avons pas tenu compte que les facteurs potentiellement confondants (e.g. utilisation du condom, activité sexuelle, etc.) et l'exposition peuvent varier dans le temps. Nous avons plutôt

utilisé les valeurs observées lors de la visite de recrutement et donc, nous avons considéré ces variables comme des variables fixes dans le temps.

Ceci étant dit, bien que l'objectif principal de cette étude (qui était de tenter de démontrer une association entre les variables principales) n'ait pu être démontré, il n'en reste pas moins qu'elle ajoute des résultats importants à ceux déjà connus des autres études sur le sujet (qui elles aussi n'ont pas démontré que les hormones contraceptives augmentent le risque de contracter le VIH chez les femmes en âge de procréer). On peut mentionner ici la tendance que les contraceptifs injectables pourraient augmenter les risques de contracter le virus (tendance supportée aussi par une étude biologique récente (162)) alors que les contraceptifs oraux pourraient les diminuer, comme certaines autres études déjà mentionnées le prétendent. Par contre, on ne peut toujours pas le confirmer et il serait pertinent de dire que les études observationnelles sur le sujet restent difficile à interpréter correctement étant donné la possibilité d'évaluer les données selon plusieurs types d'analyses et à différentes périodes dans le temps, et aussi parce qu'il est difficile de contrôler pour tous les biais connus et inconnus. Finalement, il serait probablement également bénéfique d'évaluer la question avec des devis expérimentaux.

9. Recommandations

Comme mentionné précédemment, nos résultats sont issus d'une étude avec un devis observationnel et on ne peut assurer complètement la validité interne de ces résultats. Ceci étant dit, les résultats peuvent définitivement être pris en considération, mais ne peuvent toutefois pas permettre de prétendre une révision des politiques et recommandations de planification familiale actuelles. Pour l'instant, il faut continuer de suivre les recommandations émises par l'OMS (163).

Par contre, cela ne nous empêche pas d'émettre une opinion face à des recommandations possibles sur le sujet. Étant donné que plus d'études montrent des risques associés aux contraceptifs injectables plus élevés comparativement aux oraux, et que les injectables comportent possiblement plus de risques associés au mode d'administration (injection d'aiguille) et de risques biologiques, il serait intéressant, voir pressant, d'obtenir des données probantes sur le sujet avec un essai clinique randomisée (ECR). D'autant plus que ce devis a déjà été proposé par certains auteurs (164). Par contre, certains croient que cela est éthiquement difficile à réaliser (140). Pour convaincre de la nécessité d'une telle étude, on pourrait se référer au principe de la *clinical equipoise* qui fait référence au fait que lorsque l'on ne possède pas de réponse définitive basée sur des données statistiques valides et fiables (par exemple à partir de toutes les études observationnelles et biologiques) et qu'il y a une incertitude sur l'impact d'une intervention, il peut être alors éthique de faire un essai randomisé (165). De plus, il s'agit d'un droit fondamental humain d'être renseigné justement, d'avoir les meilleurs soins disponibles et surtout de travailler à vouloir diminuer les risques d'infections du VIH auprès des femmes (166). Pour ce faire, on pourrait créer un essai randomisé à trois bras comportant les injectables : Depo-Provera, Net-en et Cyclofem (167). Comme ce dernier comprend une injection aux mois, les autres groupes pourraient recevoir des injections placebos supervisées deux mois sur trois. Dans le cadre d'un ECR, les risques d'infection au VIH par seringue seraient minimes et l'observance du produit serait optimale. Il est possible que le projet de planifier, créer et initier des pourparlers sur les questions techniques et éthiques d'un ECR multi sites à quatre bras de la fondation de Bill & Melinda Gates pourra répondre à plusieurs des questions soulevées ici (168).

En attendant de savoir si un groupe de chercheurs pourrait accomplir cet ECR (d'autant plus que les résultats prendraient plusieurs années avant d'être accessibles) et étant donné que les réponses ne sont toujours pas claires concernant les produits hormonaux injectables, on pourrait être tenté de vouloir retirer ce produit du marché et offrir des moyens de contraception qui semblent plus sûrs, comme les contraceptifs oraux, les implants ou les dispositifs intra-utérin. Selon certains auteurs, ce dernier moyen serait une bonne option pour les femmes qui sont dans des milieux à haute prévalence. Par contre, on ne peut pas affirmer que changer un produit pour un autre est mieux pour la santé. Certains autres auteurs croient que les dispositifs intra-utérins augmentent aussi les risques d'infection au VIH en irritant la muqueuse vaginale (118, 169).

Pour le moment, la question reste délicate. Il est difficile de se prononcer sur le meilleur contraceptif, de passer outre ou de modifier les politiques et recommandations déjà en place qui sont considérées efficaces. De plus, quelques auteurs mentionnent que le retrait de certains moyens de contraception, tels que les injectables peuvent significativement et dangereusement augmenter les taux de mortalité maternels et infantiles (140, 141). On mentionne que si les injectables sont retirés du marché et que s'il n'y a pas un minimum de 70% de femmes qui adoptent les dispositifs intra-utérin ou les contraceptifs oraux, il y aura neufs décès maternels pour chaque infection au VIH évité (141). Il est important de mentionner qu'au moins 12 millions de femmes de 15 à 49 ans utilisent présentement cette méthode (170).

Finalement, comme le problème est complexe, il faut faire preuve de multidisciplinarité et varier les interventions pour trouver et explorer plusieurs solutions. Pour ce qui est des moyens de contraception, il est important de continuer à financer de nouvelles méthodes qui peuvent être sous le contrôle de la femme. Par exemple, l'anneau vaginal (171) est une nouvelle méthode prometteuse. Aussi, si le condom féminin était amélioré, plus confortable et moins cher, en faire la promotion pourrait probablement en favoriser et augmenter l'utilisation. Il serait peut-être aussi intéressant d'investir dans des projets novateurs comme le condom invisible inventé par le Dr. MG. Bergeron (172).

Dans certains pays, la variété de choix pour les condoms féminins et/ou masculins réduit de beaucoup les risques d'infection (107). Par contre, même si on arrive à créer des interventions au niveau individuel et social, il faut aussi que les ressources structurelles et biomédicales soient disponibles et mises de l'avant pour que les condoms, et les méthodes contraceptives en général, soient accessibles à tous. Ceci n'est pas toujours réaliste dans les pays avec peu de ressources économiques et un manque de politiques engagées. Par ailleurs, comme l'utilisation de la double protection est présentement relativement faible (entre 6,6% et 14,6%), les programmes de réduction des risques pour les ITSS/VIH et de grossesses non désirées devraient être adressés à tous les niveaux sociétaux (individuels/interpersonnels, communautaires et structureaux) (116) par une approche écologique pour obtenir de meilleurs résultats (Tableau V).

Tableau V: Promotion de la double protection à travers une approche écologique

	Cause	Contexte	Intervention
Condition structurelle	Accessibilité des moyens de contraception	Pauvreté	Méthode disponible gratuitement Accessibilité aux cliniques via le transport gratuit
Condition sociale et interpersonnelle	Résistance du partenaire pour l'utilisation d'une méthode contraceptive	Influence de la famille et des pairs	Supporter les groupes de pairs qui approuvent les méthodes contraceptives comme le condom
Condition psychosociale et individuelle	Expérience avec les ITSS et les grossesses non prévues	Manque d'estime de soi Manque de compréhension sur les risques d'ITSS et grossesses	Favoriser les compétences de communication Favoriser l'éducation sur les ITSS

adaptation de : Promoting "Dual Protection" From Pregnancy and Sexually Transmitted Disease: A Social Ecological Approach (173)

Pour diminuer la stigmatisation et ainsi permettre à différentes classes de personnes d'avoir un éventail de services pour la contraception, il est important d'espérer que les programmes de prévention du VIH et de planification familiale se joignent les uns aux autres. Il n'est pas que du ressort des travailleurs en prévention du VIH de promouvoir le condom. Les gens qui travaillent au sein de la planification familiale doivent aussi le faire. Ceux-ci doivent aider la population à évaluer leurs risques quant à la planification familiale (grossesses à risque), mais aussi l'infection au VIH (prévalence, comportements à risque). Si l'exposition au VIH est probable, l'approche d'une méthode barrière doit être priorisée puisqu'on sait que l'utilisation des hormones peut entraîner une diminution de l'usage du condom (souvent influencé par le partenaire sexuel). Cependant, dans les milieux où les grossesses non désirées sont la majeure préoccupation, la présentation de multiples méthodes de contraception comme première option peut être bénéfique puisque les deux risques sont présents (174).

Finalement, sachant que la non utilisation du condom est souvent le résultat d'un partenaire masculin réticent, il est impératif d'impliquer les hommes dans cette lutte contre le VIH. Les inégalités sociales et les rapports de force homme/femme prônés par des systèmes patriarcaux doivent diminuer. En ce sens, les (jeunes) femmes de pays en développement doivent être mieux éduqués et acquérir une autonomie sociale et économique pour diminuer la passivité et la soumission qui les placent en situation à risque (33). Il serait profitable de créer des interventions structurelles, d'*empowerment*, de changement de comportements et de perception du risque auprès des femmes en impliquant aussi les hommes (175, 176).

10. Conclusion

Depuis 1981, le VIH s'est propagé à travers pays et populations exponentiellement. Bien qu'on ait découvert la trithérapie pour ralentir la progression et la transmission de cette maladie, on ne peut toujours pas la guérir. De ce fait, il y a aujourd'hui 34 millions de personnes infectés, dont près de 12 millions de femmes.

Étant donné que les femmes sont considérées comme une population à risque et qu'elles sont une priorité pour les OMD, les instances de santé ont décrété prioritairement de se pencher sur les problèmes de santé qui pourraient augmenter les risques de propagation du VIH, incluant plus précisément l'usage de la contraception hormonale.

Bien que plusieurs études, ainsi que ce mémoire, aient tenté de répondre à cette question, nous en sommes malheureusement encore au même point d'incertitude sur le sujet puisque les données restent jusqu'à maintenant contradictoires. Une des raisons de cette situation est que les études observationnelles comportent plusieurs difficultés au niveau des analyses, des limites quant aux données recueillies, ainsi que des difficultés à éliminer tous les facteurs de confusion. En ce sens, plutôt que de faire de nouvelles études observationnelles, et avant de pouvoir démarrer un ECR, les chercheurs pourraient évaluer les données d'autres essais randomisés sur les microbicides ou autres données provenant d'étude de prévention du VIH. Ceci permettrait d'obtenir et d'étudier de nouveaux résultats dans le but de produire de nouvelles recommandations lors de la prochaine rencontre d'experts de l'OMS prévue en 2014 (105).

Finalement, il est primordial de ne pas baisser les bras dans la lutte contre l'épidémie du VIH. Il faut continuer les efforts de recherche, de prévention et d'interventions combinées dans le but de lutter pour la santé de tous incluant celle des femmes.

Références

1. United, Nations, Foundation. MDG advocates call for investing in girls' empowerment to accelerate progress on millennium development goal [En ligne]. 2014 [cité le January 28 2014]. Disponible: <http://www.unfoundation.org/news-and-media/press-releases/2013/mdg-advocates-call-for.html>
2. Foundation UN. MDG advocates call for investing in girls' empowerment to accelerate progress on millennium development goals [En ligne]. 2014 [cité le January 28 2014]. Disponible: <http://www.everywomaneverychild.org>
3. UN, News, Centre. 'Mixed picture' of women's progress shows need to better harness synergies - UN official [En ligne]. 2013 [cité le January 28 2014]. Disponible: <http://www.un.org/apps/news/story.asp?NewsID=46658&Cr=women&Cr1=-.UubkAXnq7s3>
4. développement Pdnupl. Les objectifs du millénaire pour le développement - huit objectifs pour 2015 [En ligne]. 2013 [cité le January 28 2014]. Disponible: <http://www.undp.org/content/undp/fr/home/mdgoverview/>
5. Nations, Unies. Assemblée générale [En ligne]. 2010 [cité le January 27 2014]. Disponible: http://www.un.org/fr/documents/view_doc.asp?symbol=A/RES/65/1
6. WHO. Family Planning [En ligne]. 2013 [cité le January 27 2014]. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs351/fr/index.html>
7. USAID. Rationale [En ligne]. n.d. [cité le January 27 2014]. Disponible: <http://www.k4health.org/toolkits/fphivintegration/rationale>
8. CHANGE. Family planning and HIV [En ligne]. CHANGE: Center for health and gender equity; n.d. [cité le January 27 2014]. Disponible: http://www.genderhealth.org/the_issues/family_planning/family_planning_and_hiv/
9. Boonstra HD. Linkages between HIV and Family Planning Services Under PEPFAR: Room for Improvement [En ligne]. Guttmacher Institute; 2011 [cité le January 27 2014]. Disponible: <http://www.guttmacher.org/pubs/gpr/14/4/gpr140402.html>
10. Yam EA, Mnisi Z, Mabuza X, Kennedy C, Kerrigan D, Tsui A, et al. Use of Dual Protection Among Female Sex Workers In Swaziland. International perspectives on sexual and reproductive health. 2013;39(2):69-78.

11. Yam EA, Mnisi Z, Sithole B, Kennedy C, Kerrigan DL, Tsui AO, et al. Association between condom use and use of other contraceptive methods among female sex workers in Swaziland: a relationship-level analysis of condom and contraceptive use. *Sex Transm Dis.* 2013;40(5):406-12. Epub 2013/04/17.
12. Pazol K, Kramer MR, Hogue CJ. Condoms for dual protection: patterns of use with highly effective contraceptive methods. *Public Health Rep.* 2010;125(2):208-17.
13. Morrison CS, Chen PL, Kwok C, Richardson BA, Chipato T, Mugerwa R, et al. Hormonal contraception and HIV acquisition: reanalysis using marginal structural modeling. *AIDS.* 2010;24(11):1778-81. Epub 2010/07/01.
14. Heffron R, Donnell D, Rees H, Celum C, Mugo N, Were E, et al. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study. *The Lancet infectious diseases.* 2012;12(1):19-26. Epub 2011/10/07.
15. WHO. Hormonal Contraception and HIV: Technical Statement. Geneva: World Health Organization.; 2012 Feb 16.
16. WHO. Programmatic and research considerations for hormonal contraception for women at risk of HIV and women living with HIV [En ligne]. 2012 [cité le January 28 2014]. Disponible: http://cdrwww.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/rhr_12_09/en/index.html
17. CDC. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. *MMWR.* 1981;30:250-2.
18. LaPresse.ca. Le Nobel de médecine couronne la découverte du VIH et du VPH [En ligne]. 2008. Disponible: <http://www.lapresse.ca/sciences/medecine/200810/06/01-26717-le-nobel-de-medecine-couronne-la-decouverte-du-vih-et-du-vph.php>
19. Institut Pasteur. La découverte du virus du sida en 1983 [En ligne]. n.d. [cité le June 8 2013]. Disponible: <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/dossiers-de-presse/la-recherche-sur-le-vih-sida-a-l-institut-pasteur/la-decouverte-du-virus-du-sida-en-1983>
20. Onusida. Rapport Mondial : Rapport Onusida sur l'épidémie mondiale de sida. 2012.
21. Unicef. Estimated numbers of people living with HIV and HIV prevalence [En ligne]. 2012. Disponible: http://www.childinfo.org/hiv_aids_estimated.php
22. Pépin J. The origins of AIDS: Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
23. Pepin J. The origins of AIDS: from patient zero to ground zero. *Journal of epidemiology and community health.* 2013;67(6):473-5. Epub 2013/01/17.

24. CDC. Risk to Human Health from a Plethora of Simian Immunodeficiency Viruses in Primate Bushmeat. *Emerging infections diseases*. 2002;8(3):451-61.
25. Card J, Amarillas A, Conner A, Akers D. D, Solomon J, Diclemente J. R. The complete HIV/AIDS teaching kit. New York: Springer publishig company; 2007.
26. Miller CJ, Shattock RJ. Target cells in vaginal HIV transmission. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 2003;5(1):59-67. Epub 2003/02/21.
27. Volberding PA, Sande MA, Lange J, Green WC. *Global HIV/AIDS Medicine*. New York: Elsevier; 2008. 830p. p.
28. Chouikha A. *Infection à VIH: Aspects Virologiques et Histoire naturelle*. 2010.
29. CDC. Estimated HIV incidence in the United States, 2007-2010. *HIV surveillance supplement report 2012*. 2012;17(4).
30. Boily MC, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(2):118-29. Epub 2009/01/31.
31. AVERT. women and HIV/AIDS [En ligne]. [cité le june 3 2013]. Disponible: <http://www.avert.org/women-hiv-aids.htm>
32. AgencesantépubliqueCanada. Guide des termes d'usage dans l'épidémiologie et la surveillance du VIH/sida [En ligne]. 2006 [cité le june 3 2013]. Disponible: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/haest-tesvs/f-fra.php>
33. Fener P, Criton C. *Facteurs de risque de l'infection à VIH/sida chez la femme*. CNRS, 2007.
34. Marieb EN. *Anatomie et physiologie humaines*. édition e, rédacteur. St-Laurent: Éditions du Renouveau Pédagogique Inc.; 1999. 1194 pages p.
35. CATIE. Women and the biology of HIV transmission [En ligne]. n.n. [cité le june 14 2013]. Disponible: <http://www.catie.ca/sites/default/files/Women-and-transmission.pdf>
36. Bulterys M, Chao A, Habimana P, Dushimimana A, Nawrocki P, Saah A. Incident HIV-1 infection in a cohort of young women in Butare, Rwanda. *AIDS*. 1994;8(11):1585-91. Epub 1994/11/01.
37. Bronfenbrenner U. *The ecology of human development: Experiments by nature and design*. MA: Harvard University Press; 1979.

38. El-Bassel N, Caldeira NA, Ruglass LM, Gilbert L. Addressing the unique needs of African American women in HIV prevention. *American journal of public health*. 2009;99(6):996-1001.
39. El-Bassel N, Witte SS, Gilbert L, Sormanti M, Moreno C, Pereira L, et al. HIV prevention for intimate couples: A relationship-based model. *Families, Systems, & Health*. 2001;19(4):379-95.
40. Padian NS, McCoy SI, Karim SS, Hasen N, Kim J, Bartos M, et al. HIV prevention transformed: the new prevention research agenda. *Lancet*. 2011;378(9787):269-78.
41. Ramjee G, Daniels B. Women and HIV in Sub-Saharan Africa. *AIDS research and therapy*. 2013;10(1):30.
42. Anstee S, Price A, Young A, Barnard K, Coates B, Fraser S, et al. Developing a matrix to identify and prioritise research recommendations in HIV prevention. *BMC public health*. 2011;11:381.
43. Padian NS, McCoy SI, Manian S, Wilson D, Schwartlander B, Bertozzi SM. Evaluation of large-scale combination HIV prevention programs: essential issues. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(2):e23-8.
44. AVAC. Microbicide Trial Results [En ligne]. 2013 [cité le june 3 2013]. Disponible: <http://www.avac.org/ht/d/sp/i/3513/pid/3513>
45. MTN. Microbicide trials network - MTN-003 (VOICE) News Releases [En ligne]. [cité le june 3 2013]. Disponible: <http://www.mtnstopshiv.org/node/1086>
46. Van Damme L, Ramjee G, Alary M, Vuylsteke B, Chandeying V, Rees H, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9338):971-7. Epub 2002/10/18.
47. Skoler-Karhoff S, Ramjee G, Ahmed K, Altini L, Plagianos MG, Friedland B, et al. Efficacy of Carraguard for prevention of HIV infection in women in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9654):1977-87. Epub 2008/12/09.
48. MTN. Microbicide Trials Network Statement on the Results of MDP 301 [En ligne]. Pittsburgh2009 [cité le june 8 2013]. Disponible: <http://www.mtnstopshiv.org/node/1595>
49. WHO. Cellulose sulfate microbicide trial stopped [En ligne]. 2007 [cité le june 8 2013]. Disponible: <http://www.who.int/hiv/mediacentre/news65/en/>

50. Abdool Karim SS, Richardson BA, Ramjee G, Hoffman IF, Chirenje ZM, Taha T, et al. Safety and effectiveness of BufferGel and 0.5% PRO2000 gel for the prevention of HIV infection in women. *AIDS*. 2011;25(7):957-66. Epub 2011/02/19.
51. AVAC. Microbicides [En ligne]. [cité le june 3 2013]. Disponible: <http://www.avac.org/ht/a/GetDocumentAction/i/28868>
52. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *The New England journal of medicine*. 2012;367(5):399-410. Epub 2012/07/13.
53. CDC. TDF2 study of pre-exposure prophylaxis (PrEP) among heterosexual men and women in Botswana: key facts [En ligne]. n.d. [cité le june 8 2013]. Disponible: <http://www.cdc.gov/hiv/prep/pdf/TDF2factsheet.pdf>
54. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *The New England journal of medicine*. 2012;367(5):411-22. Epub 2012/07/13.
55. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2013.
56. LaPresse.ca. VIH: un essai clinique chez des Africaines abandonné [En ligne]. 2011 [cité le june 3 2013]. Disponible: <http://www.lapresse.ca/sciences/medecine/201104/19/01-4391405-vih-un-essai-clinique-chez-des-africaines-abandonne.php>
57. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(27):2587-99.
58. WHO. GUIDANCE ON PRE-EXPOSURE ORAL PROPHYLAXIS (PrEP) FOR SERODISCONDANT COUPLES, MEN AND TRANSGENDER WOMEN WHO HAVE SEX WITH MEN AT HIGH RISK OF HIV: Recommendations for use in the context of demonstration projects. Switzerland: 2012.
59. CDC. PrEP: A New Tool for HIV Prevention. 2012.
60. FDA. Truvada approved to reduce the risk of sexually transmitted HIV in people who are not infected with the virus [En ligne]. 2012 [cité le june 3 2013]. Disponible:

<http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/hivandaidsactivities/ucm312264.htm>

61. CATIE. La circoncision masculine pour réduire le risque d'infection par le VIH [En ligne]. 2012. Disponible: <http://www.catie.ca/fr/feuillet-info/prevention/circoncision-masculine-reduire-risque-infection-vih>
62. Société Canadienne du Sida. Que signifie la circoncision masculine, pour les Canadiens [En ligne]. [cité le 3 juin 2013]. Disponible: <http://www.cdnaids.ca/home.nsf/pages/quesignifielacirconcisionmasculinep>
63. WHO. Male circumcision for HIV prevention [En ligne]. [cité le 3 juin 2013]. Disponible: <http://www.who.int/hiv/topics/malecircumcision/en/index.html>
64. Hosein SR. Norvège - un vaccin anti-VIH donne des résultats très modestes lors d'un essai clinique récent [En ligne]. CATIE; 2012 [cité le 4 juin 2013]. Disponible: <http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2012-02-21/norvege-vaccin-anti-vih-donne-resultats-tres-modestes-lors-dun-essai-clini>
65. ICVV. Initiative Canadienne de vaccin Contre le VIH [En ligne]. Gouvernement du Canada; 2012 [cité le 4 juin 2013]. Disponible: <http://www.chvi-icvv.gc.ca/index-fra.html>
66. Wilton J. Mise à jour sur la recherche: Qu'est-il arrivé au vaccin thaïlandais contre le VIH? [En ligne]. CATIE; 2012 [cité le 4 juin 2013]. Disponible: <http://www.catie.ca/fr/pdm/printemps-2012/mise-jour-recherche-qu-il-arrive-vaccin-thailandais-contre-vih>
67. Hosein SR. Un essai clinique suscite des espoirs quant au potentiel d'un vaccin contre le VIH, mais il reste beaucoup de recherche à faire [En ligne]. CATIE; 2009 [cité le 4 juin 2013]. Disponible: <http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2009-10-06/essai-clinique-suscite-espoirs-quant-potentiel-vaccin-contre-vih-il-reste->
68. AVAC. Vaccins contre le sida [En ligne]. 2010 [cité le 4 juin 2013]. Disponible: <http://www.avac.org/ht/a/GetDocumentAction/i/28872>
69. onusida. Informations express sur la prévention du VIH [En ligne]. 2008 [cité le 4 juin 2013]. Disponible: http://data.unaids.org/pub/FactSheet/2008/20080501_fastfacts_prevention_fr.pdf
70. IRIN. HIV/AIDS: The female condom showdown [En ligne]. [cité le 4 juin 2013]. Disponible: <http://www.irinnews.org/report/96928/hiv-aids-the-female-condom-showdown>

71. Patten S. Les NTP: quelle signification pour les femmes [En ligne]. CATIE; 2012 [cité le june 4 2013]. Disponible: <http://www.catie.ca/fr/pdm/ete-2012/les-ntp-quelle-signification-les-femmes>
72. MTN. Phase III Trial of Dapivirine Ring Begins in Africa: ASPIRE testing new HIV prevention approach for women [En ligne]. Washington, D. C. 2012 [cité le june 4 2013]. Disponible: <http://www.mtnstopshiv.org/node/4546>
73. HPTN. HPTN 052: A randomized trial to evaluate the effectiveness of antiretroviral therapy plus HIV primary care versus HIV primary care alone o prevent the sexual transmission of HIV-1 serodiscordant couples [En ligne]. n.d. [cité le june 8 2013]. Disponible: http://www.hptn.org/research_studies/hptn052.asp
74. OMS. Planification familiale [En ligne]. 2013 [cité le june 4 2013]. Disponible: http://www.who.int/topics/family_planning/fr/
75. FondationGenevoiseFormationRechercheMédicale. Planification familiale [En ligne]. [cité le june 4 2013]. Disponible: http://www.gfmer.ch/Cours/Planification_familiale.html
76. OMS. Planification familiale [En ligne]. 2013 [cité le june 4 2013]. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs351/fr/index.html>
77. NationsUnies. L'utilisation de contraceptifs dans le monde en 2001 - Augmentation sensible de l'emploi des contraceptifs dans les années 90 [En ligne]. [cité le june 4 2013]. Disponible: http://www.un.org/french/pubs/chronique/2002/numero3/0302p44_contraceptifs.html
78. dermatice.org. La contraception hormonale [En ligne]. [cité le june 4 2013]. Disponible: http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/gynecologie/obstetrique/D2_genobs_008/co/document.pdf
79. UnitedNations. World Contraceptive Use 2011. Department of Economics and Social Affairs, 2011.
80. Darroch JE. Trends in contraceptive use. Contraception. 2013;87(3):259-63. Epub 2012/10/09.
81. FQPN. L'implant contraceptif Norplant. Québec: n.d.
82. MERCK. Nuvaring [En ligne]. 2012 [cité le june 4 2013]. Disponible: <http://www.nuvaring.com/Consumer/index.asp>

83. WebMD. Intrauterine Device (IUD) for Birth Control [En ligne]. 2011 [cité le june 4 2013]. Disponible: <http://www.webmd.com/sex/birth-control/intrauterine-device-iud-for-birth-control>
84. PlanB. The morning after pill [En ligne]. [cité le june 4 2013]. Disponible: <http://www.planb.ca/index.html>
85. Brache V, Payan LJ, Faundes A. Current status of contraceptive vaginal rings. *Contraception*. 2013;87(3):264-72. Epub 2012/10/09.
86. Afrisop. Santé: Planification Familiale - impacts sur la vie de la femme [En ligne]. 2009 [cité le june 4 2013]. Disponible: <http://www.afrisop53.org/spip.php?article2669>
87. Doctissimo.ca. Appareil reproducteur féminin [En ligne]. 2006 [cité le june 4 2013]. Disponible: <http://dictionnaire.doctissimo.fr/definition-appareil-reproducteur-feminin.htm>
88. WikimediaCommons. File: MenstrualCycle.png [En ligne]. 2004 [cité le 26 2013]. Disponible: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:MenstrualCycle.png>
89. Doctissimo.ca. Le cycle menstruel féminin [En ligne]. 2009 [cité le june 4 2013]. Disponible: http://www.doctissimo.fr/html/sexualite/hygiene-feminine/articles/se_6736_cycle_menstruel_flash.htm
90. Wira CR, Fahey JV. A new strategy to understand how HIV infects women: identification of a window of vulnerability during the menstrual cycle. *AIDS*. 2008;22(15):1909-17. Epub 2008/09/12.
91. Hel Z, Stringer E, Mestecky J. Sex steroid hormones, hormonal contraception, and the immunobiology of human immunodeficiency virus-1 infection. *Endocrine reviews*. 2010;31(1):79-97. Epub 2009/11/12.
92. Blish CA, Baeten JM. Hormonal contraception and HIV-1 transmission. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 2011;65(3):302-7. Epub 2010/11/23.
93. Huijbregts RP, Helton ES, Michel KG, Sabbaj S, Richter HE, Goepfert PA, et al. Hormonal contraception and HIV-1 infection: medroxyprogesterone acetate suppresses innate and adaptive immune mechanisms. *Endocrinology*. 2013;154(3):1282-95. Epub 2013/01/29.
94. Marx PA, Spira AI, Gettie A, Dailey PJ, Veazey RS, Lackner AA, et al. Progesterone implants enhance SIV vaginal transmission and early virus load. *Nat Med*. 1996;2(10):1084-9. Epub 1996/10/01.

95. Smith S, Mefford M, Sodora D, Klase Z, Singh M, Alexander N, et al. Topical estrogen protects against SIV vaginal transmission without evidence of systemic effect. *AIDS*. 2004;18:1637-43.
96. Miller L, Patton DL, Meier A, Thwin SS, Hooton TM, Eschenbach DA. Depomedroxyprogesterone-induced hypoestrogenism and changes in vaginal flora and epithelium. *Obstetrics and gynecology*. 2000;96(3):431-9. Epub 2000/08/29.
97. Kaushic C, Roth KL, Anipindi V, Xiu F. Increased prevalence of sexually transmitted viral infections in women: the role of female sex hormones in regulating susceptibility and immune responses. *J Reprod Immunol*. 2011;88(2):204-9. Epub 2011/02/08.
98. Hapgood JP. Immunosuppressive biological mechanisms support reassessment of use of the injectable contraceptive medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology*. 2013;154(3):985-8. Epub 2013/02/23.
99. Beagley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2003;38(1):13-22. Epub 2003/08/06.
100. Brabin L. Interactions of the female hormonal environment, susceptibility to viral infections, and disease progression. *AIDS Patient Care STDS*. 2002;16(5):211-21. Epub 2002/06/11.
101. Mauck CK, Callahan MM, Baker J, Arbogast K, Veazey R, Stock R, et al. The effect of one injection of Depo-Provera on the human vaginal epithelium and cervical ectopy. *Contraception*. 1999;60(1):15-24. Epub 1999/11/05.
102. Bahamondes L, Trevisan M, Andrade L, Marchi NM, Castro S, Diaz J, et al. The effect upon the human vaginal histology of the long-term use of the injectable contraceptive Depo-Provera. *Contraception*. 2000;62(1):23-7. Epub 2000/10/12.
103. Ildgruben AK, Sjoberg IM, Hammarstrom ML. Influence of hormonal contraceptives on the immune cells and thickness of human vaginal epithelium. *Obstetrics and gynecology*. 2003;102(3):571-82. Epub 2003/09/10.
104. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD003255. Epub 2001/11/01.
105. Berer M. Dual Protection: More Needed than Practised or Understood. *Reproductive health matters*. 2006;14(28):162-70.

106. Walsh TL, Frezieres RG, Peacock K, Nelson AL, Clark VA, Bernstein L, et al. Effectiveness of the male latex condom: combined results for three popular condom brands used as controls in randomized clinical trials. *Contraception*. 2004;70(5):407-13. Epub 2004/10/27.
107. Cates W, Jr., Steiner MJ. Dual protection against unintended pregnancy and sexually transmitted infections: what is the best contraceptive approach? *Sex Transm Dis*. 2002;29(3):168-74.
108. Woods JL, Shew ML, Tu W, Ofner S, Ott MA, Fortenberry JD. Patterns of oral contraceptive pill-taking and condom use among adolescent contraceptive pill users. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2006;39(3):381-7. Epub 2006/08/22.
109. Pazol K, Kramer Mr Fau - Hogue CJ, Hogue CJ. Condoms for dual protection: patterns of use with highly effective contraceptive methods. (0033-3549 (Print)).
110. Cushman LF, Romero D, Kalmuss D, Davidson AR, Heartwell S, Rulin M. Condom use among women choosing long-term hormonal contraception. *Fam Plann Perspect*. 1998;30(5):240-3. Epub 1998/10/22.
111. Sangi-Haghpeykar H, Posner Sf Fau - Poindexter AN, 3rd, Poindexter AN, 3rd. Consistency of condom use among low-income hormonal contraceptive users. (1538-6341 (Print)).
112. Roye CF, Seals B. A qualitative assessment of condom use decisions by female adolescents who use hormonal contraception. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : JANAC*. 2001;12(6):78-87. Epub 2001/11/29.
113. Brown JL, Hennessy M, Sales JM, DiClemente RJ, Salazar LF, Venable PA, et al. Multiple method contraception use among African American adolescents in four US cities. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011;2011:765917. Epub 2011/07/26.
114. McCoy SI, Zheng W, Montgomery ET, Blanchard K, van der Straten A, de Bruyn G, et al. Oral and injectable contraception use and risk of HIV acquisition among women in sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2013;27(6):1001-9. Epub 2013/05/24.
115. MacPhail C, Pettifor A, Pascoe S, Rees H. Predictors of dual method use for pregnancy and HIV prevention among adolescent South African women. *Contraception*. 2007;75(5):383-9. Epub 2007/04/17.

116. Sales JM, Latham TP, Diclemente RJ, Rose E. Differences between dual-method and non-dual-method protection use in a sample of young African American women residing in the Southeastern United States. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2010;164(12):1125-31. Epub 2010/12/08.
117. Simonsen JN, Plummer FA, Ngugi EN, Black C, Kreiss JK, Gakinya MN, et al. HIV infection among lower socioeconomic strata prostitutes in Nairobi. *AIDS*. 1990;4(2):139-44. Epub 1990/02/01.
118. Kapiga SH, Shao JF, Lwihula GK, Hunter DJ. Risk factors for HIV infection among women in Dar-es-Salaam, Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1994;7(3):301-9. Epub 1994/03/01.
119. Mati JK, Hunter DJ, Maggwa BN, Tukei PM. Contraceptive use and the risk of HIV infection in Nairobi, Kenya. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1995;48(1):61-7. Epub 1995/01/01.
120. Sinei SK, Fortney JA, Kigundu CS, Feldblum PJ, Kuyoh M, Allen MY, et al. Contraceptive use and HIV infection in Kenyan family planning clinic attenders. *Int J STD AIDS*. 1996;7(1):65-70. Epub 1996/01/01.
121. Taneepanichskul S, Phuapradit W, Chaturachinda K. Association of contraceptives and HIV-1 infection in Thai female commercial sex workers. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 1997;37(1):86-8. Epub 1997/02/01.
122. Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, Ndinya-Achola JO, Kreiss JK, Gakinya MN, et al. Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*. 1991;163(2):233-9. Epub 1991/02/01.
123. Saracco A, Musicco M, Nicolosi A, Angarano G, Arici C, Gavazzeni G, et al. Man-to-woman sexual transmission of HIV: longitudinal study of 343 steady partners of infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6(5):497-502. Epub 1993/05/01.
124. de Vincenzi I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. *European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. The New England journal of medicine*. 1994;331(6):341-6. Epub 1994/08/11.

125. Kiddugavu M, Makumbi F, Wawer MJ, Serwadda D, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, et al. Hormonal contraceptive use and HIV-1 infection in a population-based cohort in Rakai, Uganda. *AIDS*. 2003;17(2):233-40. Epub 2003/01/25.
126. Myer L, Denny L, Wright TC, Kuhn L. Prospective study of hormonal contraception and women's risk of HIV infection in South Africa. *Int J Epidemiol*. 2007;36(1):166-74. Epub 2006/12/19.
127. Kleinschmidt I, Rees H, Delany S, Smith D, Dinat N, Nkala B, et al. Injectable progestin contraceptive use and risk of HIV infection in a South African family planning cohort. *Contraception*. 2007;75(6):461-7. Epub 2007/05/24.
128. Kapiga SH, Lyamuya EF, Lwihula GK, Hunter DJ. The incidence of HIV infection among women using family planning methods in Dar es Salaam, Tanzania. *AIDS*. 1998;12(1):75-84. Epub 1998/02/10.
129. Morrison CS, Richardson BA, Mmiro F, Chipato T, Celentano DD, Luoto J, et al. Hormonal contraception and the risk of HIV acquisition. *AIDS*. 2007;21(1):85-95. Epub 2006/12/07.
130. Morrison CS, Skoler-Karppoff S, Kwok C, Chen PL, van de Wijgert J, Gehret-Plagianos M, et al. Hormonal contraception and the risk of HIV acquisition among women in South Africa. *AIDS*. 2012;26(4):497-504. Epub 2011/12/14.
131. Morrison CS, Turner AN, Jones LB. Highly effective contraception and acquisition of HIV and other sexually transmitted infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(2):263-84. Epub 2009/02/13.
132. Bernard B. Rapid Tests for HIV Antibody. *AIDS reviews* 2000;2:76-83.
133. Delaney KP, Branson BM, Uniyal A, Phillips S, Candal D, Owen SM, et al. Evaluation of the performance characteristics of 6 rapid HIV antibody tests. *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):257-63. Epub 2011/02/04.
134. Lazzarin A, Saracco A, Musicco M, Nicolosi A. Man-to-woman sexual transmission of the human immunodeficiency virus. Risk factors related to sexual behavior, man's infectiousness, and woman's susceptibility. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Archives of internal medicine*. 1991;151(12):2411-6. Epub 1991/12/01.
135. Stephenson JM. Systematic review of hormonal contraception and risk of HIV transmission: when to resist meta-analysis. *AIDS*. 1998;12(6):545-53. Epub 1998/05/16.

136. Wang CC, Reilly M, Kreiss JK. Risk of HIV infection in oral contraceptive pill users: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;21(1):51-8. Epub 1999/05/11.
137. Baeten JM, Benki S, Chohan V, Lavreys L, McClelland RS, Mandaliya K, et al. Hormonal contraceptive use, herpes simplex virus infection, and risk of HIV-1 acquisition among Kenyan women. *AIDS*. 2007;21(13):1771-7. Epub 2007/08/11.
138. Clemetson DB, Moss GB, Willerford DM, Hensel M, Emonyi W, Holmes KK, et al. Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions. Prevalence and correlates among women in Nairobi, Kenya. *JAMA*. 1993;269(22):2860-4. Epub 1993/06/09.
139. Mostad SB, Overbaugh J, DeVange DM, Welch MJ, Chohan B, Mandaliya K, et al. Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from the cervix and vagina. *Lancet*. 1997;350(9082):922-7. Epub 1997/10/07.
140. Jain AK. Hormonal contraception and HIV acquisition risk: implications for individual users and public policies. *Contraception*. 2012;86(6):645-52.
141. Rodriguez MI, Reeves MF, Caughey AB. Evaluating the competing risks of HIV acquisition and maternal mortality in Africa: a decision analysis. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;119(9):1067-73.
142. Wand H, Ramjee G. The effects of injectable hormonal contraceptives on HIV seroconversion and on sexually transmitted infections. *AIDS*. 2012;26(3):375-80. Epub 2011/12/14.
143. Crook A, Rees H, Ramjee G, Kamali A, Kapiga S, Chisembele M, et al. Hormonal Contraception and Risk of HIV: An Analysis of Data from the Microbicides Development Programme Trial. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6; Atlanta2013.
144. McCoy SI, Zheng W, Montgomery E, Blanchard K, van Der Straten A, de Bruyn G, et al. Oral and injectable contraception use and risk of HIV acquisition among women in the methods for improving reproductive health in Africa (MIRA) study. *AIDS*. 2012. Epub 2012/12/25.
145. Blish CA, Baeten JM. Hormonal contraception and HIV-1 transmission. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65(3):302-7. Epub 2010/11/23.
146. Polis CB, Phillips SJ, Curtis KM. Hormonal contraceptive use and female-to-male HIV transmission: a systematic review of the epidemiologic evidence. *AIDS*. 2013;27(4):493-505. Epub 2012/10/20.

147. Abdool Karim SS. Phase II/IIb Safety and Effectiveness Study of the Vaginal Microbicides BufferGel and 0.5% PRO 2000/5 Gel (P) for the Prevention of HIV Infection in Women. HPTN, 2006.
148. McCormack S, Ramjee G, Kamali A, Rees H, Crook AM, Gafos M, et al. PRO2000 vaginal gel for prevention of HIV-1 infection (Microbicides Development Programme 301): a phase 3, randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2010;376(9749):1329-37. Epub 2010/09/21.
149. McCoy SI, Zheng W, Montgomery E, Blanchard K, van Der Straten A, de Bryn G, et al. Oral and injectable contraception use and risk of HIV acquisition among women in the methods for improving reproductive health in Africa (MIRA) study. *AIDS*. 2012. Epub 2012/12/25.
150. WHO. Global Health Observatory (GHO) - HIV/AIDS [En ligne]. 2013 [cité le june 5 2013]. Disponible: <http://www.who.int/gho/hiv/en/>
151. UNAIDS. Global Report: UNAIDS report on the global epidemic 2010. UNAIDS, 2010.
152. WHO. Data on the size of the HIV/AIDS epidemic: Number of adults, women and children living with HIV by country [En ligne]. 2013 [cité le june 5 2013]. Disponible: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.621?lang=en>
153. UNAIDS. HIV Incidence (Ages 15-49) [En ligne]. United Nations Statistics Division. Disponible: <http://data.un.org/Data.aspx?q=hiv+incidence&d=UNAIDS&f=inID%3a316>
154. Baeten JM, Nyange PM, Richardson BA, Lavreys L, Chohan B, Martin HL, Jr., et al. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):380-5. Epub 2001/08/24.
155. Polis CB, Curtis KM. Use of hormonal contraceptives and HIV acquisition in women: a systematic review of the epidemiological evidence. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):797-808. Epub 2013/07/23.
156. Polis CB, Westreich D, Balkus JE, Heffron R. Assessing the effect of hormonal contraception on HIV acquisition in observational data: challenges and recommended analytic approaches. *AIDS*. 2013;27 Suppl 1:S35-43. Epub 2013/10/23.
157. WHO. Review of priorities in research: Hormonal contraception and IUDs and HIV infection [En ligne]. Geneva2010 [cité le february 14th 2014]. Disponible: http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_RHR_10.21_eng.pdf

158. Schwartz SR, Pettifor A, Stuart GS, Cohen MS. Hormonal contraception and HIV: the methods have confused the message. *AIDS*. 2013;27 Suppl 1:S45-53. Epub 2013/10/23.
159. Van de Wijgert JH, Verwijs MC, Turner AN, Morrison CS. Hormonal contraception decreases bacterial vaginosis but oral contraception may increase candidiasis: implications for HIV transmission. *AIDS*. 2013. Epub 2013/05/11.
160. Gisselquist D. Comment on "hormonal contraception and HIV prevalence in four African countries". *Contraception*. 2008;78(4):346; author reply -7. Epub 2008/10/14.
161. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. *Introduction à la microbiologie*. St-Laurent: ERPI; 2003. 945 p.
162. Chandra N, Thurman AR, Anderson S, Cunningham TD, Yousefieh N, Mauck C, et al. Depot medroxyprogesterone acetate increases immune cell numbers and activation markers in human vaginal mucosal tissues. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(3):592-601. Epub 2012/11/30.
163. OMS. L'OMS confirme ses recommandations sur la contraception hormonale et le VIH [En ligne]. Genève2012 [cité le june 5 2013]. Disponible: http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2012/contraceptives_20120216/fr/
164. Morrison CS, Nanda K. Hormonal contraception and HIV: an unanswered question. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):2-3. Epub 2011/10/07.
165. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *The New England journal of medicine*. 1987;317(3):141-5. Epub 1987/07/16.
166. Cottingham J, Germain A, Hunt P. Use of human rights to meet the unmet need for family planning. *Lancet*. 2012;380(9837):172-80. Epub 2012/07/13.
167. Thurman A, Kimble T, Hall P, Schwartz JL, Archer DF. Medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension (Cyclofem) monthly contraceptive injection: steady-state pharmacokinetics. *Contraception*. 2012. Epub 2012/12/26.
168. Bill&MelindaGatesFoundation. How we work - Grant - Family Health International [En ligne]. 2013 [cité le august 16th 2013]. Disponible: <http://www.gatesfoundation.org/How-We-Work/Quick-Links/Grants-Database/Grants/2013/06/OPP1090757>
169. IRIN. HIV/AIDS: Rethinking contraception and infection risk [En ligne]. Johannesburg: Humanitarian news and analysis; 2011 [cité le june 5 2013]. Disponible: <http://www.irinnews.org/report/93908/hiv-aids-rethinking-contraception-and-infection-risk>

170. Jacobson J. Hormonal Contraception and HIV: Weighing the Evidence and Balancing the Risks [En ligne]. RH Reality Check; 2011 [cité le june 5 2013]. Disponible: <http://rhrealitycheck.org/article/2011/10/05/hormonal-contraceptives-weighing-evidence-weighing-risks/>
171. Ramarao S, Clark H, Merkatz R, Sussman H, Sitruk-Ware R. Progesterone vaginal ring: Introducing a contraceptive to meet the needs of breastfeeding women. *Contraception*. 2013(0).
172. IRSC. La recherche en santé peut changer l'avenir - L'avenir t'appartient - Le Condom Invisible: Michel G. Bergeron [En ligne]. 2007 [cité le june 5 2013]. Disponible: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/34257.html - 4>
173. Bull SS, Shlay JC. Promoting "dual protection" from pregnancy and sexually transmitted disease: a social ecological approach. *Health Promot Pract*. 2005;6(1):72-80. Epub 2004/12/03.
174. Seutlwadi L, Peltzer K. The use of dual or two methods for pregnancy and HIV prevention amongst 18-24-year-olds in a cross-sectional study conducted in South Africa. *Contraception*. 2012. Epub 2012/11/06.
175. Jewkes R, Nduna M, Levin J, Jama N, Dunkle K, Puren A, et al. Impact of stepping stones on incidence of HIV and HSV-2 and sexual behaviour in rural South Africa: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a506. Epub 2008/08/09.
176. Pettifor A, McCoy SI, Padian N. Paying to prevent HIV infection in young women? *Lancet*. 2012;379(9823):1280-2. Epub 2012/02/22.

Annexe 1: Questionnaire

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) ENR-1 (070)

Participant ID

- -
 Site Number Participant Number Chk

Enrollment

1. Was the participant able and willing to provide written informed consent for enrollment?
 - yes no → **If no, participant is ineligible. End of form.**
 - 1a. When was the informed consent form for enrollment marked or signed?
 - dd MMM yy

2. Was the participant able and willing to provide written informed consent for specimen storage and future research?
 - yes no → **If no, go to item 3.**
 - 2a. When was the informed consent form for specimen storage and future research marked or signed?
 - dd MMM yy

3. Was a clinic randomization envelope assigned?
 - yes no → **If no, specify reason in Comments. End of form.**
 - 3a. Clinic randomization envelope number:
 - 3b. Date assigned:
 dd MMM yy
 - 3c. Time assigned: : 24-hour clock
 hr min
 - 3d. To which study arm was the participant randomized?
 - gel condom only (no gel)

Comments: _____

09-NOV-04

SAMPLE

Language

Staff Initials / Date

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) EBA-1 (071)

Participant ID

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>
Site Number				Participant Number					Chk

Enrollment Behavior Assessment

Visit Date

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
dd		MMM		yy	

I am now going to ask you some questions about your sexual behavior. Some of these questions are personal and sensitive, but understanding sexual behavior is important for HIV prevention. There are no right or wrong answers to these questions. We will ask you these same types of questions every 3 months while you are in the study. Remember, we do not have your name on these papers, and all of your answers will be kept confidential.

There are many different ways people have sex. Some of the questions I am going to ask you are about vaginal sex, and some are about anal sex. By vaginal sex, I mean when a man puts his penis inside your vagina. By anal sex, I mean when a man puts his penis inside your anus.

Shall we continue?

1. In the past 3 months, how many sex partners have you had?
By sex partner, I mean someone with whom you have had vaginal or anal sex. # of partners

I am now going to ask you some questions about vaginal sex only.

2. In the past week, how many times did you have vaginal sex? # of times
 I know that you are counseled to use condoms for each act of vaginal sex, but I also know that this is not always possible. ➔ If 0, go to item 3.

- 2a. In the past week, how many times did you use a male or female condom during vaginal sex?..... # of times

3. When was the last time you had vaginal sex?
 dd MMM yy

09-NOV-04

SAMPLE English

Language

Staff Initials / Date

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



HPTN 035 Ph II/IIb Microbe (013) EBA-2 (072)

Participant ID

Site Number			Participant Number				Chk		

Enrollment Behavior Assessment

4. The last time you had vaginal sex:
- | | | |
|---|------------------------------|--------------------------|
| | <i>yes</i> | <i>no</i> |
| 4a. did you or your partner use a male condom? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4b. did you use a female condom? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4c. did you wash inside or douche inside your vagina within one hour before having vaginal sex? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4d. did you wash inside or douche inside your vagina within one hour after having vaginal sex? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4e. did you insert paper, cloth, cotton, or cotton wool? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4f. did you insert any other object or substance into your vagina within one hour before or during vaginal sex? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | ▶ If yes, specify: | |
| | <i>Local Language:</i> _____ | |
| | <i>English:</i> _____ | |
| 4g. did you insert any other object or substance into your vagina within one hour after vaginal sex? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | ▶ If yes, specify: | |
| | <i>Local Language:</i> _____ | |
| | <i>English:</i> _____ | |
| 4h. did you receive money, gifts, material goods, drugs, or shelter for this vaginal sex? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

I am now going to ask you some questions about a different way that people have sex. This way is anal sex. These questions may not apply to you, but we ask all participants these same questions. I am asking you these questions because understanding sexual behavior is important for HIV prevention. Remember, all of your answers will be kept confidential.

- | | | |
|--------------------------------------|--|--------------------------|
| | <i>yes</i> | <i>no</i> |
| 5. Have you ever had anal sex? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | ▶ If no, go to statement before item 9 on page 3. | |

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) EBA-3 (073)

Participant ID

Site Number			Participant Number						Chk	

Enrollment Behavior Assessment

6. In the past week, did you have anal sex? *yes* *no* **→ If no, go to item 7.**

I know that you are counseled to use condoms for each act of anal sex, but I also know that this is not always possible.

6a. In the past week, did you ever, even once, have anal sex without a condom? *yes* *no*

7. When was the last time you had anal sex?

dd *MMM* *yy*

8. The last time you had anal sex:

8a. did you or your partner use a male condom? *yes* *no*

8b. did you use a lubricant (such as lube, K.Y.)?

8c. did you receive money, gifts, material goods, drugs, or shelter for this anal sex?

Now I am going to ask you some different types of personal and sensitive questions. Some of the questions may not apply to you, but we ask the same questions of all study participants.

9. For the next question, I am going to ask you about items that women sometimes insert inside their vaginas. For each item, please tell me if you inserted it inside your vagina in the past month. It is possible to answer "yes" more than once. **If yes:** How many times in the past week did you insert this item?

	<i>yes</i>	<i>no</i>	<i># of times</i>
9a. water?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
9b. water with vinegar? <i>Note for U.S. site: This includes all commercial douching products.</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
9c. water with soap?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
9d. paper, cloth, cotton, or cotton wool?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
9e. tampons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
9f. fingers without anything else?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
9g. anything else? Specify:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

Local Language: _____

English: _____

09-NOV-04

SAMPLE English

Language

Staff Initials / Date

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) EBA-4 (074)

Participant ID

			-						-		
Site Number				Participant Number							Chk

Enrollment Behavior Assessment

10. I know you were asked about family planning during your medical history review, but I need to ask you again. Which family planning method or methods are you currently using? **Mark "none" or all that apply.**

- none
- family planning pills or birth control pills
- injectable contraceptives (such as Depo-Provera)
- Norplant inserts
- vaginal ring
- natural methods such as the withdrawal or rhythm method
- male condoms
- spermicide
- surgical sterilization (tubal ligation)

other, specify:

Local Language: _____

English: _____

			x	09-NOV-04
--	--	--	---	-----------

SAMPLE English

0	1
Language	

Staff Initials / Date

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) ESS-1 (076)

Participant ID

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>
Site Number				Participant Number					Chk

Enrollment Specimen HIV Status

Specimen Test Date

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
dd		MMM		yy

1. Visit code of HIV Test Results (HTR-1) form documenting positive HIV status: **Visit Code** .

2. Was the Enrollment Specimen tested?..... *yes* *no*

If no, specify reason(s). End of form. ←

Specimen Collection Date

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<i>dd</i>	<i>MMM</i>	<i>yy</i>
----------------------	----------------------	----------------------	-----------	------------	-----------

3. Enrollment Specimen HIV Test Results

<input type="checkbox"/>	<i>Not done</i>		<i>negative</i>	<i>positive</i>	
<input type="checkbox"/>	3a. Rapid test 1	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	3b. Rapid test 2	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	3c. HIV EIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>indeterminate</i>
<input type="checkbox"/>	3d. HIV Western Blot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		<i>negative</i>	<i>positive</i>	<i>indeterminate</i>
4.	Enrollment Specimen HIV Status	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Comments: _____

05-APR-06

SAMPLE

Language

Staff Initials / Date

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX

Visit Code . 0

1

HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) MQV-1 (121)

Participant ID

Site Number - Participant Number - Chk

Monthly or Quarterly Visit

Visit Date

dd / MMM / yy

1. hCG for pregnancy: not done negative positive
1a. Specify reason(s): **If positive, complete Pregnancy Report and History form.**

2. At this visit, did the participant report any genital bleeding or spotting in between her usual menstrual periods? yes no
If yes, complete Genital Bleeding Assessment form.

3. Besides this form, what other DataFax study forms (with the same visit code as this form) were completed for this visit? **Mark "none" or all that apply.**

- none
- Pelvic Exam
- Pelvic Laboratory Results
- Follow-up Laboratory Results
- Follow-up Behavioral Assessment
- Adverse Experience Log (new) **3a. How many new AE Log forms were completed for this visit?**
- Product Hold/Discontinuation
- Safety Laboratory Results
- other, specify: _____

Condom-only cohort, end of form.

4. How many unused applicators is the participant estimated to have at this time?

5. At this visit, how many cartons of study gel were ordered or dispensed by clinic staff? **If more than 6, specify reason in Comments.**

Comments: _____

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



Visit Code

HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) FLR-1 (131)

Participant ID

- -
Site Number Participant Number Chk

Initial Collection Date

dd MMM yy

Follow-up Laboratory Results

Specimen Collection Date

If different from Initial Collection Date

Not done/
Not collected

dd MMM yy

Not done

1. URINE TESTS

negative positive

1a. Leukocyte esterase (LE).....

1b. Nitrites.....

Specimen Collection Date

If different from Initial Collection Date

Not done/
Not collected

dd MMM yy

2. HIV Tests

negative positive

2a. Rapid test 1

2b. Rapid test 2

3. HIV EIA.....

If positive for any, complete HIV Test Results form.

4. STI SEROLOGY

non-reactive reactive

4a. Syphilis screening test.....

If non-reactive, go to item 5.

4a1. Syphilis titer..... 1:

4b. Syphilis confirmatory test.....

Specimen Collection Date

If different from Initial Collection Date

Not done/
Not collected

dd MMM yy

5. OTHER STI TESTS

negative positive

5a. N. Gonorrhea.....

5b. C. Trachomatis.....

Comments: _____

09-NOV-04

SAMPLE

Language

Staff Initials / Date

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



Visit Code [][] . []

[1]

HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) PLR-1 (143)

Participant ID

[][][] - [][][][][] - []
Site Number Participant Number Chk

Pelvic Laboratory Results

Initial Collection Date

[][] [][][] [][]
dd MMM yy

Specimen Collection Date

If different from Initial Collection Date

Not done/ Not collected dd [][] MMM [][][][] yy [][]

1. VAGINAL WET PREP STUDIES

Not done

- 1a. Homogeneous vaginal discharge *negative* *positive*
- 1b. pH [][] . [][] → *If > 4.5 mark as positive.* →
- 1c. Whiff test.....
- 1d. Clue cells ≥ 20%
- 1e. Trichomonads
- 1f. Buds and/or hyphae (yeast)...

Comments: _____

09-NOV-04

SAMPLE

[0] [1]
Language

Staff Initials / Date

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



Visit Code

HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) FBA-1 (181)

Participant ID

- -

Site Number Participant Number Chk

Follow-up Behavior Assessment

Visit Date

dd MMM yy

I am now going to ask you some questions about your sexual behavior. Some of these questions are personal and sensitive, but understanding sexual behavior is important for HIV prevention. There are no right or wrong answers to these questions. We will ask you these same questions every 3 months while you are in the study. Remember, we do not have your name on these papers, and all of your answers will be kept confidential.

There are many different ways people have sex. Some of the questions I am going to ask you are about vaginal sex, and some are about anal sex. By vaginal sex, I mean when a man puts his penis inside your vagina. By anal sex, I mean when a man puts his penis inside your anus.

Shall we continue?

- 1. In the past 3 months, how many sex partners have you had? By sex partner, I mean someone with whom you have had vaginal or anal sex.....

of partners

If 0, go to statement before item 9 on page 4.

I am now going to ask you some questions about vaginal sex only.

- 2. In the past week, how many times did you have vaginal sex?

of times

If 0, go to item 3 on page 2.

All Gel cohorts, go to statement before item 2b.

I know that you are counseled to use condoms for each act of vaginal sex, but I also know that this is not always possible.

- 2a. In the past week, how many times did you use a male or female condom during vaginal sex?

of times

Condom-only cohort, go to item 3 on page 2.

I know that you are counseled to use condoms for each act of vaginal sex, but I also know that this is not always possible.

- 2b. In the past week, how many times did you use a male or female condom and not the study gel during vaginal sex?

of times

- 2c. In the past week, how many times did you use study gel and not a male or female condom during vaginal sex?

of times

- 2d. In the past week, how many times did you use study gel with a male or female condom during vaginal sex?

of times

- 2e. In the past week, how many times did you use neither study gel nor a male or female condom during vaginal sex?

of times

07-AUG-06

SAMPLE English

Language

Staff Initials / Date

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



Visit Code

HPTN 035 Ph II/IIb Microbe (013) FBA-2 (182)

Participant ID

- -
 Site Number Participant Number Chk

Follow-up Behavior Assessment

3. When was the last time you had vaginal sex?
dd MMM yy

4. The last time you had vaginal sex: *yes no*

4a. did you or your partner use a male condom?

4b. did you use a female condom?

4c. did you use study gel?

4d. did you wash inside or douche inside your vagina within one hour before having vaginal sex?

4e. did you wash inside or douche inside your vagina within one hour after having vaginal sex?

4f. did you insert paper, cloth, cotton, or cotton wool?

4g. did you insert any other object or substance into your vagina within one hour before or during vaginal sex? **If yes, specify:**

Local Language: _____

English: _____

4h. did you insert any other object or substance into your vagina within one hour after vaginal sex? **If yes, specify:**

Local Language: _____

English: _____

4i. did you receive money, gifts, material goods, drugs, or shelter for this vaginal sex?

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



Visit Code

HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) FBA-3 (183)

Participant ID

- -
 Site Number Participant Number Chk

Follow-up Behavior Assessment

I am now going to ask you some questions about a different way that people have sex. This way is anal sex. I am asking you these questions because understanding sexual behavior is important for HIV prevention. Remember, all of your answers will be kept confidential.

5. In the past 3 months, did you have anal sex? *yes* *no* **If no, go to statement before item 9 on page 4.**
- 5a. In the past 3 months, did you ever use study gel anally during anal sex? *yes* *no* **If no, go to item 6.**
- 5b. How many times did you use study gel anally during anal sex?
6. In the past week, did you have anal sex? *yes* *no* **If no, go to item 7.**
- I know that you are counseled to use condoms for each act of anal sex, but I also know that this is not always possible.
- 6a. In the past week, did you ever, even once, have anal sex without a condom? *yes* *no*
7. When was the last time you had anal sex? *dd* *MMM* *yy*
8. The last time you had anal sex:
- 8a. did you or your partner use a male condom? *yes* *no*
- 8b. did you use a lubricant (such as lube, K.Y.)? *yes* *no*
- 8c. did you receive money, gifts, material goods, drugs, or shelter for this anal sex? *yes* *no*

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



Visit Code

1

HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) FBA-4 (184)

Participant ID

- -
Site Number Participant Number Chk

Follow-up Behavior Assessment

Now I am going to ask you some different types of personal and sensitive questions. Some of the questions may not apply to you, but we ask the same questions of all study participants.

9. For the next question, I am going to ask you about items that women sometimes insert inside their vaginas. For each item, please tell me if you inserted it inside your vagina in the past month. It is possible to answer "yes" more than once.

If yes: How many times in the past week did you insert this item?

	yes	no	# of times
9a. water?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
9b. water with vinegar? <i>Note for U.S. site: This includes all commercial douching products.</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
9c. water with soap?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
9d. paper, cloth, cotton, or cotton wool?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
9e. tampons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
9f. fingers without anything else?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
9g. anything else? Specify:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

Local Language: _____
English: _____

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



Visit Code

1

HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) FBA-5 (185)

Participant ID

- -
Site Number Participant Number Chk

Follow-up Behavior Assessment

10. Which family planning method or methods are you currently using? *Mark "none" or all that apply.*

- none
- family planning pills or birth control pills
- injectable contraceptives (such as Depo-Provera)
- Norplant inserts
- vaginal ring
- diaphragm
- natural methods such as the withdrawal or rhythm method
- male condoms
- spermicide
- surgical sterilization (tubal ligation)
- other, specify:

Local Language: _____

English: _____

Statistical Center for HIV/AIDS Research & Prevention (SCHARP)

HSV-2 Test Result (HSR-1)

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) HSR-1 (331)

Page 1 of 1

Participant ID

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	
Site Number				Participant Number							Chk

HSV-2 Test Result

ENROLLMENT SPECIMEN

Not done/
Not collected Specimen Collection Date
 dd *MMM* *yy*

<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	1. HSV-2 optical density ratio.....	<input type="text"/>	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
--------------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------------------------------------	----------------------	----------------------	---	----------------------	----------------------

STUDY EXIT SPECIMEN

Not done/
Not collected Specimen Collection Date
 dd *MMM* *yy*

<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	2. HSV-2 optical density ratio.....	<input type="text"/>	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
--------------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------------------------------------	----------------------	----------------------	---	----------------------	----------------------

Comments: _____

14-FEB-06

SAMPLE

Language

Staff Initials / Date

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



Visit Code .

1

HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) HTR-1 (351)

Participant ID

- -
Site Number Participant Number Chk

HIV Test Results

SAMPLE 1

Specimen Collection Date

dd MMM yy

not done/ not collected *negative* *positive* *indeterminate*

1. HIV Western Blot:

▶ **If negative, go to item 5.**

SAMPLE 2

Specimen Collection Date

dd MMM yy

not done/ not collected *negative* *positive* *indeterminate*

2. HIV Western Blot:

▶ **If positive, go to item 5.**

SAMPLE 3

Specimen Collection Date

dd MMM yy

not done/ not collected *negative* *positive* *indeterminate*

3. HIV Western Blot:

▶ **If positive, go to item 5.**

SAMPLE 4

Specimen Collection Date

dd MMM yy

not done/ not collected *negative* *positive* *indeterminate*

4. HIV Western Blot:

FINAL HIV STATUS

negative *positive* *other, specify: _____*

5. Final status:

Comments: _____

09-NOV-04

SAMPLE

0 1

Language

Staff Initials / Date

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX



HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013) TM-1 (490)

Participant ID

- -

Termination

1. Termination Date:

Date the site determined that the participant was no longer in the study.

2. Reason for termination. *Mark only one.*

2a. Scheduled exit visit/end of study. —————> **End of form.**

2b. Death. *Indicate date and cause if known.*

2b1. Date of death

OR Date unknown

2b2. Cause of death _____

OR Cause unknown

Complete or update Adverse Experience Log.

2c. Participant refused further participation, specify: _____

2d. **NOT APPLICABLE FOR THIS PROTOCOL.** to adhere to visit schedule.

2e. Participant relocated, no follow-up planned.

2f. Investigator decision, specify: _____

2g. Unable to contact participant.

2h. **NOT APPLICABLE FOR THIS PROTOCOL.**

2i. Inappropriate enrollment.

2j. Invalid ID due to duplicate screening/enrollment.

2k. Other, specify: _____

2l. Early study closure.

3. Was termination associated with...

3a. Adverse Experience? yes no don't know

Record Adverse Experience Log page(s):

Comments: _____

26-MAR-07

SAMPLE

Language

Staff Initials / Date

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX

NOT A DATAFAX FORM. DO NOT FAX TO DATAFAX.

HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013)

Participant ID

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>
Site Number				Participant Number				Chk	

Screening Part 1 Eligibility

	<i>1st</i>	<i>2nd</i>	<i>3rd</i>	<i>4th</i>	<i>5th</i>	<i>other, specify: _____</i>
Screening Attempt:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I am now going to ask you some questions about your sexual behavior. These questions are personal and sensitive, but understanding sexual behavior is important for HIV prevention. Remember, all of your answers will be kept confidential.

Are you ready to continue?

8. In the past 3 months, have you had vaginal sex?
By vaginal sex, I mean when a man puts his penis inside your vagina. *yes* *no* → **If no, participant is ineligible.**
9. In the past 2 weeks, how many times have you had vaginal sex? → **If > 28, participant is ineligible.**

Comments: _____

09-NOV-04

SAMPLE English

0	1
Language	

Staff Initials / Date

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX

NOT A DATAFAX FORM. DO NOT FAX TO DATAFAX.

HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013)

Participant ID

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>
Site Number				Participant Number					Chk

Clinical Eligibility

Visit Date

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
dd		MMM		yy

	1st	2nd	3rd	4th	5th	other, specify: _____
Screening Attempt:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Instructions: If yes to any of items 1–2, do not perform any other Screening Part 2 evaluations at this visit. Provide treatment/follow-up per protocol and SSPs.

1. At this visit, was the participant diagnosed by study staff with any of the following STDs or reproductive tract infections (RTIs):

	yes	no
1a. chlamydia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1b. gonorrhea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1c. syphilis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1d. symptomatic BV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1e. symptomatic candidiasis (yeast)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1f. trichomoniasis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1g. any other STD or RTI requiring treatment, specify: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

If yes to any, treat STD or RTI per protocol and SSPs. Do not enroll participant until treatment is complete and symptoms (if any) have resolved.

2. At this visit, does the participant have a clinically apparent pelvic exam finding involving deep epithelial disruption?

yes	no
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

If yes, do not enroll participant until all deep epithelial disruption findings have resolved.

Comments: _____

09-NOV-04

SAMPLE

Language

Staff Initials / Date

SAMPLE: DO NOT FAX TO DATAFAX

NOT A DATAFAX FORM. DO NOT FAX TO DATAFAX.

HPTN 035 Ph II/Ib Microbe (013)

Page 1 of 1

Participant ID

- -
 Site Number Participant Number Chk

Screening Summary

Form Completion Date

dd MMM yy

	1st	2nd	3rd	4th	5th	other, specify: _____
Screening Attempt:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Is the participant eligible based on review of all screening data? ^{yes} ^{no} → **If yes, end of form.**

2. The participant is ineligible because she: **Mark all that apply.**
 - 2a. is not of legal age to provide independent informed consent
 - 2b. is not able and willing to provide written informed consent to be screened for and to take part in the study
 - 2c. is not able and willing to provide adequate locator information for study retention purposes
 - 2d. is enrolled in any other study of a vaginally applied product
 - 2e. has a history of adverse reaction to latex
 - 2f. is within 42 days of last pregnancy outcome
 - 2g. has plans to become pregnant in the next 30 months
 - 2h. has plans to relocate away from the study site in the next 30 months
 - 2i. has plans to travel away from the site for more than 3 consecutive months in the next 30 months
 - 2j. has a history of non-therapeutic injection drug use in the 12 months prior to screening
 - 2k. is not sexually active (has not had vaginal intercourse at least once in the 3 months prior to screening)
 - 2l. has had vaginal sex more than an average of 2 times per day in the 2 weeks prior to screening
 - 2m. exceeded the 30-day screening window
 - 2n. is HIV-infected
 - 2o. is pregnant
 - 2p. has any other condition that, in the opinion of the Investigator or designee, would preclude provision of informed consent, make participation in the study unsafe, complicate interpretation of study outcome data, or otherwise interfere with achieving the study objectives
 - 2q. is diagnosed with a current STD and/or other RTI requiring treatment according to WHO guidelines
 - 2r. has a clinically apparent pelvic exam finding involving deep epithelial disruption
 - 2s. Phase II participants only: has a Grade 3 or higher laboratory abnormality
 - 2t. Phase IIb participants only: has a Grade 4 or higher laboratory abnormality

09-NOV-04

SAMPLE

Language

Staff Initials / Date

Annexe 2: Formulaire éthique

Benoît Mâsse, directeur de ce mémoire, est un des deux statisticiens séniors responsable de l'étude HPTN 035 lorsqu'il était chercheur au Fred Hutchinson Cancer Research Center à Seattle. De plus, il était l'Investigateur Principal d'une subvention du NIH pour la gestion, coordination, et l'analyse de données de cette étude. Le Dre Barbra Richardson était la co-Investigatrice Principale sur cette subvention. Il est également un des co-auteurs de la publication des résultats principaux de l'étude publiée dans la revue *AIDS* en 2011. En 2011, Benoît Mâsse a transféré sa subvention au Dre Barbra Richardson lorsqu'il s'est joint à l'Université de Montréal.

**FRED HUTCHINSON
CANCER RESEARCH CENTER**



Institutional Review Board

Continuation Review Report

This box is for IRO only

Institutional Review Board
Fred Hutchinson Cancer Research Center
IRB Committee: A (021) B (022) C (5619) Expires 02-04-2014
Assurance #: FWA00001920 Expires 01-25-2014

Review By Date: 7/27/11

Institutional Review Office
Mailstop: J6-110
Telephone: (206) 667-5900

IRO REC'D JUN 03 2011

Date Received: _____
Agenda Date: 06/22/11

Full Review Expedited Review

TITLE OF PROTOCOL: Leadership for HIV/AIDS Clinical Trials Network; Microbicide Trials Network

IR FILE #:	6807	PROTOCOL # Version date (if applicable)	
PRINCIPAL INVESTIGATOR:	Barbra Richardson, PhD	PI MAILSTOP/Phone ext #:	M2-C200, 7788
CONTACT PERSON:	Ye Hoffman	CONTACT PERSON MAILSTOP/ Phone ext #:	LE-400, 6311
STUDY DIVISION:	<input type="checkbox"/> Clinical Research <input type="checkbox"/> Basic Sciences <input type="checkbox"/> Human Biology	<input type="checkbox"/> University of Washington Cancer Consortium <input checked="" type="checkbox"/> Vaccine and Infectious Disease Division	<input type="checkbox"/> Public Health Sciences <input type="checkbox"/> Other:

CURRENT STATUS OF PROTOCOL (Check all that apply):

- Participant Accrual, or new record/chart access continuing
- Participant Accrual complete with treatment intervention, participant interviews, or surveys continuing
- Research is permanently closed to enrollment of new participants, all participants have completed all research related interventions and research remains active only for long-term follow-up of participants - *Qualifies for Expedited Review**
- No participants have been enrolled (at any site) and no additional risk(s) have been identified - *Qualifies for Expedited Review**
- Remaining research activities are limited to data analysis only - *Qualifies for Expedited Review**
- Closure requested- accrual complete and no further treatment intervention, follow-up, or data analysis required. (Note: When checking this status here, the Investigator submits a Continuation Review Report and includes a final summary under "Findings to Date" Section 1.3. No protocol or consent required.
- Study never activated, closure requested - (Submit this page only with PI Initial/date) _____
- Cooperative Review - *Qualifies for Expedited Review**
- Other: Please describe (e.g., performing assays): _____

**Note: Please submit a completed Expedited Review Checklist for Minimal Risk Activities found at <http://extranet.fhcr.org/EN/sections/iro/irb/expedited.html> if the study's current status qualifies for expedited review*.*

This box is for IRO only


06/22/11
DAVID MALONEY, M.D., Ph.D.

Approver Signature, Chair or Designee Date Printed Name

Dates of IRB Approval 06/22/11 TO 06/20/12

****VALID ONLY AS LONG AS APPROVED PROCEDURES ARE FOLLOWED****