

RISQUE DE TRANSMISSION DU VIH : SOMMAIRE DES DONNÉES SCIENTIFIQUES



PROTÉGER LES CANADIENS CONTRE LES MALADIES



**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:
HIV Transmission Risk: A Summary of the Evidence

Pour obtenir des exemplaires supplémentaires, s'il vous plaît contacter l'Agence de la santé publique du Canada :
ccdic-clmti@phac-aspc.gc.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2012

Cat. : HP40-78/2012F-PDF
ISBN : 9780662718802

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	III
1.0 INTRODUCTION	1
1.1 Portée	1
1.2 Méthodologie	1
1.3 Structure du document	2
2.0 TRANSMISSION PAR VOIE SEXUELLE	3
2.1 Contexte	3
2.2 Risque de transmission du VIH par relation sexuelle	3
2.3 Autres cofacteurs comportementaux	8
2.4 Cofacteurs biologiques	8
3.0 TRANSMISSION DU VIH CHEZ LES UTILISATEURS DE DROGUES	15
3.1 Contexte	15
3.2 Risque de transmission associé à l'utilisation de drogues injectables	15
3.3 Cofacteurs	19
3.4 Risque de transmission sexuelle chez les utilisateurs de drogues injectables	20
3.5 Risque de transmission chez les utilisateurs de drogues non injectables	22
4.0 TRANSMISSION DE LA MÈRE À L'ENFANT	24
4.1 Contexte	24
4.2 Risque de transmission verticale pendant la grossesse et l'accouchement	24
4.3 Risque de transmission verticale par l'allaitement	26
5.0 CONCLUSIONS	29
6.0 RÉFÉRENCES	30



SOMMAIRE

Ce rapport présente une synthèse des données scientifiques disponibles à l'heure actuelle sur le risque de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) associé aux relations sexuelles, à l'utilisation de drogues injectables et d'autres drogues ainsi qu'à la transmission de la mère à l'enfant (verticale). Le présent document technique vise à fournir de l'information aux autorités en matière de santé ainsi qu'aux organisations professionnelles afin d'orienter l'élaboration des politiques, des programmes et des lignes directrices pour la prévention de la transmission du VIH.

MÉTHODOLOGIE

Une recherche de la documentation publiée entre janvier 2001 et mai 2012 a été réalisée. Cette recherche portait essentiellement sur les analyses systématiques, les méta-analyses et les revues narratives, lorsque de telles études existaient. Dans le cas des thèmes pour lesquels aucune analyse n'existait, des études de recherche primaire ont été incluses.

PRINCIPALES CONSTATATIONS

RISQUE DE TRANSMISSION DU VIH

Même si la quantification du risque par relation sexuelle est difficile, toutes les études signalent systématiquement que le risque associé aux relations sexuelles anales est plus élevé que celui des relations sexuelles vaginales, lesquelles sont associées à un risque plus élevé que celui des relations sexuelles orales. Il existe également un risque accru associé aux relations sexuelles réceptives (vaginales et anales) comparativement aux relations sexuelles insertives.

Les estimations du risque de transmission sexuelle du VIH, par relation sexuelle, varient largement, allant de 0,5 % à 3,38 % (estimations des valeurs moyennes : de 1,4 % à 1,69 %) pour les relations sexuelles anales réceptives; de 0,06 % à 0,16 % pour les relations sexuelles anales insertives; de 0,08 % à 0,19 % pour les relations sexuelles vaginales réceptives (c.-à-d. homme à femme); et de 0,05 % à 0,1 % environ pour les relations sexuelles vaginales insertives (c.-à-d. femme à homme). Le risque de transmission associé aux relations sexuelles orales non

protégées (pénis-bouche ou vagin-bouche) est nettement inférieur à celui des relations sexuelles anales ou vaginales, et les résultats laissent envisager une probabilité de transmission faible, mais non nulle. L'éjaculation et la présence d'ulcérations buccales ou d'infections transmissibles sexuellement dans l'oropharynx augmentent le risque de transmission au partenaire réceptif.

Le plus puissant facteur prédictif de la transmission sexuelle du VIH est la charge virale plasmatique. Lorsque la charge virale plasmatique augmente, le risque de transmission augmente aussi. Toutefois, la majeure partie des connaissances sur la charge virale et la transmission du VIH est tirée des études sur les populations hétérosexuelles. Bien que la nature des relations sexuelles (à savoir, vaginales ou anales) n'était pas précisée, il est probable que la majorité des relations sexuelles étaient de type pénis-vagin. On sait donc peu de choses sur le lien entre la charge virale et le risque de transmission au cours de relations sexuelles anales.

Il a aussi été montré que la présence d'une infection transmissible sexuellement concomitante influait sur la transmission sexuelle du VIH. Les infections transmissibles sexuellement multiplient par deux à quatre la susceptibilité au VIH et par deux à trois la transmissibilité.

La circoncision masculine diminue de 50 à 60 % le risque de transmission sexuelle du VIH de la femme à l'homme. Toutefois, il existe peu de données épidémiologiques montrant que la circoncision permet de réduire le risque de transmission aux partenaires de sexe féminin par les hommes circoncis ou pour la prévention du VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.

TRANSMISSION DU VIH CHEZ LES UTILISATEURS DE DROGUES

Chez les personnes qui s'injectent des drogues, on a estimé que le risque de transmission par injection avec une aiguille contaminée se situe entre 0,7 et 0,8 %. Toutefois, des études portant sur le contact avec des aiguilles éliminées de façon inadéquate à l'extérieur du milieu des soins de santé laissent croire qu'une telle exposition représente un faible risque de transmission du VIH, sans doute en raison de la faible viabilité du virus à l'extérieur du corps.

Il a été montré que le partage du matériel d'injection auxiliaire, comme les filtres ou les cuiseurs, lors de l'utilisation de drogues injectables augmentait le risque de transmission, même quand les aiguilles et les seringues ne sont pas partagées. Parmi les autres facteurs dont on a montré qu'ils augmentaient le risque de transmission du VIH chez les utilisateurs de drogues injectables, on note l'injection à des emplacements non sécuritaires, le type de drogue consommée et la fréquence d'injection des drogues. Il est possible que la charge virale soit associée à la transmission du VIH chez les utilisateurs de drogues injectables, mais très peu d'études ont été menées à cet égard.

Les personnes qui consomment des drogues non injectables courent aussi un risque d'infection à VIH. La consommation de drogues peut modifier les comportements sexuels avec une augmentation de la prise de risques. De plus, plusieurs drogues ont été décrites comme des facteurs de risque indépendants de transmission du VIH.

TRANSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIH

En l'absence de toute intervention préventive (p. ex. traitement antirétroviral hautement actif), on estime que la transmission de la mère à l'enfant (transmission « verticale ») se situe entre 15 et 45 %, selon la possibilité de recourir à un mode d'alimentation pour le bébé autre que l'allaitement. Comme d'autres modes de transmission, la charge virale du plasma maternel a été systématiquement associée au risque de transmission verticale. Depuis le lancement du traitement antirétroviral hautement actif en 1997, qui sert à inhiber la réplication virale, le taux de transmission de la mère à l'enfant a chuté considérablement au Canada.

Outre la charge virale, il existe plusieurs facteurs associés à un risque accru de transmission verticale. Les infections transmissibles sexuellement concomitantes et la co-infection par le virus de l'hépatite C ou la présence d'une tuberculose active augmentent le risque de transmission verticale. Le mode d'accouchement était auparavant

associé à la transmission verticale, mais depuis l'arrivée du traitement antirétroviral hautement actif, des études ont montré qu'il n'y a probablement pas d'avantages supplémentaires à la césarienne de convenance chez les femmes ayant de faibles charges virales.

Il a été observé que les événements obstétriques, notamment la rupture prolongée des membranes et l'utilisation intrapartum d'électrodes du cuir chevelu fœtal ou le prélèvement pour mesurer le pH sanguin du cuir chevelu fœtal, augmentaient le risque de transmission périnatale du VIH.

La transmission du VIH de la mère à l'enfant peut aussi avoir lieu lors de l'allaitement. La probabilité de transmission du VIH par l'allaitement se situe entre 9 et 16 %. Les cofacteurs associés au risque de transmission lors de l'allaitement comprennent la durée et le mode d'allaitement, la santé mammaire maternelle et la charge virale élevée dans le plasma ou le lait maternel.

CONCLUSIONS

Cette analyse de la documentation scientifique sur la transmission du VIH portait sur plus de 250 ouvrages. Pour chaque voie de transmission, les estimations du risque varient considérablement, probablement en raison du rôle de cofacteurs comportementaux et biologiques. La charge virale (plus particulièrement dans le plasma, mais également dans d'autres liquides organiques) semble être un facteur prédictif de la transmission important, indépendamment de la voie de transmission. Toutefois, des données indiquent que la charge virale n'est pas le seul déterminant et que certains cofacteurs jouent un rôle dans l'augmentation (p. ex. infections transmissibles sexuellement) ou la diminution (p. ex. circoncision dans la transmission de la femme à l'homme) du risque de transmission.

Cette analyse des données montre que nous enrichissons et perfectionnons nos connaissances sur le risque de transmission du VIH, de même que sur les cofacteurs comportementaux et biologiques qui influent sur le risque.

1.0 INTRODUCTION

Le présent rapport technique analyse la documentation sur le risque de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Il a comme objectif d'aider les autorités en matière de santé et les organisations communautaires à élaborer des politiques, des programmes et des lignes directrices visant la réduction de la transmission du VIH. Ce document ne formule aucune recommandation, mais présente plutôt un sommaire des données scientifiques qui peut servir de référence pour la mise en place de ressources à l'intention des professionnels de la santé publique pour l'analyse des risques et le counseling.

Il est essentiel de comprendre les déterminants biologiques de la transmission du VIH pour :

- faire des prévisions sur la propagation potentielle de l'infection à VIH au sein d'une population;
- diriger des stratégies de prévention ciblées pertinentes;
- évaluer le risque d'infection d'une personne ayant été exposée au virus.

1.1 PORTÉE

Ce rapport technique présente un sommaire des données scientifiques sur le risque de transmission du VIH, y compris les principaux cofacteurs qui influent sur ce risque.

Ce document porte sur la transmission sexuelle, la transmission associée à l'utilisation de drogues injectables et d'autres drogues, de même que la transmission de la mère à l'enfant (aussi appelée « transmission verticale ») au Canada. Au Canada, la plupart des nouvelles infections sont liées au risque de transmission associé aux relations sexuelles et à l'utilisation de drogues (1). Même si, au cours des dix dernières années, les cas de transmission de la mère à l'enfant ont considérablement diminué, des infections à VIH continuent d'être enregistrées (2, 3). La transmission verticale est souvent causée par des soins prénataux inadéquats, le défaut de diagnostiquer à temps le VIH chez la mère ou la non-observance du traitement (2). Ce mode de transmission est donc toujours important.

Bien que les déterminants psychologiques, économiques et sociaux jouent un rôle important dans la transmission du VIH, la description complète de ces déterminants

dépasse la portée de ce rapport. Pour obtenir de plus amples renseignements sur ces déterminants de la santé et leurs répercussions sur les populations les plus à risque de contracter le VIH au Canada, consulter les Rapports d'étape sur le VIH/sida et les populations distinctes de l'Agence de la santé publique du Canada¹. Les interventions et les mesures préventives visant à prévenir ou à réduire le risque de transmission dépassent également la portée de ce document. L'Agence de la santé publique du Canada élabore toutefois un guide sur le dépistage et le test du VIH à titre d'initiative complémentaire connexe. Ces nouvelles lignes directrices recommandent des approches visant à réduire le nombre de personnes vivant avec le VIH qui ignorent leur état sérologique, permettant ainsi d'améliorer les résultats de santé et de réduire la retransmission du virus.

Cette analyse porte principalement sur le VIH-1, soit le type prédominant au Canada et dans le monde. On trouve essentiellement le VIH-2 en Afrique de l'Ouest. Des cas de VIH-2 ont été diagnostiqués au Canada, mais ils sont rares (4, 5).

1.2 MÉTHODOLOGIE

Une recherche de la documentation publiée en anglais et en français entre janvier 2001 et mai 2012 a été réalisée dans les bases de données Scopus, Embase et CINAHL. Cette recherche était axée sur les analyses systématiques, dont des méta-analyses et des revues narratives. Lorsqu'aucune analyse n'existait, des études de recherche primaire ont été incluses. Des études de recherche primaire clés et des publications souvent citées n'ayant pas été publiées au cours de cette période de dix ans ont également été incluses.

On a utilisé les termes de recherche suivants : (VIH ou « virus de l'immunodéficience humaine ») et (transmission ET [probabilité OU taux OU risque]) OU (par ET contact) OU (par ET relation) OU infectivité OU infectiosité OU transmissibilité, ainsi que des termes clés propres à chaque thème abordé dans le cadre de cette analyse.

¹ www.phac-aspc.gc.ca/aids-sida/publication/ps-pd/index-fra.php

1.3 STRUCTURE DU DOCUMENT

Ce document est divisé en trois sections qui abordent trois méthodes de transmission du VIH : transmission sexuelle, transmission associée à l'utilisation de drogues et transmission de la mère à l'enfant. Chaque section résume le risque du type de transmission abordé et les cofacteurs qui influent sur le risque.

2.0 TRANSMISSION PAR VOIE SEXUELLE

2.1 CONTEXTE

Dans la plupart des pays, la transmission sexuelle est à l'origine de l'épidémie de VIH (6); au Canada, il s'agit également de la principale voie de transmission. En 2008, on estime que 44 % des nouvelles infections à VIH concernaient des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et que 36 % des personnes ont été infectées par contact hétérosexuel (ce qui représente les deux catégories : hétérosexuels d'une région endémique (16 %) et hétérosexuels d'une région non endémique (20 %) (1). Ces estimations étaient approximativement identiques à celles de 2005 (1).

Cette section fournit des estimations du risque par relation sexuelle. Elle examine également les principaux cofacteurs biologiques et comportementaux qui influent sur le risque de transmission sexuelle du VIH. De plus, cette section indique si les cofacteurs influent sur l'infectiosité ou la susceptibilité des personnes, l'effet relatif de ces cofacteurs sur les hommes et les femmes et l'ampleur de leur incidence chez les différentes populations (c.-à-d. couples hétérosexuels par rapport aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes).

2.2 RISQUE DE TRANSMISSION DU VIH PAR RELATION SEXUELLE

Les estimations du risque de transmission du VIH par relation sexuelle varient grandement. Cette variation peut s'expliquer par les différences dans la prévalence des cofacteurs comportementaux et biologiques au sein des populations étudiées (7, 8). Il est également difficile de produire des mesures du risque précises, car les participants aux études se livrent à divers actes sexuels (9) et le moment de la séroconversion d'une personne ainsi que la transmission subséquente à un partenaire, le nombre de relations sexuelles et les cofacteurs de risque possible de transmission du VIH sont souvent des variables inconnues (7).

Même si la quantification du risque par relation sexuelle est difficile, toutes les études signalent systématiquement que le risque associé aux relations sexuelles anales est plus élevé que celui des relations sexuelles vaginales, lesquelles sont associées à un risque plus élevé que celui des relations sexuelles orales. De plus, toutes les études signalent qu'il existe un risque accru associé aux relations sexuelles réceptives (vaginales et anales) comparativement aux relations sexuelles insertives (9, 10).

Les estimations du risque de transmission sexuelle sont habituellement mentionnées sous forme de probabilité de transmission par relation sexuelle (risque par contact sexuel) ou de probabilité de transmission par partenaire (risque dans le cas de nombreuses relations sexuelles avec un partenaire) (11). Pour assurer l'uniformité de ce rapport, les sections ci-dessous décrivent les estimations de transmission par relation sexuelle et non par partenaire. De plus, les estimations indiquent le risque de contracter le VIH d'un partenaire séropositif lors de relations sexuelles non protégées, lors de relations sexuelles où l'utilisation du condom est rare ou elles sont tirées d'études dont les données étaient ajustées selon l'utilisation du condom. Il convient de noter que la plupart des estimations de transmission sont fondées sur des études qui ont été réalisées avant l'apparition du traitement antirétroviral hautement actif (8, 9, 12). Par conséquent, à moins d'indication contraire, les estimations présentées indiquent le risque associé à la charge virale moyenne des personnes ayant contracté une infection à VIH chronique non traitée (13).

2.2.1 RELATIONS SEXUELLES ANALES

Un rapport sexuel anal est associé à un risque plus élevé de transmission du VIH tant pour les partenaires réceptifs que pour les partenaires insertifs, comparativement aux relations sexuelles vaginales, car la muqueuse rectale est différente de la muqueuse vaginale. La muqueuse rectale a une plus forte densité de nodules lymphoïdes (c.-à-d. cellules cibles du VIH), de sorte qu'elle est plus sensible aux abrasions que la muqueuse vaginale (14, 15). On a estimé que le risque de transmission au partenaire réceptif à la suite d'un rapport sexuel anal réceptif était de 5 à 18 fois plus élevé que le risque associé à des relations sexuelles vaginales réceptives (9, 16).

Selon les résultats des études de cohortes et des méta-analyses, on estime que le risque de transmission par rapport sexuel associé aux relations sexuelles anales réceptives se situe entre 0,5 et 3,38 % (voir le tableau 1) (7, 10, 11, 13, 17, 18), plusieurs estimations se situant au milieu, à savoir de 1,4 à 1,69 % (10, 11, 17). La plupart de ces estimations sont basées sur des études menées auprès d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. Toutefois, le risque associé aux relations sexuelles anales paraît semblable dans les populations hétérosexuelles. Selon une méta-analyse de quatre études d'observation (deux sur des couples d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et deux sur des couples hétérosexuels), il n'y a aucune différence entre les couples d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et les couples hétérosexuels en ce qui concerne le risque de transmission du VIH associé aux relations sexuelles anales (10).

Les estimations du risque pour les relations sexuelles anales insertives variaient entre 0,06 et 0,16 %, ce qui est inférieur à celles pour les relations sexuelles anales réceptives. D'après un examen systématique de six études, on estime que le risque de transmission associé aux relations sexuelles anales insertives est de 0,07 % par relation sexuelle (13). Deux études d'observation présentaient également des données sur les relations sexuelles anales insertives (18). La première étude indiquait une estimation du risque par relation sexuelle anale insertive non protégée de 0,06 %, ce qui peut être sous-estimé, car cette estimation est fondée sur des partenaires masculins séropositifs ou ignorants de leur

séro-prévalence (18). Dans la deuxième étude, la probabilité de transmission du VIH par relation sexuelle a été estimée à 0,16 % (17).

Les estimations moyennes du risque de transmission par relation sexuelle anale peuvent induire en erreur en raison de l'hétérogénéité considérable en matière d'infectiosité. Cette hétérogénéité varie selon la présence de cofacteurs. Pour certains, le risque par relation sexuelle est nettement plus élevé que ce qu'indique une mesure moyenne. On a observé dans une cohorte de plus de 2 000 hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes 60 séroconversions, dont 9 ont eu lieu après seulement une ou deux relations sexuelles anales réceptives non protégées (18).

La plupart des études sur la transmissibilité du VIH par relations sexuelles anales ont été menées avant l'apparition du traitement antirétroviral hautement actif. On sait donc peu de choses concernant l'incidence du traitement antirétroviral hautement actif sur le risque de transmission par relations sexuelles anales. L'analyse récente d'une cohorte d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes en Australie, au sein de laquelle environ 70 % des personnes ayant reçu un diagnostic de VIH recevaient le traitement antirétroviral hautement actif, a montré que le risque par rapport sexuel associé aux relations sexuelles anales réceptives non protégées était de 1,43 % avec éjaculation et de 0,65 % avec retrait. Le risque par rapport sexuel associé aux relations sexuelles anales insertives non protégées était de 0,16 % (17).

TABLEAU 1. Estimations du risque de transmission par rapport sexuel associé aux relations sexuelles anales

ÉTUDE	TYPE D'ÉTUDE	POPULATION	TYPE DE RELATIONS SEXUELLES ANALES	PROBABILITÉ DE TRANSMISSION % (IC À 95 %)
Powers <i>et al.</i> , 2008 (7)	Méta-analyse (15 études)	Hétérosexuels	Réceptives	3,38 (1,85 à 4,91)
Boily <i>et al.</i> , 2009 (11)	Méta-analyse (25 études)	Hétérosexuels	Réceptives	1,69 (0,32 à 8,91)
Baggaley <i>et al.</i> , 2010 (10)	Méta-analyse (16 études)	Hétérosexuels et hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes	Réceptives	1,4 (0,2 à 2,5)
Jin <i>et al.</i> , 2010 (17)	Étude de cohorte (n = 1 427)	Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes	Réceptives (avec éjaculation)	1,43 (0,48 à 2,85)
			Réceptives (avec retrait)	0,65 (0,15 à 1,53)
Vittinghoff <i>et al.</i> , 1999 (18)	Étude de cohorte (n = 2 189)	Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes	Réceptives	0,82 (0,24 à 2,76)
Fox <i>et al.</i> , 2011 (13)	Méta-analyse (9 études)	Hétérosexuels et hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes	Réceptives	0,5 ^a
Jin <i>et al.</i> , 2010 (17)	Étude de cohorte (n = 1 427)	Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes	Insertives	0,16 (0,05 à 2,9)
Vittinghoff <i>et al.</i> , 1999 (18)	Étude de cohorte (n = 2 189)	Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes	Insertives ^b	0,06 (0,02 à 0,19)
Fox <i>et al.</i> , 2011 (13)	Examen systématique (6 études)	Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes	Insertives	0,07 ^a

Abréviations : IC, intervalle de confiance; VIH, virus de l'immunodéficience humaine.

^a IC à 95 % non indiqué.

^b Relations sexuelles anales insertives non protégées avec un partenaire séropositif ou ne connaissant pas leur séroprévalence.

2.2.2 RELATIONS SEXUELLES VAGINALES

On estime que le risque de transmission du VIH associé aux relations sexuelles vaginales réceptives (c.-à-d. risque pour la partenaire de sexe féminin) se situe entre 0,08 et 0,19 % (11, 13, 19). On a évalué que le risque était légèrement inférieur, entre 0,05 et 0,1 %, pour les relations sexuelles vaginales insertives (c.-à-d. risque pour le partenaire de sexe masculin) (13, 19) (voir le tableau 2).

Plusieurs études ont examiné le risque de transmission sexuelle dans les populations hétérosexuelles, sans préciser la nature des relations sexuelles (à savoir, vaginales ou anales). Il est toutefois probable que la majorité des relations sexuelles étaient de type pénis-vagin (19). Selon deux méta-analyses et une analyse récente d'une étude de cohorte importante, le risque de transmission sexuelle chez les hétérosexuels était de un à deux cas par 1 000 relations sexuelles (ou environ 0,1 %) (7, 11, 19). Cependant, comme c'est le cas des

TABLEAU 2. Estimations du risque de transmission par rapport sexuel associé aux relations sexuelles vaginales

ÉTUDE	TYPE D'ÉTUDE	DESCRIPTION DE L'EXPOSITION	PROBABILITÉ DE TRANSMISSION % (IC À 95 %)
Hughes <i>et al.</i> , 2012 (19)	Analyse secondaire des données d'un essai clinique randomisé (n = 3 297 couples hétérosexuels)	Vaginale réceptive	0,19 (0,10 à 0,37)
Fox <i>et al.</i> , 2011 (13)	Examen systématique (13 études)	Vaginale réceptive	0,1 ^a
Boily <i>et al.</i> , 2009 (11)	Méta-analyse (5 études)	Relation sexuelle vaginale réceptive	0,08 (0,05 à 0,11)
Hughes <i>et al.</i> , 2012 (19)	Analyse secondaire des données d'un essai clinique randomisé (n = 3 297 couples hétérosexuels)	Vaginale insertive	0,1 (0,06 à 0,17)
Fox <i>et al.</i> , 2011 (13)	Examen systématique (12 études)	Vaginale insertive	0,05 ^a
Boily <i>et al.</i> , 2009 (11)	Méta-analyse (43 études)	Par acte coïtal ^b	0,18 (0,11 à 0,30)
Gray <i>et al.</i> , 2001 (21)	Analyse secondaire des données d'un essai clinique randomisé (n = 174 couples hétérosexuels)	Par acte coïtal ^b	0,11 (0,08 à 0,15)
Powers <i>et al.</i> , 2008 (7)	Méta-analyse (5 études)	Relation sexuelle vaginale (risque global)	0,08 (0,05 à 1,17)

Abréviations : IC, intervalle de confiance.

^a IC à 95 % non indiqué.

^b Type de relation sexuelle non précisé.

estimations du risque pour les relations sexuelles anales, les estimations du risque moyennes doivent être interprétées avec prudence en raison de l'hétérogénéité considérable en matière de : a) infectiosité des personnes séropositives; b) susceptibilité des partenaires (7, 11, 19, 20).

Des taux supérieurs ont été signalés pour la transmission sexuelle des hommes aux femmes, comparativement à la transmission des femmes aux hommes. Cela pourrait s'expliquer par des mécanismes biologiques, comme la plus grande surface anatomique, ou le nombre plus élevé de types de cellules vulnérables dans le vagin comparativement au pénis (8). Toutefois, à l'heure actuelle, on ne sait pas si les femmes courent un risque plus élevé que les hommes chez les couples sérodiscordants (8). Cette association peut varier selon le contexte : dans les pays à revenu élevé, on a évalué la transmission des femmes aux hommes à environ la moitié

de la transmission des hommes aux femmes, alors que dans les pays à faible revenu, on a évalué que les transmissions des femmes aux hommes et des hommes aux femmes étaient semblables (11). Ces constatations étaient les mêmes dans une analyse récente d'une vaste étude prospective menée auprès de plus de 3 000 couples africains sérodiscordants, soit aucune différence entre les taux de transmission des hommes aux femmes et des femmes aux hommes par relation sexuelle, après ajustement selon les cofacteurs, dont la charge virale (19). Ces résultats laissent croire que les différences entre l'infectiosité des hommes aux femmes et des femmes aux hommes peuvent varier considérablement dans divers contextes selon les différences dans la prévalence des principaux cofacteurs, comme la charge virale, les infections transmissibles sexuellement concomitantes et l'utilisation du condom (19).

2.2.3 RELATIONS SEXUELLES ORALES

Le risque de transmission du VIH lors de relations sexuelles orales a été difficile à quantifier, en raison, notamment, du fait que de nombreuses personnes ne se limitent pas à cette pratique à l'exclusion des autres types de relations sexuelles. Toutefois, il est clair que le risque de transmission lors des relations sexuelles orales (qu'elles soient de type pénis-bouche ou vagin-bouche) est nettement inférieur à celui des relations sexuelles anales ou vaginales (voir le tableau 3). La cavité buccale comporte une épaisse couche épithéliale, un petit nombre de cellules cibles CD4+ et des anticorps antiviraux, ce qui la rend relativement résistante à la transmission du VIH (22). Dans une méta-analyse de dix études, seules quatre ont montré une estimation du risque non nulle à la suite de relations sexuelles orales non protégées (23). S'il n'a pas été possible de produire une estimation moyenne du risque en raison de la petite taille des échantillons, leur analyse laisse envisager une probabilité de transmission faible, mais non nulle (23).

Si des mesures précises du risque ont été difficiles à établir, il est vraisemblable que l'éjaculation et la présence d'ulcérations buccales, d'inflammation oropharyngée ou d'infections transmissibles sexuellement augmentent le risque de transmission du VIH au partenaire réceptif pendant les relations sexuelles orales (22-24). Les résultats d'une série de cas concernant des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes dont on soupçonnait que l'infection à VIH s'était produite au cours de relations sexuelles orales laissent à penser que les hommes ayant des perçages génitaux courent un risque accru de contracter le VIH lorsqu'ils ont des relations sexuelles orales insertives (25).

Même si l'on suppose un faible risque de transmission du VIH lors des relations sexuelles orales, on s'inquiète que ce type de relations sexuelles puisse contribuer à la transmission du VIH si les relations sexuelles orales non protégées sont très fréquentes parallèlement à des pratiques à risque plus élevées, qui sont plus susceptibles d'être protégées (23, 24). Les relations sexuelles orales non protégées ont été désignées comme une importante voie de transmission dans la résurgence récente des cas de syphilis chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes dans des pays développés (26-28).

TABLEAU 3. Estimations du risque de transmission par rapport sexuel associé aux relations sexuelles orales non protégées

ÉTUDE	TYPE D'ÉTUDE	DESCRIPTION DE L'EXPOSITION	PROBABILITÉ DE TRANSMISSION % (IC À 95 %)
Baggaley <i>et al.</i> , 2008 (23)	Méta-analyse (10 études)	Toutes les relations sexuelles orales (relations sexuelles de types pénis-bouche et vagin-bouche insertives et réceptives)	Aucune estimation produite en raison du manque de données
Del Romero <i>et al.</i> , 2002 (29)	Étude de cohorte sur des couples hétérosexuels sérodiscordants pour le VIH (n = 135 couples)	Toutes les relations sexuelles orales	0,00 (0,00 à 0,02) ^a
Vittinghoff <i>et al.</i> , 1999 (18)	Étude de cohorte chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (n = 2 189)	Relations sexuelles orales réceptives non protégées avec éjaculation	0,04 (0,01 à 0,17)
Raiteri <i>et al.</i> , 1996 (30)	Étude de cohorte sur des couples de femmes sérodiscordants (n = 28)	Toutes les relations sexuelles orales	0,00 (0,00 à 0,45)

Abréviations : IC, intervalle de confiance; VIH, virus de l'immunodéficience humaine.

^a D'après les estimations calculées dans Baggaley *et al.*, 2008 (23).

2.3 AUTRES COFACTEURS COMPORTEMENTAUX

Outre la nature des relations sexuelles, il a été montré que plusieurs autres cofacteurs comportementaux, tels que le type de partenaire sexuel (p. ex. régulier ou occasionnel) et la simultanéité des partenaires sexuels, pourraient jouer un rôle dans la transmission du VIH. On ignore toutefois la contribution relative de ces cofacteurs. Par exemple, aux États-Unis, on estime que les partenaires réguliers représentent jusqu'à 68 % des transmissions de VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, en raison d'une exposition accrue et d'une utilisation moindre du condom (12, 31, 32), tandis qu'à Amsterdam, la transmission du VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes était surtout attribuable aux relations sexuelles anales réceptives non protégées avec des partenaires occasionnels (33).

Il a également été proposé que la simultanéité des partenaires sexuels (partenaires multiples, qui se recourent) contribuerait considérablement à la transmission du VIH, plus particulièrement dans le contexte africain (12, 34). Toutefois, bon nombre des données à cet égard sont fondées sur des études modélisées, et le peu de données empiriques ont été obtenues dans le cadre de questionnaires insuffisants ou d'études conçues de façon inadéquate. Le manque de données de bonne qualité a mené à la remise en question de l'importance du rôle de la simultanéité des partenaires sexuels dans la transmission accrue du VIH (34).

Les activités qui causent des lésions des muqueuses génitales ou anorectales entraînent un risque accru de transmission du VIH (35, 36). Par exemple, tel qu'il a été mentionné précédemment, les perçages génitaux sont associés à la transmission du VIH lors de relations sexuelles orales (25). Dans le cadre d'une étude chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, on a établi une forte corrélation entre les activités qui peuvent causer une lésion des muqueuses anorectales (c.-à-d. douche rectale, insertion d'objets dans l'anus [réceptive], pénétration anale du poing [réceptive]) et la séropositivité pour le VIH (37).

Les agressions sexuelles sont également associées à un risque accru de transmission en raison de la plus forte probabilité de lésion cutanée dans le cas d'une agression violente que de relations sexuelles consensuelles (38).

D'après une analyse de modélisation mathématique d'un contexte conflictueux, le risque d'infection à VIH pour une personne ayant vécu un viol se multiplie par un facteur de 2,4 à 27,1, en raison des effets cumulatifs potentiels de lésions génitales, de pénétration par de multiples agresseurs et de la probabilité accrue que les agresseurs soient infectés par le VIH (39).

2.4 COFACTEURS BIOLOGIQUES

Comme il a été mentionné précédemment, les estimations du risque de transmission du VIH à la suite d'une exposition sexuelle varient énormément (7, 8, 11), ce qui s'explique sans doute en partie par les différences dans la prévalence des cofacteurs biologiques, tels que la co-infection avec d'autres infections transmissibles sexuellement, la charge virale et le stade de la maladie ainsi que la circoncision chez les populations à l'étude (11). Les répercussions de ces cofacteurs biologiques sont décrites ci-dessous.

2.4.1 INFECTIONS TRANSMISSIBLES SEXUELLEMENT

Il existe un important corpus de données scientifiques qui laisse entendre que les infections transmissibles sexuellement jouent un rôle dans l'augmentation de l'infectiosité chez les personnes séropositives pour le VIH et de la susceptibilité chez les personnes séronégatives pour le VIH. Cependant, la relation entre les infections transmissibles sexuellement et le VIH est complexe, et les données sont parfois contradictoires ou difficiles à interpréter à cause des facteurs de confusion. Les sections qui suivent traitent des effets des infections transmissibles sexuellement sur la transmission du VIH et de certaines difficultés liées à l'établissement de la corrélation entre ces deux éléments.

2.4.1.1 EFFETS DES INFECTIONS TRANSMISSIBLES SEXUELLEMENT SUR LA SUSCEPTIBILITÉ AU VIH

Des études d'observation ont montré que les infections transmissibles sexuellement étaient associées à une susceptibilité accrue au VIH (40). Bon nombre de ces études présentent toutefois des limites importantes quant à leur méthode. Par exemple, dans plusieurs cas, la conception de l'étude ne permet pas de déterminer la relation de cause à effet (40). De plus, comme des

méthodes rétrospectives ont été utilisées, il se peut que la mesure de l'exposition (p. ex. présence d'une infection transmissible sexuellement) ne soit pas exacte, y compris l'autodéclaration des infections transmissibles sexuellement. Le comportement sexuel en soi est un facteur de confusion, car le VIH et les infections transmissibles sexuellement sont transmis sexuellement et sont associés aux mêmes comportements, de sorte qu'il est difficile de tenir compte de cette variable dans les études d'observation (41). Les conceptions d'étude qui ne permettent pas d'établir le moment relatif de la transmission ou qui mesurent des facteurs de confusion vagues plutôt que précis ont donné des estimations du risque plus élevées (42).

Plusieurs méta-analyses et examens systématiques ont tenté de combler ces lacunes : ils ne portaient que sur les études dans le cadre desquelles on pouvait établir la relation temporelle, on utilisait des méthodes objectives de dépistage des infections transmissibles sexuellement et on tenait compte des facteurs de confusion possibles (p. ex. comportement sexuel). Ces analyses ont montré que la présence d'infections transmissibles sexuellement augmentait la susceptibilité au VIH d'un facteur de 2 à 4. Cet effet a été observé chez les hommes et les femmes, particulièrement dans les cas de virus de l'herpès simplex de type 2, de syphilis, de gonorrhée, de chlamydia, de trichomonas et d'une exposition classée comme « toute infection transmissible sexuellement », « ulcérations génitales » et « infections transmissibles sexuellement non ulcéreuses » (41-46). Toutefois, dans six études menées auprès de femmes présentant un risque élevé, le virus de l'herpès simplex de type 2 n'avait pas augmenté la susceptibilité, et dans un examen de trois études, les infections transmissibles sexuellement n'avaient pas augmenté la susceptibilité chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (43, 47).

Des études d'observation plus récentes ont également montré que la présence du virus du papillome humain était associée à l'acquisition du VIH chez les femmes, les hommes hétérosexuels et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (45, 46, 48, 49).

Plusieurs mécanismes biologiques ont été mis de l'avant pour expliquer comment les infections transmissibles sexuellement peuvent accroître la susceptibilité au VIH (50, 51). Les ulcérations génitales et les infections

transmissibles sexuellement non ulcéreuses augmentent le nombre et l'activité des cellules sensibles au VIH dans les voies génitales (50). De plus, les ulcérations génitales et les infections transmissibles sexuellement non ulcéreuses entraînent la dégradation de la barrière muqueuse, ce qui peut exposer les cellules sous-épithéliales sensibles au VIH à des liquides ou à du sang infectés (50, 52, 53).

2.4.1.2 EFFETS DES INFECTIONS TRANSMISSIBLES SEXUELLEMENT SUR L'INFECTIOSITÉ DU VIH

Peu d'études d'observation ont examiné l'effet des infections transmissibles sexuellement sur l'infectiosité du VIH (50). Un examen systématique a relevé seulement deux études portant sur l'incidence des infections transmissibles sexuellement sur l'infectiosité du VIH. Ces études indiquent que les ulcérations génitales et la syphilis augmentent de façon importante le risque de transmission du VIH (de 2 à 3 fois) (41).

La majorité des données sur les infections transmissibles sexuellement et le risque infectieux augmenté proviennent de méthodes indirectes, comme des études cliniques portant sur les mécanismes biologiques possibles qui sous-tendent le lien entre les infections transmissibles sexuellement et le VIH. Ces études ont permis d'observer un éventail de syndromes et d'infections transmissibles sexuellement associé à une augmentation de l'élimination du VIH dans les sécrétions génitales des hommes et des femmes. Selon une méta-analyse de 39 études, l'urétrite, la cervicite, les ulcérations génitales, la gonorrhée et la chlamydia augmentent toutes de 2 à 3 fois l'élimination du VIH (54). On a laissé entendre que, comme les ulcérations génitales saignent souvent pendant les relations sexuelles, la présence de celles-ci comparativement aux infections transmissibles sexuellement non ulcéreuses pouvait augmenter tout particulièrement l'infectiosité (53). De plus, l'élimination directe peut avoir lieu à partir des ulcérations génitales (le VIH a été prélevé à même d'ulcérations génitales chez les hommes et les femmes (50, 53). Un examen du rôle du virus de l'herpès simplex de type 2 sur la charge virale a permis de constater que l'infection chronique au virus de l'herpès simplex de type 2 était associée à une augmentation importante de la charge virale du VIH dans le plasma (55).

2.4.1.3 ESSAIS SUR L'INTERVENTION LIÉE AU TRAITEMENT DES INFECTIONS TRANSMISSIBLES SEXUELLEMENT

Tel qu'il a été mentionné précédemment, les études d'observation ont montré systématiquement que les infections transmissibles sexuellement augmentent le risque de transmissions du VIH. Cependant, les résultats d'essais cliniques randomisés portant sur l'effet du traitement des infections transmissibles sexuellement sur le risque de transmission du VIH étaient équivoques. Neuf essais ont été publiés jusqu'à maintenant : six ont évalué les effets du traitement des infections transmissibles sexuellement guérissables et trois, les effets du traitement suppressif de l'herpès (56).

L'essai Mwanza est le seul essai à avoir constaté un effet important du traitement des infections transmissibles sexuellement sur l'incidence du VIH, soit une réduction de 40 % de l'incidence du VIH grâce à des services améliorés de traitement des infections transmissibles sexuellement fournis par des bureaux de santé du gouvernement (57). Il a été avancé, dans plusieurs articles, que cette réduction pouvait être liée au type d'épidémie sévissant dans la collectivité (52, 55, 56). L'essai Mwanza a été réalisé dans le contexte d'une épidémie concentrée, alors que les autres essais ont été menés dans un contexte d'épidémies généralisées. Dans des épidémies généralisées plus matures, la probabilité de transmission du VIH est relativement élevée, même chez les personnes qui ne font pas partie des groupes à risque élevé d'infections transmissibles sexuellement (56, 58). Dans de tels contextes, les infections transmissibles sexuellement

traitables constituent un cofacteur moins important de transmission du VIH. L'observance sous-optimale du traitement suppressif du virus de l'herpès simplex et l'impossibilité de détecter les différences peuvent être à l'origine de l'incapacité des essais sur le traitement de l'herpès génital à montrer un effet important sur l'incidence du VIH (40, 56).

2.4.2 CHARGE VIRALE

Le plus puissant facteur prédictif de la transmission sexuelle du VIH est la charge virale plasmatique (59, 60). Des études ont permis d'observer une relation dose-effet au cours de laquelle chaque augmentation de la charge virale plasmatique par un facteur de 10 était associée à un accroissement du risque relatif de transmission de 2,5 à 2,9 par contact sexuel (19, 61) (voir le tableau 4 pour l'estimation du risque de transmission par charge virale). D'après un examen de 11 cohortes de couples hétérosexuels, qui comptaient une personne qui ne suivait pas de traitement mais qui présentait une charge virale inférieure à 400 copies/mL, le taux de transmission était de 0,16 par 100 années-personnes (62). Chez les couples comptant une personne qui suivait un traitement antirétroviral hautement actif et dont la charge virale plasmatique était inférieure à 400 copies/ml, aucune transmission du VIH n'a eu lieu (62). La différence entre les groupes traités et non traités en ce qui a trait au risque de transmission peut être attribuable aux effets positifs des soins reçus (p. ex. bénéficiant de counseling sur les comportements à risque) ou à la charge virale plus faible dans la même plage que ceux suivant un traitement.

TABLEAU 4. Estimation du risque de transmission par relation sexuelle et charge virale (sans égard au traitement)^a

TYPE DE RELATIONS SEXUELLES	RISQUE DE TRANSMISSION PAR CHARGE VIRALE EN COPIES/ML % RISQUE PAR RELATION SEXUELLE					
	10	40	400	1 000	10 000	50 000
Vaginales insertives	0,001	0,002	0,007	0,010	0,029	0,062
Vaginales réceptives	0,002	0,005	0,013	0,020	0,059	0,124
Anales insertives	0,002	0,005	0,013	0,020	0,059	0,124
Anales réceptives	0,036	0,069	0,199	0,304	0,881	1,854

Abréviations : VIH, virus de l'immunodéficience humaine.

^a Estimations calculées à l'aide des méthodes utilisées par Wilson et al., 2008 (63). Ces méthodes sont fondées sur l'hypothèse selon laquelle chaque augmentation de \log_{10} de l'ARN de VIH-1 plasmatique augmente le risque de transmission par relation sexuelle par un facteur de 2,9 (19) pour tous les types de rapports sexuels. Fondé sur l'hypothèse selon laquelle le risque de transmission par relation sexuelle en absence de traitement est de 0,05 % pour les relations sexuelles vaginales insertives; de 0,1 % pour les relations sexuelles vaginales réceptives, selon Wilson et al. (2008) (63); de 1,5 % pour les relations sexuelles anales réceptives (10, 11, 17); de 0,1 % pour les relations sexuelles anales insertives (13, 17, 18).

Dans la méta-analyse de 11 cohortes, les auteurs ont indiqué que, même s'ils n'avaient observé aucune transmission chez les personnes suivant le traitement antirétroviral hautement actif qui avaient une charge virale indétectable durant le traitement, les données confirmaient une nouvelle infection par 79 années-personnes de suivi (62). De même, un modèle mathématique montre que le risque par relation sexuelle chez une personne ayant une charge virale de 10 copies/mL était minime (p. ex. probabilité cumulative de 0,004 % par année pour la transmission sexuelle des hommes aux femmes) (63). Toutefois, sur une période de 10 ans, on a prévu environ 425 séroconversions pour la transmission des hommes aux femmes au sein de 10 000 couples hétérosexuels sérodiscordants. Pour 10 000 couples d'hommes, sur une période de 10 ans, on a prévu environ 3 524 séroconversions en raison du risque élevé de transmission associé aux relations sexuelles anales (63).

Le traitement antirétroviral hautement actif réduit le risque de transmission en faisant baisser la charge virale de la personne. Cependant, pour obtenir la suppression virale, un niveau élevé d'observance est nécessaire (64, 65). Bien que le niveau minimal d'observance pour obtenir la suppression virale n'ait pas encore été clairement établi, l'observance est souvent définie comme étant un niveau > 90 % ou ≥ 95 %. Une méta-analyse de 25 études nord-américaines a montré que seulement 59 % des personnes traitées observaient le traitement (59 % ont signalé un niveau d'observance ≥ 90 % du traitement antirétroviral hautement actif prescrit) (66).

On sait peu de choses sur la relation entre la charge virale du VIH et le taux de transmission au cours de relations sexuelles anales (10, 16, 62, 67). Les estimations récentes du risque de transmission par contact lors de relations sexuelles anales après l'apparition du traitement antirétroviral hautement actif sont similaires à celles d'avant l'apparition du traitement (17). Cette similarité peut s'expliquer par les différentes méthodes mathématiques et d'échantillonnage utilisées. Ces résultats peuvent aussi laisser entendre que la transmission du VIH par relations sexuelles anales n'est pas aussi liée à la charge virale que le serait la transmission par relations sexuelles vaginales (17).

Il est aussi probable que la charge virale plasmatique soit utilisée comme mesure indirecte de la concentration du VIH dans les sécrétions génitales (68, 69). La concentration

du VIH dans les sécrétions génitales joue un rôle important dans la transmission sexuelle (70, 71). Bien qu'il existe une corrélation étroite entre les concentrations de VIH dans le plasma et dans les sécrétions génitales, cette corrélation dépend de différents facteurs. Des études ont montré une élimination du VIH dans les voies génitales de 20 à 30 % chez les hommes et les femmes sans charge virale plasmatique détectable (8, 72, 73). On a constaté que les infections transmissibles sexuellement concomitantes augmentent l'élimination du VIH dans les voies génitales, alors que le traitement antirétroviral hautement actif inhibe la réplication virale (70-72). Il convient de noter que la pénétration du traitement antirétroviral hautement actif dans les compartiments des voies génitales varie selon la classe du traitement (70-72), et que la non-observance du traitement est associée à une élimination persistante dans les voies génitales (71).

2.4.2.1 STADE DE LA MALADIE

Les infections aux stades primaire (précoce) et tardif sont caractérisées par une charge virale élevée dans le plasma et dans les sécrétions génitales (74, 75). Une infection à VIH primaire se caractérise par un degré de réplication virale élevé, car le système immunitaire n'a pas encore eu le temps de réagir. Cette absence de réponse entraîne une augmentation de la charge virale dans le plasma et les sécrétions génitales (75). Une infection à VIH primaire est également associée à une forte prévalence d'infections transmissibles sexuellement concomitantes, plus particulièrement les ulcérations génitales, et à une méconnaissance de l'état sérologique (12). Par conséquent, les personnes qui sont au stade primaire de l'infection présentent un risque particulièrement élevé de transmission de l'infection à VIH en raison de la charge virale élevée et d'autres facteurs.

Une méta-analyse des cofacteurs de transmission hétérosexuelle a établi que les probabilités de transmission par relation sexuelle étaient de 2,5/1 000 au stade précoce de l'infection et de 1,9/1 000 au stade tardif, comparativement à 1/1 000 pour les partenaires de référence dont l'infection est entre ces stades (7). Une autre méta-analyse a établi que le risque de transmission hétérosexuelle se multipliait par neuf lorsque le partenaire de référence était au stade primaire et par sept lorsqu'il était au stade tardif de l'infection (11). Ces données sont tirées d'études menées auprès de populations hétérosexuelles, mais on ne sait pas avec certitude si

ces résultats peuvent être extrapolés aux populations d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, compte tenu des différences possibles en ce qui concerne les risques associés aux relations sexuelles que ces deux populations pratiquent vraisemblablement (c.-à-d. différences en ce qui a trait aux risques associés aux relations sexuelles anales et vaginales) (8).

D'après des études d'observation, des études phylogéniques et des modèles mathématiques, la proportion estimée de transmissions du VIH attribuables aux personnes atteintes d'une infection à VIH aux stades primaire ou tardive varie grandement, allant de moins de 1 % à plus de 90 % (75, 76). Cet écart découle sans doute des diverses contributions en fonction du stade de l'épidémie et des caractéristiques de la population. L'infection à VIH primaire joue un rôle plus important dans les épidémies et au sein des populations où il y a une forte prévalence de partenaires multiples et de fréquents changements de partenaires (75, 76). Malgré le risque accru de transmission au stade tardif de l'infection, on s'attend à ce que la contribution de l'infection à ce stade aux épidémies de VIH soit limitée, car les personnes atteintes de l'infection au stade tardif signalent des relations sexuelles moins fréquentes et moins de partenaires (77).

2.4.3 SOUS-TYPES GÉNÉTIQUES DU VIH-1

Le VIH-1 est classé en trois groupes génétiques : M (majeur), O (*outlier*) et N (nouveau ou non M, non O). À l'échelle mondiale, la plupart des infections sont causées par les virus du groupe M. Il existe neuf sous-types dans le groupe M : A-D, F-H, J et K (78). De plus, il existe des formes recombinantes, dont certaines jouent un rôle important dans les épidémies régionales, comme le sous-type E en Asie du Sud-Est (79).

La répartition des différents sous-types varie à l'échelle de la planète. Le sous-type C du VIH-1 représente 50 % des infections dans le monde et prédomine en Inde, en Éthiopie et en Afrique australe; le sous-type B du VIH-1 est le sous-type dominant en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest et en Océanie; le sous-type A occupe une place dominante en Europe de l'Est, en Asie centrale et en Afrique centrale et de l'Est (79).

Les différents sous-types pourraient avoir des propriétés biologiques distinctes, ce qui pourrait avoir des répercussions sur la capacité de transmission. Le nombre limité

d'études portant sur la relation entre les sous-types du VIH-1 et la transmission sexuelle a produit des résultats contradictoires. D'après une étude menée dans le sud du Brésil visant à comparer les sous-types C et B, il y aurait un risque accru de transmission hétérosexuelle associée au sous-type C (80). En outre, d'après une étude menée en Thaïlande, le sous-type E (comparativement au sous-type B) serait associé à un risque accru de transmission hétérosexuelle (81). Compte tenu des limites de la conception des études et de la difficulté à tenir compte des facteurs de confusion, il est difficile de déterminer si d'autres facteurs ont pu fausser la relation entre le sous-type et la transmission hétérosexuelle (82). De plus, une étude menée en Ouganda, où les sous-types A et D prédominent, n'a montré aucune différence importante en ce qui a trait à la distribution des sous-types chez les nouveaux cas sur une période de suivi de dix ans, ce qui laisse croire qu'aucun des sous-types n'avait d'avantage sélectif par rapport aux autres (83).

2.4.4 CIRCONCISION

De nombreuses données probantes indiquent que la circoncision masculine diminue le risque de transmission sexuelle de la femme à l'homme. La susceptibilité accrue chez les hommes non circoncis peut s'expliquer de différentes façons sur le plan biologique. Pendant les relations sexuelles, le prépuce est rétracté, ce qui expose le prépuce interne, qui compte un plus grand nombre de cellules de Langerhans et d'autres cellules cibles du VIH (84, 85). Le prépuce est aussi sensible aux déchirements et aux abrasions (85). De plus, la circoncision peut avoir un effet protecteur en réduisant le risque d'ulcérations génitales, qui sont associées à un risque accru d'acquisition du VIH (86).

Outre les nombreuses études d'observation qui ont souligné l'effet protecteur de la circoncision (87, 88), les trois études cliniques randomisées qui ont examiné l'effet de la circoncision chez l'homme ont toutes indiqué une réduction du risque d'acquisition du VIH de l'ordre de 50 à 60 % (89-91). Un examen systématique Cochrane de trois essais a répertorié une réduction du risque de 54 % 21 et 24 mois après la circoncision (92). Une autre méta-analyse de ces trois essais et de dix études d'observation de bonne qualité a indiqué une réduction du risque de 58 % (93) (voir le tableau 5).

Seulement une étude clinique randomisée s'est penchée sur l'effet de la circoncision des hommes infectés par le VIH sur la transmission aux femmes. Cet essai a été interrompu pour des raisons de futilité (c.-à-d. on a jugé que la probabilité de conclure que le traitement avait un effet était faible) : après 24 mois, 18 % des femmes du groupe d'intervention et 12 % des femmes du groupe témoin ont contracté le VIH, ce qui correspond à une différence non statistiquement significative pour les taux de transmission. Cet essai a également indiqué une augmentation potentielle à court terme de la transmission du VIH lorsque la personne recommençait à avoir des relations sexuelles avant la guérison complète de la plaie chirurgicale (94). Une méta-analyse sur la circoncision masculine et le risque d'infection des partenaires de sexe féminin par des hommes circoncis séropositifs pour le VIH, qui comprenait l'étude clinique randomisée mentionnée ci-dessus, a répertorié peu de données épidémiologiques à l'appui d'un effet protecteur direct de la circoncision masculine pour les femmes (95). Même si la circoncision masculine ne protège pas nécessairement directement les femmes, des modèles mathématiques laissent croire que les femmes bénéficieraient d'un effet indirect de l'accroissement de la pratique de la circoncision masculine, car la prévalence du VIH chez les partenaires de sexe masculin potentiels diminuerait (96).

De nombreuses études d'observation ont examiné le rôle de la circoncision dans la prévention du VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et ont obtenu des résultats différents. Une méta-analyse de 18 études n'a montré aucun effet protecteur de la circoncision dans l'ensemble. De plus, cette analyse n'a montré aucun effet protecteur important lorsqu'on l'a limitée aux hommes qui avaient principalement des

relations sexuelles anales insertives (97). Toutefois, on a constaté un effet protecteur important associé lorsqu'on a limité l'analyse aux études menées avant l'existence du traitement antirétroviral hautement actif, mais non lorsqu'on l'a limitée aux études menées après l'arrivée du traitement antirétroviral hautement actif. Les auteurs laissent entendre que cette différence peut être liée à l'augmentation des comportements sexuels à risque après l'apparition du traitement, ce qui pourrait avoir diminué l'efficacité relative de la circoncision masculine (97).

Un examen systématique Cochrane sur la circoncision masculine et la prévention du VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes n'a révélé aucun effet statistiquement significatif dans l'ensemble. Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de sept études portant sur des hommes ayant indiqué qu'ils jouaient principalement le rôle du partenaire insertif, l'estimation groupée était significative et on a établi que la circoncision permettait de réduire de 73 % l'acquisition du VIH chez ces hommes (partenaires insertifs) (98). Les auteurs ont toutefois souligné que les données n'étaient pas de bonne qualité et que les 21 études faisant partie de la méta-analyse étaient des études d'observation plutôt que des études expérimentales. Il convient également de prendre note que la circoncision a sans doute une faible incidence au sein de cette population étant donné que la circoncision présente des avantages pour le partenaire insertif et que la plupart des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes sont vraisemblablement infectés à la suite de relations sexuelles anales réceptives plutôt qu'insertives. En outre, seule une minorité des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ont essentiellement des relations sexuelles anales insertives (98).

TABLEAU 5. Résultats des méta-analyses sur l'incidence de la circoncision sur le risque de transmission sexuelle du VIH

ÉTUDE	POPULATION	ÉTUDES INCLUSES DANS LA MÉTA-ANALYSE	ESTIMATION DU RISQUE (IC À 95 %)
Siegfried <i>et al.</i> , 2009 (92)	Hommes hétérosexuels	3 études cliniques randomisées	Ratio du taux d'incidence de 0,46 (0,34 à 0,62) ^a
Byakika-Tusiime <i>et al.</i> , 2008 (93)	Hommes hétérosexuels	13 études (y compris les 3 études cliniques randomisées)	Risque relatif ajusté de 0,42 (0,33 à 0,53)
Weiss <i>et al.</i> , 2009 (95)	Femmes hétérosexuelles	1 étude clinique randomisée et 6 études d'observation	Risque relatif de 0,80 (0,53 à 1,36)
Millett <i>et al.</i> , 2008 (97)	Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes	15 études d'observation	Risque global Risque relatif approché de 0,86 (0,65 à 1,13) Risque pour les personnes qui ont principalement des relations sexuelles anales insertives Risque relatif approché de 0,71 (0,23 à 2,22) Avant le traitement antirétroviral hautement actif Risque relatif approché de 0,47 (0,32 à 0,69) Après le traitement antirétroviral hautement actif Risque relatif approché de 1,00 (0,77 à 1,30)
Wiysonge <i>et al.</i> , 2011 (98)	Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes	21 études d'observation	Risque global Risque relatif approché de 0,86 (0,70 à 1,06) Risque pour les personnes qui ont principalement des relations sexuelles anales insertives Risque relatif approché de 0,27 (0,17 à 0,44)

Abréviations : IC, intervalle de confiance; VIH, virus de l'immunodéficience humaine.

^a Sur une période de 24 mois.

3.0 TRANSMISSION DU VIH CHEZ LES UTILISATEURS DE DROGUES

3.1 CONTEXTE

Les utilisateurs de drogues injectables présentent des taux élevés d'infection à VIH et à d'autres virus transmissibles par le sang, comme le virus de l'hépatite C, principalement en raison des comportements à risque en matière d'injection (99). On compte plus de 13 millions d'utilisateurs de drogues injectables à l'échelle mondiale, et la plupart (environ 80 %) vivent dans des pays à faible revenu et à revenu intermédiaire (3,1 millions en Europe de l'Est et en Asie centrale; 3,3 millions en Asie du Sud et en Asie du Sud-Est; 2,3 millions en Extrême-Orient et dans les pays du Pacifique). Environ 2,5 millions d'utilisateurs de drogues injectables sont séropositifs pour le VIH (99). On estime que le Canada compte entre 125 000 et 145 000 utilisateurs de drogues injectables, et la prévalence du VIH chez cette population varie selon les villes, allant de 1 à 48 % (100, 101).

Selon les estimations canadiennes, le nombre de nouveaux cas d'infection à VIH attribuables aux utilisateurs de drogues injectables aurait légèrement augmenté entre 2005 et 2008 (1); en 2005, 27 % des nouveaux cas étaient attribuables aux utilisateurs de drogues injectables comparativement à 29 % en 2008 (figure 1). Les estimations nationales n'ont pas diminué, principalement en raison de l'augmentation du nombre d'utilisateurs de drogues injectables dans une province. Dans la plupart des autres provinces et territoires, le nombre de cas nouvellement diagnostiqués d'infection à VIH chez les utilisateurs de drogues injectables est stable ou en baisse (1). Cette tendance s'observe également dans d'autres pays développés, y compris les États-Unis et les pays de l'Europe occidentale (1, 102-104).

On ne sait pas exactement quelles sont les raisons de cette évolution du profil épidémiologique. Le risque disproportionné de décès chez les utilisateurs de drogues injectables dans certains milieux pourrait expliquer en partie pourquoi le rôle que jouent les utilisateurs de drogues injectables dans l'épidémie nationale a considérablement diminué. Par exemple,

même si les utilisateurs de drogues injectables représentaient 20,9 % des personnes ayant reçu un diagnostic d'infection à VIH dans la ville de New York en 2007, ils représentaient également 38,1 % de tous les décès chez les personnes ayant reçu un diagnostic de VIH (105). Des études laissent entendre que la mise en œuvre de programmes de prévention, qui a donné lieu à une réduction importante du partage du matériel d'injection, a également contribué à réduire le nombre de nouveaux cas d'infection à VIH chez les utilisateurs de drogues injectables (106-108). Enfin, la diminution du nombre d'infections chez les utilisateurs de drogues injectables pourrait s'expliquer également par un changement des drogues consommées.

Bien que ce ne soit pas le thème principal de la présente analyse, il convient de noter que la transmission du virus de l'hépatite C chez les utilisateurs de drogues injectables constitue un problème de santé publique important. Ce virus est hautement transmissible, et les taux de prévalence tendent à être très élevés au sein de la population des utilisateurs de drogues injectables (109), qui se situent souvent entre 50 et 90 % (110).

3.2 RISQUE DE TRANSMISSION ASSOCIÉ À L'UTILISATION DE DROGUES INJECTABLES

3.2.1 RISQUE PAR INJECTION AVEC UNE AIGUILLE OU UNE SERINGUE CONTAMINÉE

Peu d'études ont estimé le risque de transmission du VIH par injection avec une aiguille ou une seringue contaminée (111). Comme il est difficile de mesurer de façon précise le nombre d'exposition (c.-à-d. nombre de fois qu'une aiguille ou une seringue d'une personne séropositive pour le VIH a été partagée) et les autres facteurs de risque, tels que la charge virale, on a utilisé des modèles mathématiques pour estimer indirectement

TABLEAU 6. Estimations de la probabilité de transmission du VIH par injection avec une aiguille ou une seringue contaminée

ÉTUDE	CONCEPTION DE L'ÉTUDE	TYPE D'EXPOSITION	PROBABILITÉ DE TRANSMISSION %
Kaplan et al., 1992 (112)	Modèle mathématique	Utilisation d'une aiguille ou d'une seringue contaminée	0,67
Hudgens et al., 2001 (113)	Modèle mathématique	Utilisation d'une aiguille ou d'une seringue contaminée	0,84 IC à 95 %, 0,7 à 1,0
Patz et al., 1995 (115)	Examen de la documentation	Lésion percutanée accidentelle	0,3 à 0,4
Lee et al., 2009 (114)	Examen de la documentation	Lésion percutanée accidentelle	0,3
Baggaley et al., 2006 (111)	Méta-analyse (26 articles)	Lésion percutanée accidentelle	0,00 à 2,4
Murray et al., 2003 (117)	Estimation des paramètres aux fins d'utilisation dans le modèle mathématique	Utilisation d'une aiguille ou d'une seringue contaminée	2,0 Plage : 0,3 à 3,3
Bayoumi et al., 2008 (116)	Estimation des paramètres aux fins d'utilisation dans le modèle mathématique	Utilisation d'une aiguille ou d'une seringue contaminée	0,8 Plage : 0,3 à 4,0

Abréviations : IC, intervalle de confiance; VIH, virus de l'immunodéficience humaine.

les probabilités de transmission. D'après ces modèles, la probabilité d'infection par injection avec une aiguille ou une seringue contaminée serait de 0,67 à 0,84 % (112, 113) (voir le tableau 6). Tout comme dans le cas des estimations du risque de transmission sexuelle, ces mesures moyennes peuvent induire en erreur, car elles ne tiennent pas compte de l'hétérogénéité probable du risque de transmission par injection, qui dépend de l'infectiosité de la personne séropositive pour le VIH qui consomme des drogues injectables ainsi que de la susceptibilité de la personne non infectée (113).

Les rapports d'exposition percutanée accidentelle chez les travailleurs de la santé fournissent également des données sur la probabilité de transmission du VIH à partir d'une aiguille ou d'une seringue contaminée. Ces estimations sont plus fiables, car le nombre d'expositions (généralement une par personne) et l'état sérologique du cas de référence sont plus susceptibles d'être connus (111). Des examens documentaires ont indiqué que le risque de transmission à la suite d'une exposition percutanée accidentelle se situait entre 0,3 et 0,4 % par exposition (114, 115). D'après un examen systématique de 26 articles, le risque de transmission varie entre 0,00 % et 2,38 % par exposition par piqûre (111). Toutefois, ces estimations devraient être plus faibles que le risque attendu associé au partage d'une aiguille ou d'une seringue contaminée pour

les drogues injectables, étant donné que le volume de sang est, dans ce cas, sans doute beaucoup plus important que dans le cas d'une blessure par piqûre d'aiguille moyenne (113).

Les concepteurs des modèles mathématiques ont utilisé des estimations ponctuelles du risque de transmission par une aiguille ou une seringue contaminée afin de prévoir les coûts et l'efficacité de certains programmes de prévention destinés aux utilisateurs de drogues injectables. Le tableau 6 présente les valeurs utilisées dans deux de ces modèles (116, 117). L'éventail des valeurs relativement large (limites) utilisé pour valider les modèles tient compte de l'hétérogénéité en matière de probabilité de transmission (118, 119).

Bien que le VIH ait été détecté dans le matériel d'injection d'utilisateurs de drogues injectables (120), on a recensé aucun signalement confirmé de transmission du VIH à partir d'aiguilles éliminées de façon inadéquate à l'extérieur du milieu des soins de santé aux États-Unis ou au Royaume-Uni (121). De même, une étude réalisée à Montréal n'a recensé aucune séroconversion liée aux 274 blessures causées par des piqûres d'aiguille dans la communauté chez la population pédiatrique, ce qui indique un très faible risque de transmission à la suite de telles blessures (122). En fait, un certain nombre d'études

TABLEAU 7. Études canadiennes faisant état du risque de transmission du VIH associé au partage d'aiguilles et de seringues

ÉTUDE	CONCEPTION DE L'ÉTUDE	LIEU	MESURE DU PARTAGE	RISQUE (IC À 95 %)
Bruneau et al., 2011 (136)	Cohorte	Montréal	Partage avec une personne séropositive pour le VIH Partage	Taux de risque ajusté de 5,90 (4,17 à 8,34) Taux de risque ajusté de 2,94 (2,00 à 4,32)
Roy et al., 2011 (137)	Cohorte	Centre-Est du Canada	Partage réceptif	Taux de risque ajusté de 2,36 (1,83 à 3,03)
Miller et al., 2006 (138)	Cohorte	Vancouver	Partage réceptif	Taux de risque ajusté de 1,48 (1,00 à 2,21)
Wylie et al., 2006 (139)	Transversale	Winnipeg	Partage réceptif (déjà)	Risque relatif approché ajusté de 8,7 (2,0 à 38,5)

Abréviations : IC, intervalle de confiance; VIH, virus de l'immunodéficience humaine.

ont indiqué que les seringues utilisées par une personne infectée par le VIH avant d'être éliminées représentaient un faible risque de transmission du VIH (121, 123-132). Ce fait s'explique en partie par la faible viabilité du virus à l'extérieur de l'organisme (133-135).

3.2.2 RISQUE DE TRANSMISSION ASSOCIÉ AU PARTAGE D'AIGUILLES ET DE SERINGUES

Tel qu'il a été mentionné précédemment, peu d'études se sont penchées sur le risque absolu associé à l'utilisation d'aiguilles et de seringues contaminées. Toutefois, un certain nombre d'études ont comparé le risque que courent les personnes qui partagent des aiguilles et des seringues avec celui que courent les personnes qui ne partagent pas le matériel et ont examiné les cas où l'état sérologique du partenaire d'injection n'était pas connu. Malgré le manque d'uniformité dans la mesure du partage des aiguilles et des seringues, les études épidémiologiques qui portaient sur le risque de transmission du VIH associé au partage des aiguilles et des seringues ont systématiquement conclu qu'il existait une relation positive. Dans les études de cohorte menées au Canada, les personnes qui partageaient des aiguilles et des seringues couraient un risque de 1,5 à 5,9 fois plus élevé de séroconversion (136-138). Dans une étude transversale menée à Winnipeg, les utilisateurs de drogues injectables qui avaient déjà utilisé la seringue d'une autre personne présentaient un

risque presque 9 fois plus élevé d'infection à VIH que les utilisateurs de drogues injectables qui n'avaient jamais partagé de seringue (139) (voir le tableau 7).

3.2.3 RISQUE DE TRANSMISSION ASSOCIÉ AUX PRATIQUES DE PRÉPARATION DE LA DROGUE

Bien que les premières études sur la transmissibilité du VIH chez les utilisateurs de drogues injectables étaient axées sur le partage des aiguilles et des seringues, on a tôt fait de découvrir que la situation était beaucoup plus complexe que ce que l'on croyait au départ. Les étapes nécessaires à l'injection des drogues comportent plusieurs occasions de partage du matériel, ce qui peut accroître le risque de transmission du VIH, même si les aiguilles et les seringues ne sont pas échangées, ou s'ajoute au risque associé au partage des aiguilles et des seringues (104). Les étapes suivantes relatives à l'injection sont considérées comme des facteurs de risque potentiels pour la transmission du VIH (140) :

- séparation de la drogue sous forme liquide;
- utilisation commune de l'eau pour mélanger;
- utilisation commune de contenants pour chauffer la drogue;
- aspiration de la drogue dans les contenants pour chauffer;

- backloading ou frontloading (séparer la drogue à l'aide d'une seringue);
- remise de la drogue dans le contenant pour chauffer;
- utilisation commune d'un réservoir d'eau pour rincer;
- partage du filtre de coton.

Des études laissent entendre que le partage du matériel de préparation de la drogue autre que les aiguilles et les seringues (p. ex. partager l'eau, les contenants pour chauffer ou les filtres) augmente le risque de transmission du VIH. Dans une étude menée en laboratoire, l'ADN du VIH a été détecté dans l'attirail d'injection, y compris les cotons, les contenants à chauffer et l'eau de rinçage, recueilli dans des piqueries à Miami (120). De plus, quelques études d'observation ont montré un lien entre le partage du matériel de préparation de la drogue et la transmission du VIH (voir le tableau 8). Outre les deux études présentées dans le tableau 8, une étude de cohorte réalisée à Chicago a fait état de 83 utilisateurs de drogues injectables qui ont signalé une séroconversion après avoir partagé seulement le filtre de coton, les contenants à chauffer ou l'eau, mais jamais les aiguilles, pendant la période à risque avant la conversion (141).

Il existe des données probantes plus uniformes quant à la relation entre les pratiques de partage des drogues, comme le frontloading et le backloading, et le risque de transmission du VIH. Les estimations du risque dans ce cas se situent entre 2,8 et 3,5 (voir le tableau 8). Le backloading consiste à prélever la drogue dans une seringue, puis à transférer une partie de la drogue en solution dans une deuxième seringue en enlevant le piston de cette dernière. Quant au frontloading, il s'agit d'enlever l'aiguille (plutôt que le piston) de la deuxième seringue, puis de tirer le piston afin que la première personne puisse ajouter la solution. Ces deux termes, inventés par des spécialistes en sciences sociales, précisent le concept, mais le frontloading et le backloading ont des fonctions semblables et il existe plusieurs termes pour décrire ces pratiques (p. ex. diviser, séparer).

Bien que la prévalence du partage du matériel de préparation de la drogue et de la solution varie chez les utilisateurs de drogues injectables, les rapports indiquent toujours que ce partage est plus fréquent que le partage des aiguilles et des seringues (142), particulièrement lorsque les personnes mettent leur argent en commun pour acheter la drogue (140). Étant donné que ces pratiques risquées sont plus courantes que le partage des aiguilles et des seringues, ces comportements de partage pourraient constituer une voie de transmission importante des agents infectieux (143).

TABLEAU 8. Études canadiennes faisant état du risque associé au partage du matériel de préparation de la drogue et des drogues en solutions

ÉTUDE	CONCEPTION DE L'ÉTUDE	LIEU	EXPOSITION	RISQUE (IC À 95 %)
Brogly <i>et al.</i> , 2000 (144)	Cohorte	Montréal (Canada)	Matériel d'injection partagé (autre que les aiguilles et les seringues)	Taux de risque ajusté de 2,3 (1,06 à 4,95)
Zhang <i>et al.</i> , 2007 (145)	Cohorte	Xinjiang (Chine)	Partage de l'eau de rinçage	Risque relatif approché ajusté de 1,47 (1,18 à 1,84)
Stark <i>et al.</i> , 1996 (146)	Transversale	Berlin (Allemagne)	Frontloading	Risque relatif approché de prévalence ajusté de 3,5 (1,4 à 9,0)
Platt <i>et al.</i> , 2008 (147)	Transversale	Togliatti (Russie)	Frontloading	Risque relatif approché ajusté de 3,1 (1,44 à 6,79)

ÉTUDE	CONCEPTION DE L'ÉTUDE	LIEU	EXPOSITION	RISQUE (IC À 95 %)
Quan <i>et al.</i> , 2008 (148)	Cas-témoins appariés	Bac Ninh (Vietnam)	Frontloading	Risque relatif approché ajusté de 2,8 (1,17 à 6,48)
Kruse <i>et al.</i> , 2009 (149)	Transversale	Saint-Pétersbourg (Russie)	Frontloading, backloading, partage de filtres de coton et de contenants à chauffer	Facteur prédictif important de l'état sérologique chez les utilisateurs d'héroïne seulement ^a

Abréviations : IC, intervalle de confiance.

^a Aucune estimation du risque fournie.

3.3 COFACTEURS

3.3.1 CHARGE VIRALE

Il existe très peu de données sur la charge virale chez les utilisateurs de drogues injectables et sur ses répercussions sur le risque de transmission du VIH. Comme il a été mentionné précédemment, les études sur le lien entre la charge virale et l'infectiosité ont été principalement menées dans le contexte de la transmission sexuelle. Dans le cadre des quelques études qui ont été menées auprès de personnes consommant des drogues injectables, des charges virales plus élevées ont été observées lors des éclosions d'infections à VIH chez ces personnes (119, 150). De plus, à Vancouver, il a été montré que la charge virale dans la communauté était liée à l'incidence du VIH (151). La charge virale dans la communauté est la moyenne ou le total des mesures de la charge virale d'une population (152). Cette mesure ne comprend pas ceux qui ne connaissent pas leur séro-prévalence, ce qui peut fausser les estimations (152). La charge virale dans la communauté est une mesure globale, de sorte que tout lien établi à l'aide cette mesure à l'échelle du groupe peut faire l'objet d'un sophisme écologique (c.-à-d. un lien entre des mesures globales ne constitue pas nécessairement une relation de cause à effet à l'échelle individuelle) (152, 153). Ces données limitées ne permettent pas d'établir dans quelle mesure les augmentations de la charge virale sont liées aux augmentations de la transmission du VIH chez les utilisateurs de drogues injectables.

3.3.2 LIEU

Plusieurs études ont montré que les pratiques d'injection à risque dépendent, en partie, du milieu où la drogue est consommée. On a observé que ces pratiques à risque peuvent être adoptées davantage dans des endroits sans intimité, comme des ruelles, des voitures, des piqueries, des parcs, des immeubles abandonnés et des toilettes publiques (140). Dans ces environnements physiques, les personnes ont moins accès à du matériel d'injection propre et ont de la difficulté à adopter des pratiques d'injection sécuritaires étant donné qu'elles ont peur de se faire interrompre ou de se faire prendre par la police (154-156). Les piqueries sont des endroits où les utilisateurs de drogues injectables se réunissent pour s'injecter des drogues, où le matériel d'injection peut s'échanger facilement et où on demande parfois aux travailleurs de l'industrie du sexe de fournir leur service à des clients (157).

Des études ont montré que les personnes qui s'injectent des drogues aux endroits susmentionnés adoptent des comportements liés au VIH qui présentent des risques beaucoup plus élevés (158). Les personnes qui s'injectent des drogues à de tels endroits sont de 2 à 5 fois plus susceptibles de partager des aiguilles, des seringues et du matériel auxiliaire (140, 159, 160). Une étude transversale menée à Winnipeg chez les utilisateurs de drogues injectables indique que les personnes qui consomment des drogues injectables dans des piqueries étaient 2,9 fois plus susceptibles d'être séropositives (139). On a aussi observé une telle augmentation du risque dans d'autres villes (159, 161).

3.3.3 TYPE DE DROGUE

Le type de drogue le plus souvent injecté joue un rôle dans les pratiques d'injection à risque. La cocaïne, en particulier, est associée à une consommation excessive (138), ce qui est généralement lié à des comportements imprévisibles, ce qui augmente la probabilité d'adopter des pratiques d'injection non sécuritaires (162). Selon des études transversales, il y aurait un lien entre l'injection de stimulants, de cocaïne ou de crack et une augmentation des pratiques à risque (149, 163-165) (voir le tableau 9). Dans les études de cohortes, l'injection de crack ou de cocaïne était associée à un risque de 2,1 à 3,7 fois plus élevé de séroconversion VIH (137, 166, 167) (voir le tableau 9).

3.4 RISQUE DE TRANSMISSION SEXUELLE CHEZ LES UTILISATEURS DE DROGUES INJECTABLES

Bien que le partage du matériel d'injection soit, principalement, à l'origine de l'épidémie de VIH chez les utilisateurs de drogues injectables, on a remarqué, au cours des dix dernières années, une diminution du partage des seringues. Des études ont montré que, après la prise en compte des comportements d'injection, la transmission sexuelle constituait une voie de transmission importante (168-170). La séroconversion VIH chez les utilisateurs de drogues injectables est associée de façon indépendante au fait d'avoir un partenaire sexuel séropositif pour le VIH et d'adopter

des comportements sexuels à risque élevé (p. ex. partenaires sexuels multiples, travail dans l'industrie du sexe et utilisation irrégulière du condom) (171, 172). Entre 2003 et 2009, parmi les utilisateurs de drogues injectables recrutés dans le cadre de programmes de prévention dans le Centre-Est du Canada, les travailleurs de l'industrie du sexe sont devenus un nouveau facteur déterminant associé à l'incidence du VIH chez les participants (137).

Au sein du groupe hétérogène d'utilisateurs de drogues injectables, les risques de transmission sexuelle associés à l'utilisation de drogues injectables varient selon le sexe, le type de relations sexuelles et le type de drogue consommée (168). Les risques de transmission sexuelle chez les utilisateurs de drogues injectables font souvent l'objet d'analyses dans le contexte de relations intimes sérodiscordantes, du travail dans l'industrie du sexe ou de rapports sexuels contre rémunération et des effets synergétiques des comportements liés au risque de transmission parentérale et sexuelle (168, 169).

Des études menées sur des utilisateurs de drogues injectables font état d'une faible utilisation du condom et d'une fréquence accrue de partage du matériel d'injection avec des partenaires sexuels réguliers (173-175). Dans ce contexte, les comportements sexuels à risque et les comportements à risque en matière d'injection sont liés au fait d'accorder une plus grande importance à l'intimité et à la relation qu'aux préoccupations concernant les risques pour la santé, aux rôles sexuels établis ou à la stigmatisation associée à la divulgation de la séropositivité (176).

TABLEAU 9. Type de drogue et relation entre les comportements à risque en matière d'injection et la transmission du VIH

ÉTUDE	CONCEPTION DE L'ÉTUDE	LIEU	TYPE DE DROGUE INJECTÉE	RÉSULTAT	RISQUE (IC À 95 %)
Buchanan <i>et al.</i> , 2006 (164)	Transversale	3 villes américaines	Crack – déjà injecté	> 120 injections au cours du dernier mois Partage (réceptif) des aiguilles et des seringues	Risque relatif approché ajusté de 3,13 (1,45 à 6,74) Risque relatif approché ajusté de 1,91 (1,09 à 3,35)
Santibanez <i>et al.</i> , 2005 (163)	Transversale	6 villes américaines	Crack	Injecté dans des piqueries Injecté avec une personne séropositive pour le VIH	Risque relatif approché de 2,5 (1,9 à 3,2) Risque relatif approché de 2,2 (1,6 à 3,0)
Kruse <i>et al.</i> , 2009 (149)	Transversale	Saint-Pétersbourg (Russie)	Stimulants – seulement	Partage des aiguilles (réceptif)	Association significative
Booth <i>et al.</i> , 2008 (165)	Transversale	3 villes en Ukraine	Stimulants seulement	Partage d'une aiguille ou d'une seringue usagée Toujours injecté avec d'autres personnes Injection de drogues en solutions à partir d'un contenant commun	Association significative
Tyndall <i>et al.</i> , 2003 (167)	Cohorte	Vancouver (Canada)	Cocaïne	Séroconversion VIH	Taux de risque ajusté de 3,72 (2,44 à 5,67)
Nelson <i>et al.</i> , 2002 (166)	Cohorte	Baltimore (États-Unis)	Cocaïne seulement	Séroconversion VIH	3,24 (2,12 à 4,93)
Roy <i>et al.</i> , 2011 (137)	Cohorte	Centre-Est du Canada	Cocaïne le plus souvent	Séroconversion VIH	Taux de risque ajusté de 2,05 (1,43 à 2,92)
Santibanez <i>et al.</i> , 2005 (163)	Transversale	6 villes américaines	Crack	Séropositif pour le VIH	Risque relatif approché de 1,0 (0,5 à 2,0)
Buchanan <i>et al.</i> , 2006 (164)	Transversale	3 villes américaines	Crack – déjà injecté	Séropositif pour le VIH (autodéclaration)	1,00
Booth <i>et al.</i> , 2008 (165)	Transversale	3 villes en Ukraine	Stimulants seulement	État sérologique pour le VIH	Non significatif ^a

Abréviations : IC, intervalle de confiance; VIH, virus de l'immunodéficience humaine.

^a Aucune estimation du risque fournie.

On note un chevauchement entre les réseaux d'utilisateurs de drogues injectables et ceux des travailleurs de l'industrie du sexe. Une assez grande proportion des travailleurs de l'industrie du sexe s'injectent des drogues, et les utilisateurs de drogues injectables peuvent échanger des faveurs sexuelles contre de l'argent ou de la drogue. Entre 2003 et 2005, un système canadien de surveillance comportementale et biologique du VIH chez les utilisateurs de drogues injectables (I-Track) a permis d'observer que près du tiers (32,1 %) des femmes avaient eu des partenaires-clients, 2,8 % des hommes avaient eu des partenaires-clients et 6,2 % des hommes avaient eu des partenaires-clients de sexe masculin au cours des six mois préalables à l'enquête (142). La pression financière découlant de la dépendance à la drogue fait en sorte que les travailleurs de l'industrie du sexe qui s'injectent des drogues ont plus de mal à insister sur l'utilisation systématique du condom avec des partenaires-clients. Comparativement aux travailleurs de l'industrie du sexe qui ne s'injectent pas de drogues, les travailleurs de l'industrie du sexe qui s'injectent des drogues étaient 40 % moins susceptibles d'avoir utilisé un condom avec leur dernier client (177). Les travailleurs de l'industrie du sexe sont également plus susceptibles d'adopter des pratiques d'injection à risque par rapport aux utilisateurs de drogues injectables qui ne travaillent pas dans l'industrie du sexe (178, 179). On a observé, dans le cadre d'études menées à Montréal et à Vancouver, que les utilisateurs de drogues injectables travaillant dans l'industrie du sexe étaient de 2 à 3 fois plus susceptibles d'adopter des comportements à risque en matière d'injection que les utilisateurs de drogues injectables qui ne travaillaient pas dans l'industrie du sexe (178).

Les utilisateurs de drogues injectables qui adoptent des comportements sexuels à risque s'exposent à de multiples voies de transmission potentielles, ce qui entraîne une augmentation des taux de séroconversion VIH ou de la prévalence. C'est particulièrement le cas chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (180). À San Francisco, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes qui s'injectaient des drogues étaient près de 8 fois plus susceptibles d'être séropositifs que les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes qui ne s'injectaient pas de drogues (181). Des études réalisées dans différents milieux ont permis de faire des

observations semblables (182-186). À Vancouver, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes qui s'injectaient des drogues étaient 2 fois plus susceptibles d'avoir des relations sexuelles anales réceptives non protégées avec des partenaires occasionnels au cours de la dernière année que les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes qui ne s'injectaient pas de drogues (187). Dans la même cohorte, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes qui avaient des relations sexuelles anales réceptives non protégées avec des partenaires occasionnels couraient un risque 5 fois plus élevé de séroconversion (188).

3.5 RISQUE DE TRANSMISSION CHEZ LES UTILISATEURS DE DROGUES NON INJECTABLES

L'utilisation de certaines drogues non injectables a été signalée comme un facteur de risque indépendant de transmission du VIH. Le seul fait de fumer du crack ainsi que la prise d'amphétamines ont été décrits comme des facteurs de risque indépendants de séropositivité qui entraînent un risque de 2 à 3 fois plus élevé (182, 189, 190). Parmi les limites importantes de ces études, notons les résultats fondés sur des données autodéclarées et la difficulté de tenir compte des facteurs de confusion dans les analyses. Il pourrait exister des facteurs de confusion applicables que l'équipe de chercheurs ne connaît pas, et des réponses à certaines questions pourraient être faussées.

On a recensé peu de données sur les mécanismes de transmission du VIH par la consommation de drogues par reniflement ou inhalation seulement. On a proposé que le partage de l'attirail, comme des pailles, des billets de banque et des pipes à crack ou des tubes, pouvait constituer une voie de transmission. Toutefois, la transmission du VIH par sécrétions nasales est faible, sauf lorsque les sécrétions contiennent du sang (191). Les coupures, les éruptions vésiculaires et les plaies sur les lèvres des fumeurs de crack peuvent faciliter la transmission orale du VIH (192-194); les données sur cette relation de cause à effet s'accumulent, mais sont encore peu nombreuses (22, 192, 195, 196).

La transmission du VIH chez les personnes qui consomment des drogues sans injection peut être attribuable aux contacts sexuels. Des études ont établi que l'échange de faveurs sexuelles contre de la drogue et l'échange de drogues contre des faveurs sexuelles étaient des pratiques répandues au sein de ce groupe (197, 198).

On a aussi laissé entendre que le taux élevé de VIH chez les personnes qui consomment des drogues non injectables pourrait être attribuable, en partie, aux effets de la consommation excessive ou à la fréquentation d'utilisateurs de drogues injectables, dont les réseaux sexuels et sociaux se chevauchent (198). Les femmes sont particulièrement vulnérables en raison de la forte probabilité de chevauchement de leurs réseaux sociaux et de consommation de drogue (198).

La consommation de drogues peut modifier les comportements sexuels avec une augmentation de la prise de risques. Les recherches qui ont été menées à cet égard mettaient surtout l'accent sur la consommation de crack et d'amphétamines. Le fait de fumer du crack est associé à un plus grand nombre de partenaires sexuels (199, 200), à l'échange de faveurs sexuelles contre de la drogue ou de l'argent (201, 202) et à des relations sexuelles non protégées (157, 203, 204). La prise d'amphétamines est également associée au risque de transmission du VIH, car cette drogue est souvent utilisée pour rehausser et prolonger le plaisir sexuel et réduire les inhibitions sexuelles (205, 206). On a aussi établi un lien entre la consommation de marijuana, d'ecstasy, de nitrite de pentyle (poppers), de cocaïne, d'opiacés, d'alcool et de médicaments contre la dysfonction érectile et les comportements à risque pendant les relations sexuelles (207-223).

Dans certaines populations, selon le nombre d'utilisateurs de drogues, ces comportements à risque pourraient s'avérer importants. Par exemple, d'après une enquête sur des hommes séropositifs pour le VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes menée dans douze États américains sur une période de cinq ans, 33 % des participants ont signalé qu'ils consommaient de l'alcool, 51 %, de la marijuana, 31 %, de la cocaïne non injectable, 16 %, du crack, 13 %, de la cocaïne injectable, 8 %, de l'héroïne injectable et 8 %, des stimulants injectables (224).

Ces comportements ne semblent pas changer avec l'âge. Les utilisateurs de drogues âgés (50 ans et plus) sont moins susceptibles d'avoir des relations sexuelles que les jeunes utilisateurs de drogues, mais ceux qui ont indiqué qu'ils avaient effectivement des relations sexuelles présentaient des comportements sexuels à risque semblables à ceux des jeunes utilisateurs de drogues (225). Parmi les utilisateurs de drogues âgés, ceux qui fument du crack présentaient un risque particulièrement élevé d'adopter des comportements sexuels à risque (225).

Dans l'ensemble, le risque de VIH par relation sexuelle chez les utilisateurs de drogues non injectables est comparable à celui du reste de la population (ce sujet est abordé précédemment dans le présent rapport). Le risque plus élevé que présentent les utilisateurs de drogue de contracter le VIH est attribuable, en grande partie, à une fréquence accrue de comportements à risque pendant les relations sexuelles et aux relations sexuelles de plus longue durée pour atteindre l'orgasme en raison des difficultés d'éjaculation (193).

4.0 TRANSMISSION DE LA MÈRE À L'ENFANT

4.1 CONTEXTE

Comme le nombre de femmes canadiennes qui vivent avec le VIH est à la hausse (1), on observe un nombre croissant de nouveau-nés exposés au VIH en période périnatale (2, 3). Entre 1990 et 1996, on comptait en moyenne, par année, 53 nouveau-nés exposés au VIH en période périnatale, tandis qu'entre 1997 et 2010, ce nombre s'élevait à 166 (2). Toutefois, la proportion de nouveau-nés atteints subséquentement d'une infection à VIH confirmée a chuté considérablement depuis le lancement du traitement antirétroviral hautement actif en 1997. De 1990 à 1996, le taux de transmission de la mère à l'enfant (transmission verticale) était de 20,2 % ($n = 73/362$); depuis 1997, ce taux est passé à 2,9 % ($n = 66/2\ 297$) (2). Les taux de transmission verticale au Canada sont semblables à ceux des autres pays développés (voir le tableau 10). Avant l'existence du traitement antirétroviral hautement actif, le taux de transmission verticale variait entre 14 et 33 % dans les pays développés, puis, depuis l'utilisation du traitement, ce taux oscille entre 0,6 et 6 % (2, 226-231).

Il existe trois voies de transmission verticale : pendant la grossesse par la microtransfusion du sang maternel à travers le placenta; pendant le travail et l'accouchement par l'exposition au sang maternel et aux sécrétions des voies génitales; après la naissance par l'allaitement (232).

Cette section présente d'abord une analyse des cofacteurs associés au risque de transmission verticale pendant la grossesse et l'accouchement. Elle présente ensuite une description du risque de transmission et les cofacteurs associés à l'allaitement.

4.2 RISQUE DE TRANSMISSION VERTICALE PENDANT LA GROSSESSE ET L'ACCOUCHEMENT

Chez les femmes qui n'allaitent pas, environ 4 % des transmissions ont lieu au cours des 14 premières semaines de grossesse, 16 %, entre la 14^e et la 36^e semaine de grossesse, 50 %, au cours des jours précédant l'accouchement, et 30 %, pendant le travail et l'accouchement (233). En l'absence de toute intervention préventive, on estime que la probabilité de transmission pendant la grossesse et l'accouchement se situe entre 15 et 30 % (232).

4.2.1 CHARGE VIRALE DE LA MÈRE

La charge virale plasmatique maternelle a systématiquement été associée au risque de transmission verticale (234). Les études de cohortes prospectives ont montré que les taux de transmission augmentent avec les accroissements correspondants de la charge virale plasmatique maternelle (235-238). Dans le cadre d'une étude réalisée au Zimbabwe sur des femmes séropositives pour le VIH, pour chaque augmentation de la charge virale plasmatique maternelle par un facteur de 10, le taux de transmission verticale augmentait du double (235). On a signalé aucun seuil en dessous duquel il ne se produisait pas de transmission (237).

La charge virale est élevée immédiatement après l'infection (c.-à-d. durant l'infection à VIH primaire) et au stade tardif de la maladie (d'après la faible numération de cellules CD4). Même si la transmission verticale pendant ces deux stades de l'infection n'a pas encore été bien décrite, il est possible que le risque d'infection soit plus élevé à ces stades de l'infection (232).

TABLEAU 10. Taux de transmission verticale du VIH avant et après le lancement du traitement antirétroviral hautement actif dans les pays développés

ÉTUDE	MILIEU	TAUX DE TRANSMISSION AVANT LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL HAUTEMENT ACTIF %	TAUX DE TRANSMISSION APRÈS LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL HAUTEMENT ACTIF %
Newell <i>et al.</i> , 1996 (226)	7 pays européens	16,4	
The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV, 1995 (227)	Pays de l'Europe et de l'Amérique du Nord	14 à 25	
Forbes <i>et al.</i> , 2012 (2)	Canada	20,2	2,9
Birkhead <i>et al.</i> , 2010 (228)	État de New York		4,2
Townsend <i>et al.</i> , 2008 (229)	Royaume-Uni et Irlande		1,2
McDonald <i>et al.</i> , 2009 (230)	Australie	32 à 33	6
Naver <i>et al.</i> , 2006 (231)	Suède	25	0,6

Abréviations : VIH, virus de l'immunodéficience humaine.

On a aussi observé que la quantité de virus présente dans les voies génitales avait des répercussions sur le risque de transmission de la mère à l'enfant. Une analyse des femmes séropositives ayant eu des accouchements par voie vaginale a montré que la présence du VIH dans les voies génitales était associée à un risque de transmission verticale trois fois plus élevé, et chaque augmentation du titre moyen d'ADN du VIH par un facteur de dix était associée à une augmentation presque deux fois plus élevée du risque de transmission verticale (239). Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte a indiqué que l'élimination du VIH dans les sécrétions vaginales ou cervicales doublait, pour le moins, le risque d'infection du nouveau-né, sans égard à la charge virale plasmatique de la mère (240).

4.2.2 SOUS-TYPES GÉNÉTIQUES DU VIH-1

Certains se demandent si le sous-type du VIH-1 de la mère peut avoir une incidence sur le risque de transmission verticale (82). Le peu d'études menées à cet égard ont produit des résultats contradictoires. Certaines laissent entendre que la transmission verticale est plus courante chez les mères infectées par des sous-types particuliers (241-243), alors que d'autres n'ont constaté aucune différence importante entre les sous-types en ce qui a trait à la probabilité de transmission verticale (244, 245). Les

différences telles que le virus ou l'hôte des populations à l'étude, les facteurs environnementaux ou la conception de l'étude et la capacité à tenir compte des facteurs de confusion peuvent expliquer ces divergences (79).

4.2.3 CO-INFECTIONS

Il a été montré que les infections transmissibles sexuellement concomitantes augmentaient le risque de transmission verticale. Plus précisément, des études d'observation laissent entendre que les ulcérations génitales, y compris le virus de l'herpès simplex de type 2 et la syphilis, les ulcérations non génitales, dont la gonorrhée, augmentent le risque de transmission verticale du VIH (240, 246-248). On ne connaît toutefois pas le rôle exact que jouent les infections transmissibles sexuellement dans la transmission verticale. Ces infections pourraient contribuer au risque de transmission en raison de l'augmentation de la desquamation de cellules infectées par le VIH dans les voies génitales, d'une inflammation locale ou d'une augmentation de la charge virale (249).

La chorioamnionite (infection bactérienne des membranes fœtales et du liquide amniotique), causée par des infections bactériennes ascendantes transmissibles sexuellement et non sexuellement, a été associée à un risque de transmission verticale de 4 à près de 8 fois plus élevé (250, 251). Toutefois, une étude clinique randomisée n'a permis de constater aucune différence en ce qui a trait

aux taux de transmission verticale chez les femmes atteintes de chorioamnionite traitées par antibiotiques ou recevant un placebo (252).

La co-infection par le virus de l'hépatite C ou la présence d'une tuberculose active ont été associées à une augmentation du risque de transmission verticale du VIH (249, 253, 254). L'immunosuppression associée au virus de l'hépatite C peut être à l'origine de ce risque accru (253), alors que les charges virales élevées ainsi que l'inflammation du placenta associées à la tuberculose active peuvent être des mécanismes qui entraînent une augmentation du risque de transmission verticale (254).

4.2.4 MODE D'ACCOUCHEMENT

Les résultats d'une étude clinique randomisée et d'une méta-analyse indiquent qu'une césarienne de convenance (césarienne pratiquée avant le travail et la rupture des membranes) réduit le risque de transmission verticale de 50 à 80 % (255, 256). Toutefois, la plupart de ces études ont été réalisées avant l'utilisation répandue du traitement antirétroviral hautement actif, et les participantes à l'étude clinique randomisée ainsi qu'aux études d'observation faisant partie de la méta-analyse ne prenaient pas de médicaments antirétroviraux ou ne prenaient qu'un type de médicament pendant la grossesse.

Le traitement antirétroviral hautement actif prénatal réduit nettement le risque de transmission; des études ont montré qu'il n'y a probablement pas d'avantages supplémentaires à la césarienne de convenance chez les femmes ayant de faibles charges virales qui reçoivent le traitement antirétroviral hautement actif. Dans le cadre d'un examen de 21 ans sur la transmission verticale au Canada, on n'a observé aucune différence importante en ce qui a trait aux taux de transmission entre les accouchements par voie vaginale et les accouchements par césarienne chez les femmes recevant le traitement antirétroviral hautement actif. Toutefois, chez les femmes qui recevaient un traitement sous-optimal ou qui ne recevaient aucun traitement, le taux de transmission du VIH dans le cas des césariennes était nettement plus faible (2). Étant donné le risque élevé de morbidité postnatale associée aux césariennes (257), la plupart des lignes directrices en vigueur dans les pays développés, dont le Canada, ne recommandent plus les césariennes de convenance chez les femmes enceintes séropositives pour le VIH (2, 258, 259).

4.2.5 ÉVÉNEMENTS OBSTÉTRIQUES

La rupture de la membrane amniotique se produisant sur une longue période (quatre heures ou plus) avant l'accouchement augmente le risque de transmission (260). Une méta-analyse a conclu que le risque de transmission augmentait d'environ 2 % par heure après la rupture de la membrane. L'utilisation intrapartum d'électrodes du cuir chevelu fœtal ou le prélèvement pour mesurer le pH sanguin du cuir chevelu fœtal entraînent un risque de transmission périnatale du VIH 5 fois plus élevé (261).

4.2.6 COMPORTEMENTS DE LA MÈRE

Le tabagisme et la consommation de drogues illégales sont associés à une augmentation du risque de transmission verticale (262-264). Plusieurs mécanismes biologiques ont été mis de l'avant pour expliquer quels rôles jouent ces comportements dans la transmission. Le tabagisme, la consommation de drogues illégales et les infections transmissibles sexuellement sont associés à des complications obstétriques, dont la rupture prématurée des membranes, qui, à leur tour, entraînent une augmentation du risque de transmission du VIH (265). Il est avéré que la consommation de cocaïne augmente la réplication virale (263). La consommation de cocaïne et le tabagisme sont également associés à des dommages causés au placenta, ce qui peut accroître la transmission du VIH *in utero* (264, 265).

4.3 RISQUE DE TRANSMISSION VERTICALE PAR L'ALLAITEMENT

D'après les résultats de deux méta-analyses et d'une étude clinique randomisée, la probabilité de transmission du VIH de la mère à l'enfant par l'allaitement se situe entre 9 et 16 % (266-268). Différents cofacteurs influent sur ce risque de transmission. Ces cofacteurs, dont la durée et le mode d'allaitement, la santé mammaire maternelle et la charge virale élevée dans le plasma, sont décrits de façon détaillée ci-après.

4.3.1 DURÉE ET MODE D'ALLAITEMENT

Selon une méta-analyse à partir de données individuelles des patientes, le risque de transmission du VIH est de 0,8 % par mois d'allaitement (268). Ce risque était constant et cumulatif pendant toute la période d'allaitement, ce qui correspond à un risque de transmission plus élevé plus la durée de l'allaitement se prolonge (268). Le mode d'allaitement peut également avoir une incidence sur le risque de transmission. Une comparaison des mères qui allaitaient seulement, qui n'allaitaient jamais ou qui alternaient entre l'allaitement et la préparation commerciale a permis de constater que la probabilité cumulative de la transmission du VIH à six mois était semblable chez les femmes qui allaitaient seulement et chez celles qui n'allaitaient jamais, mais qu'elle était plus élevée chez les femmes qui alternaient (269). Pour expliquer ces résultats, on a posé l'hypothèse selon laquelle des aliments et des liquides contaminés introduits dans l'alimentation mixte endommageaient les muqueuses de l'estomac et des intestins, facilitant ainsi la pénétration du VIH présent dans le lait maternel (269).

4.3.2 SANTÉ MAMMAIRE MATERNELLE

Des problèmes liés aux seins, comme des mamelons fissurés ou qui saignent, une mammite ou des abcès au sein, sont liés à une charge virale plus élevée dans le lait maternel et à un risque accru de transmission postnatale lors de l'allaitement (240, 270, 271). Par exemple, dans une étude menée au Kenya, on a observé que les femmes ayant des abcès au sein présentaient un risque 51,6 fois

plus élevé de transmission tardive du VIH (plus de deux mois après l'accouchement) et un risque 21,8 fois plus élevé de transmission tardive si la mère avait une mammite (240). Dans une autre étude menée au Kenya, les lésions des mamelons et les mammites étaient liées à un risque de deux à trois fois plus élevé d'une transmission postnatale (272).

4.3.3 CHARGE VIRALE

Si les données sont limitées, les études donnent à penser que la charge virale dans le plasma et le lait maternel est un déterminant important du risque de transmission lors de l'allaitement (voir le tableau 11). Chaque augmentation de la charge virale dans le lait maternel par un facteur de 10 double le risque de transmission verticale par l'allaitement (273). La probabilité d'infectiosité du lait maternel était quatre fois plus élevée chez les mères atteintes de la maladie avancée ayant une charge virale plasmatique prénatale plus élevée (274). Une étude mentionne que la charge virale plasmatique et la charge virale détectable dans le lait maternel sont associées de façon indépendante à un risque de 2 à 3 fois plus élevé de transmission du VIH de la mère à l'enfant jusqu'à l'âge de 12 mois (270). Toutefois, cette étude était limitée en ce sens qu'elle n'a pas déterminé à quel moment avait lieu la transmission aux nouveau-nés infectés par le VIH (270). Selon une recherche plus récente, les mammites étaient associées à une transmission postnatale seulement lorsque la charge virale plasmatique maternelle était élevée (> 5 000 copies/mL) (275).

TABLEAU 11. Sommaire des résultats sur le risque associé à la charge virale maternelle et le risque de transmission par l'allaitement

ÉTUDE	TYPE D'ÉTUDE	RELATION ENTRE LA CHARGE VIRALE ET LA TRANSMISSION PAR L'ALLAITEMENT
Rousseau <i>et al.</i> , 2003 (273)	Analyse secondaire des données d'un essai clinique randomisé (275 femmes)	Chaque augmentation de la charge virale dans le lait maternel par un facteur de 10 double le risque de transmission (IC à 95 % : 1,3 à 3,0)
Richardson <i>et al.</i> , 2003 (274)	Analyse secondaire des données d'un essai clinique randomisé (358 naissances vivantes simples et de jumeaux)	Charge virale prénatale \geq 43 000 copies/mL : risque par journée d'exposition = 0,00044 (0,00019 à 0,00075) Charge virale prénatale < 43 000 copies/mL : risque par journée d'exposition = 0,00011 (0,00003 à 0,00025)
Semba <i>et al.</i> , 1999 (270)	Analyse secondaire des données d'un essai clinique randomisé (134 femmes)	Charge virale détectable dans le lait maternel associée à une transmission verticale du VIH jusqu'à l'âge de 12 mois : Risque relatif approché, 2,97; (IC à 95 %, 1,25 à 7,04)
Lunney <i>et al.</i> , 2010 (275)	Analyse secondaire des données d'un essai clinique randomisé (559 couples mère-enfant)	Mammites associées à une transmission postnatale seulement lorsque la charge virale plasmatique maternelle est > 5 000 copies/mL

Abréviations : IC, intervalle de confiance; VIH, virus de l'immunodéficience humaine.

Comme il a été mentionné précédemment, la charge virale plasmatique est plus élevée pendant les stades primaire et tardif de l'infection à VIH, de sorte que ces deux stades de la maladie sont associés à un risque accru de transmission par l'allaitement (240, 266, 274).

5.0 CONCLUSIONS

Plus de 250 articles ont été examinés dans le cadre de l'élaboration du présent sommaire des données scientifiques sur le risque de transmission du VIH. D'après ce vaste corpus de données, il ne fait aucun doute que certains facteurs influent sur le risque de transmission du VIH. En ce qui concerne la transmission sexuelle, les relations sexuelles anales réceptives non protégées comportent le plus grand risque. Dans le cas des utilisateurs de drogues injectables, c'est le partage des aiguilles, des seringues et d'autres articles d'injection qui présente le risque le plus élevé. La transmission verticale est plus susceptible de se produire chez les femmes qui ont une charge virale élevée et qui ne reçoivent pas le traitement antirétroviral hautement actif.

Les ouvrages scientifiques sur ce thème sont sans équivoque : le risque de transmission du VIH est complexe et dépend de différents cofacteurs comportementaux et biologiques. Il est toujours difficile, cependant, de quantifier précisément le risque de transmission associé à un facteur en particulier. La charge virale semble être un

facteur prédictif de la transmission important pour toutes les voies de transmission. Toutefois, bien que la charge virale (plus précisément la charge virale plasmatique) soit un facteur clé de la transmission ou de l'absence de transmission du VIH, les données indiquent qu'il ne s'agit pas du seul déterminant et que d'autres cofacteurs jouent un rôle dans l'augmentation ou la diminution du risque de transmission.

Il est clair d'après la documentation qu'il existe toujours des lacunes en matière de connaissances. En ce qui concerne la transmission sexuelle, par exemple, la majeure partie des connaissances sur la charge virale est tirée d'études menées auprès de couples hétérosexuels. On sait peu de choses sur la relation qui existe entre la charge virale et le risque de transmission chez les hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes et les utilisateurs de drogues injectables. Cette analyse des données montre que nous enrichissons et perfectionnons nos connaissances sur le risque de transmission du VIH et les cofacteurs comportementaux et biologiques qui influent sur le risque.

6.0 RÉFÉRENCES

- 1 Yang Q, Boulos D, Yan P, Zhang F, Remis RS, Schanzer D, et al. Estimates of the number of prevalent and incident human immunodeficiency virus (HIV) infections in Canada, 2008. *Can J Public Health*. 2010;101(6):486-90.
- 2 Forbes JC, Alimenti AM, Singer J, Brophy JC, Bitnun A, Samson LM, et al. A national review of vertical HIV transmission. *AIDS*. 2012 Mar 27;26(6):757-63.
- 3 Public Health Agency of Canada. HIV/AIDS epi updates - July 2010; chapter 7: Perinatal HIV transmission in Canada. Ottawa (ON): Surveillance and Risk Assessment Division, Centre for Communicable Diseases and Infection Control Public Health Agency of Canada; 2010.
- 4 Neumann PW, O'Shaughnessy MV, Lepine D, D'Souza I, Major C, McLaughlin B. Laboratory diagnosis of the first cases of HIV-2 infection in Canada. *CMAJ*. 1989;140(2):125-8.
- 5 Houston SC, Miedzinski LJ, Mashinter LD. Rapid progression of CD4 cell decline and subsequent response to salvage therapy in HIV-2 infection [1]. *AIDS*. 2002;16(8):1189-91.
- 6 Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Geneva: WHO; 2010.
- 7 Powers KA, Poole C, Pettifor AE, Cohen MS. Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(9):553-6.
- 8 Fox J, Fidler S. Sexual transmission of HIV-1. *Antiviral Res*. 2010;85(1):276-85.
- 9 Varghese B, Maher JE, Peterman TA, Branson BM, Steketee RW. Reducing the risk of sexual HIV transmission: Quantifying the per-act risk for HIV on the basis of choice of partner, sex act, and condom use. *Sex Transm Dis*. 2002;29(1):38-43.
- 10 Baggaley RF, White RG, Boily M-. HIV transmission risk through anal intercourse: Systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol*. 2010;39(4):1048-63.
- 11 Boily M-, 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.
- 12 Dosekun O, Fox J. An overview of the relative risks of different sexual behaviours on HIV transmission. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2010;5(4):291-7.
- 13 Fox J, White PJ, Weber J, Garnett GP, Ward H, Fidler S. Quantifying sexual exposure to HIV within an HIV-serodiscordant relationship: Development of an algorithm. *AIDS*. 2011;25(8):1065-82.
- 14 Levy JA. The transmission of HIV and factors influencing progression to AIDS. *Am J Med*. 1993;95(1):86-100.
- 15 Belec L, Dupre T, Prazuck T, Tevi-Benissan C, Kanga JM, Pathey O, et al. Cervicovaginal overproduction of specific IgG to human immunodeficiency virus (HIV) contrasts with normal or impaired IgA local response in HIV infection. *J Infect Dis*. 1995;172(3):691-7.
- 16 Grulich AE, Zablotska I. Commentary: Probability of HIV transmission through anal intercourse. *Int J Epidemiol*. 2010;39(4):1064-5.
- 17 Jin F, Jansson J, Law M, Prestage GP, Zablotska I, Imrie JC, et al. Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. *AIDS*. 2010;24(6):907-13.
- 18 Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SR. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol*. 1999;150(3):306-11.
- 19 Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, Magaret AS, Wald A, de Bruyn G, et al. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis*. 2012 February 01;205(3):358-65.

- 20 Gray RH, Wawer MJ. Probability of heterosexual HIV-1 transmission per coital act in sub-saharan africa. *J Infect Dis.* 2012 February 01;205(3):351-2.
- 21 Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in rakai, uganda. *Lancet.* 2001;357(9263):1149-53.
- 22 Campo J, Perea MA, Del Romero J, Cano J, Hernando V, Bascones A. Oral transmission of HIV, reality or fiction? an update. *Oral Dis.* 2006;12(3):219-28.
- 23 Baggaley RF, White RG, Boily MC. Systematic review of orogenital HIV-1 transmission probabilities. *Int J Epidemiol.* 2008;37(6):1255-6.
- 24 Hawkins DA. Oral sex and HIV transmission. *Sex Transm Infect.* 2001;77(5):307-8.
- 25 Richters J, Grulich A, Ellard J, Hendry O, Kippax S. HIV transmission among gay men through oral sex and other uncommon routes: Case series of HIV seroconverters, sydney. *AIDS.* 2003;17(15):2269-71.
- 26 Ditzen AK, Braker K, Zoellner KH, Teichmann D. The syphilis-HIV interdependency. *International Journal of STD and AIDS.* 2005;16(9):642-3.
- 27 Leber A, MacPherson P, Lee BC. Epidemiology of infectious syphilis in ottawa: Recurring themes revisited. *Can J Public Health.* 2008;99(5):401-5.
- 28 Simms I, Fenton KA, Ashton M, Turner KME, Crawley-Boevey EE, Gorton R, et al. The re-emergence of syphilis in the united kingdom: The new epidemic phases. *Sex Transm Dis.* 2005;32(4):220-6.
- 29 Del Romero J, Marincovich B, Castilla J, García S, Campo J, Hernando V, et al. Evaluating the risk of HIV transmission through unprotected orogenital sex. *AIDS.* 2002;16(9):1296-7.
- 30 Raiteri R, Baussano I, Giobbia M, Fora R, Sinicco A. Lesbian sex and risk of HIV transmission. *AIDS.* 1998;12(4):450-1.
- 31 Sullivan PS, Salazar L, Buchbinder S, Sanchez TH. Estimating the proportion of HIV transmissions from main sex partners among men who have sex with men in five US cities. *AIDS.* 2009;23(9):1153-62.
- 32 Hart GJ, Elford J. Sexual risk behaviour of men who have sex with men: Emerging patterns and new challenges. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(1):39-44.
- 33 Jansen IAV, Gekus RB, Davidovich U, Jurriaans S, Coutinho RA, Prins M, et al. Ongoing HIV-1 transmission among men who have sex with men in amsterdam: A 25-year prospective cohort study. *AIDS.* 2011;25(4):493-501.
- 34 Boily MC, Alary M, Baggaley RF. Neglected issues and hypotheses regarding the impact of sexual concurrency on HIV and sexually transmitted infections. *AIDS Behav.* 2012;16(2):304-11.
- 35 Morrow G, Vachot L, Vagenas P, Robbiani M. Current concepts of HIV transmission. *Curr Infect Dis Rep.* 2008;10(2):133-9.
- 36 Coates RA, Schechter MT. Sexual modes of transmission of the human immunodeficiency virus (HIV). *Sex Abuse.* 1988;1(1):115-37.
- 37 Coates RA, Calzavara LM, Read SE, Fanning MM, Shepherd FA, Klein MH, et al. Risk factors for HIV infection in male sexual contacts of men with AIDS or an AIDS-related condition. *Am J Epidemiol.* 1988;128(4):729-3.
- 38 Draughon JE. Sexual assault injuries and increased risk of HIV transmission. *Adv Emerg Nurs J.* 2012;34(1):82-7.
- 39 Watts CH, Foss AM, Hossain M, Zimmerman C, von Simson R, Klot J. Sexual violence and conflict in africa: Prevalence and potential impact on HIV incidence. *Sex Transm Infect.* 2010;86 Suppl 3:iii93-99.
- 40 Ward H, Rönn M. Contribution of sexually transmitted infections to the sexual transmission of HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS.* 2010;5(4):305-10.
- 41 Røttingen J-, Cameron WD, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: How much really is known? *Sex Transm Dis.* 2001;28(10):579-97.

- 42 Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: A meta-analysis. *J Infect Dis.* 2002;185(1):45-52.
- 43 Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: Systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS.* 2006;20(1):73-8.
- 44 Sexton J, Garnett G, Rottingen JA-. Metaanalysis and metaregression in interpreting study variability in the impact of sexually transmitted diseases on susceptibility to HIV infection. *Sex Transm Dis.* 2005;32(6):351-7.
- 45 Chin-Hong PV, Husnik M, Cranston RD, Colfax G, Buchbinder S, Da Costa M, et al. Anal human papillomavirus infection is associated with HIV acquisition in men who have sex with men. *AIDS.* 2009;23(9):1135-42.
- 46 Auvert B, Marais D, Lissouba P, Zarca K, Ramjee G, Williamson AL-. High-risk human papillomavirus is associated with HIV acquisition among south african female sex workers. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;2011:692012.
- 47 Bonell C, Weatherburn P, Hickson F. Sexually transmitted infection as a risk factor for homosexual HIV transmission: A systematic review of epidemiological studies. *International Journal of STD and AIDS.* 2000;11(11):697-700.
- 48 Smith JS, Moses S, Hudgens MG, Parker CB, Agot K, Maclean I, et al. Increased risk of HIV acquisition among kenyan men with human papillomavirus infection. *J Infect Dis.* 2010;201(11):1677-85.
- 49 Veldhuijzen NJ, Vyankandondera J, van de Wijgert JH. HIV acquisition is associated with prior high-risk human papillomavirus infection among high-risk women in rwanda. *AIDS.* 2010;24(14):2289-92.
- 50 Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(1):33-42.
- 51 Atkins MC, Carlin EM, Emery VC, Griffiths PD, Boag F. Fluctuations of HIV load in semen of HIV positive patients with newly acquired sexually transmitted diseases. *B M J.* 1996;313(7053):341-2.
- 52 Naresh A, Beigi R, Woc-Colburn L, Salata RA. The bidirectional interactions of human immunodeficiency virus-1 and sexually transmitted infections: A review. *Inf Dis Clin Prac.* 2009;17(6):362-73.
- 53 Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: The contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect.* 1999;75(1):3-17.
- 54 Johnson LF, Lewis DA. The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: A systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2008;35(11):946-59.
- 55 Barnabas RV, Webb EL, Weiss HA, Wasserheit JN. The role of coinfections in HIV epidemic trajectory and positive prevention: A systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2011 Aug 24;25(13):1559-73.
- 56 Hayes R, Watson-Jones D, Celum C, van de Wijgert J, Wasserheit J. Treatment of sexually transmitted infections for HIV prevention: End of the road or new beginning? *AIDS.* 2010;24(SUPPL. 4):S15-26.
- 57 Grosskurth H, Mosha F, Todd J, Mwijarubi E, Klokke A, Senkoro K, et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural tanzania: Randomised controlled trial. *Lancet.* 1995;346(8974):530-6.
- 58 Barnabas RV, Wasserheit JN. Riddle of the sphinx revisited: The role of STDs in HIV prevention. *Sex Transm Dis.* 2009;36(6):365-7.
- 59 Chan DJ. Factors affecting sexual transmission of HIV-1: Current evidence and implications for prevention. *Curr HIV Res.* 2005;3(3):223-41.
- 60 Fox J, Fidler S. Risk of HIV transmission in discordant partners. *J HIV Ther.* 2007;12(2):48-53.
- 61 Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med.* 2000;342(13):921-9.
- 62 Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2009;23(11):1397-404.

- 63 Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM. Relation between HIV viral load and infectiousness: A model-based analysis. *Lancet*. 2008;372(9635):314-20.
- 64 Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000;133(1):21-30.
- 65 Kobin AB, Sheth NU. Levels of adherence required for virologic suppression among newer antiretroviral medications. *Ann Pharmacother*. 2011;45(3):372-9.
- 66 Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): A meta-analysis. *AIDS and Behavior*. 2011;15(7):1381-96.
- 67 Wilson DP. Evidence is still required for treatment as prevention for riskier routes of HIV transmission. *AIDS*. 2010;24(18):2891-2.
- 68 Cohen MS, Gay C, Kashuba AD, Blower S, Paxton L. Narrative review: Antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):591-60.
- 69 Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. *AIDS*. 2003;17(4):455-80.
- 70 Anderson BL, Cu-Uvin S. Determinants of HIV shedding in the lower genital tract of women. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10(6):505-11.
- 71 Kalichman SC, Di Berto G, Eaton L. Human immunodeficiency virus viral load in blood plasma and semen: Review and implications of empirical findings. *Sex Transm Dis*. 2008;35(1):55-60.
- 72 Spinillo A, Gardella B, Zanchi S, Roccio M, Preti E. Determinants of genital shedding of human immunodeficiency virus: A review. *Curr Women's Health Rev*. 2008;4(2):118-23.
- 73 Politch JA, Mayer KH, Welles SL, O'Brien WX, Xu C, Bowman FP, et al. Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men. *AIDS*. 2012 Mar 23.
- 74 Pilcher CD, Joaki G, Hoffman IF, Martinson FE, Mapanje C, Stewart PW, et al. Amplified transmission of HIV-1: Comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection. *AIDS*. 2007;21(13):1723-30.
- 75 Miller WC, Rosenberg NE, Rutstein SE, Powers KA. Role of acute and early HIV infection in the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(4):277-82.
- 76 Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis*. 2008;198(5):687-93.
- 77 Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in rakai, uganda. *J Infect Dis*. 2005;191(9):1403-9.
- 78 Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, Carr JK, Foley B, Funkhouser RK, et al. HIV-1 nomenclature proposal. *Science*. 2000;288(5463):55-7.
- 79 Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S. Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. *AIDS*. 2006;20(16):W13-2.
- 80 Silveira J, Santos AF, Martinez AM, Goes LR, Mendoza-Sassi R, Muniz CP, et al. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 subtype C in southern brazil. *J Clin Virol*. 2012.
- 81 Kunanusont C, Foy HM, Kreiss JK, Rerks-Ngarm S, Phanuphak P, Raktham S, et al. HIV-1 subtypes and male-to-female transmission in thailand. *Lancet*. 1995;345(8957):1078-83.
- 82 Hu DJ, Buve A, Baggs J, van der Groen G, Dondero TJ. What role does HIV-1 subtype play in transmission and pathogenesis? an epidemiological perspective. *AIDS*. 1999;13(8):873-81.
- 83 Yirrell DL, Kaleebu P, Morgan D, Hutchinson S, Whitworth JA. HIV-1 subtype dynamics over 10 years in a rural ugandan cohort. *Int J STD AIDS*. 2004;15(2):103-6.
- 84 Quinn TC. Circumcision and HIV transmission. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(1):33-8.

- 85 Templeton DJ. Male circumcision to reduce sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(4):344-9.
- 86 Wawer MJ, Reynolds SJ, Serwadda D, Kigozi G, Kiwanuka N, Gray RH. Might male circumcision be more protective against HIV in the highly exposed? an immunological hypothesis. *AIDS*. 2005;19(18):2181-2.
- 87 Weiss HA, Quigley MA, Hayes RJ. Male circumcision and risk of HIV infection in sub-saharan africa: A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2000;14(15):2361-70.
- 88 Siegfried N, Muller M, Deeks J, Volmink J, Egger M, Low N, et al. HIV and male circumcision - a systematic review with assessment of the quality of studies. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(3):165-73.
- 89 Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: The ANRS 1265 trial. *PLoS Med*. 2005;2(11):1112-2.
- 90 Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in kisumu, kenya: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9562):643-56.
- 91 Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in rakai, uganda: A randomised trial. *Lancet*. 2007;369(9562):657-66.
- 92 Siegfried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2).
- 93 Byakika-Tusiime J. Circumcision and HIV infection: Assessment of causality. *AIDS Behav*. 2008;12(6):835-41.
- 94 Wawer MJ, Makumbi F, Kigozi G, Serwadda D, Watya S, Nalugoda F, et al. Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in rakai, uganda: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9685):229-37.
- 95 Weiss HA, Hankins CA, Dickson K. Male circumcision and risk of HIV infection in women: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(11):669-77.
- 96 Hankins C, Hargrove J, Williams B, Abu-Raddad L, Auvert B, Bollinger L, et al. Male circumcision for HIV prevention in high HIV prevalence settings: What can mathematical modelling contribute to informed decision making? *PLoS Medicine*. 2009;6(9):e1000109.
- 97 Millett GA, Flores SA, Marks G, Reed JB, Herbst JH. Circumcision status and risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men: A meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(14):1674-8.
- 98 Wiysonge CS, Kongnyuy EJ, Shey M, Muula AS, Navti OB, Akl EA, et al. Male circumcision for prevention of homosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011;Cochrane Database Syst.Rev.(6):CD007496.
- 99 World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crimes, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users: An integrated approach. Geneva, Switzerland: WHO; 2008.
- 100 Aceijas C, Rhodes T. Global estimates of prevalence of HCV infection among injecting drug users. *Int J Drug Policy*. 2007;18(5):352-8.
- 101 Aceijas C, Stimson GV, Hickman M, Rhodes T. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. *AIDS (London, England)*. 2004;18(17):2295-303.
- 102 Hall HI, Song R, Rhodes P, Prejean J, An Q, Lee LM, et al. Estimation of HIV incidence in the united states. *JAMA*. 2008;300(5):520-9.
- 103 van de Laar MJ, Likatavicius G, Stengaard AR, Donoghoe MC. HIV/AIDS surveillance in europe: Update 2007. *Euro Surveill*. 2008;13(50).
- 104 Santibanez SS, Garfein RS, Swartzendruber A, Purcell DW, Paxton LA, Greenberg AE. Update and overview of practical epidemiologic aspects of HIV/AIDS among injection drug users in the united states. *J Urban Health*. 2006;83(1):86-100.

- 105 New York City HIV/AIDS annual surveillance statistics [Internet]. New York: New York City Department of Health and Mental Hygiene; 2008; cited June 28, 2012]. Available from: www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/ah/surveillance2008-tables-all.pdf
- 106 Bravo MJ, Royuela L, Barrio G, de la Fuente L, Suarez M, Teresa Brugal M. More free syringes, fewer drug injectors in the case of Spain. *Social Science and Medicine*. 2007;65(8):1773-8.
- 107 Des Jarlais DC, Perlis T, Arasteh K, Torian LV, Hagan H, Beatrice S, et al. Reductions in hepatitis C virus and HIV infections among injecting drug users in New York City, 1990-2001. *AIDS*. 2005;19(Suppl 3):S20-5.
- 108 Uusküla A, Des Jarlais DC, Kals M, Rützel K, Abel-Ollo K, Talu A, et al. Expanded syringe exchange programs and reduced HIV infection among new injection drug users in Tallinn, Estonia. *BMC Public Health*. 2011;11:517.
- 109 Hagan H, Des Jarlais DC. HIV and HCV infection among injecting drug users. *Mt Sinai J Med*. 2000 Oct-Nov;67(5-6):423-8.
- 110 Abou-Saleh MT, Foley S. Prevalence and incidence of hepatitis C in drug users: A review. *Addict Disord Their Treat*. 2008;7(4):190-8.
- 111 Baggaley RF, Boily MC, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2006 Apr 4;20(6):805-12.
- 112 Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5(11):1116-8.
- 113 Hudgens MG, Longini Jr. IM, Halloran ME, Choopanya K, Vanichseni S, Kitayaporn D, et al. Estimating the transmission probability of human immunodeficiency virus in injecting drug users in Thailand. *Appl Statist*. 2001;50(1):1-14.
- 114 Lee R. Occupational transmission of bloodborne diseases to healthcare workers in developing countries: Meeting the challenges. *J Hosp Infect*. 2009;72(4):285-91.
- 115 Patz JA, Jodrey D. Occupational health in surgery: Risks extend beyond the operating room. *Aust N Z J Surg*. 1995 Sep;65(9):627-9.
- 116 Bayoumi AM, Zaric GS. The cost-effectiveness of Vancouver's supervised injection facility. *CMAJ*. 2008 Nov 18;179(11):1143-51.
- 117 Murray JM, Law MG, Gao Z, Kaldor JM. The impact of behavioural changes on the prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C among injecting drug users. *Int J Epidemiol*. 2003 Oct;32(5):708-14.
- 118 Pinkerton SD. How many HIV infections are prevented by Vancouver Canada's supervised injection facility? *Int J Drug Policy*. 2011 May;22(3):179-83.
- 119 Hu DJ, Subbarao S, Vanichseni S, Mock PA, van Griensven F, Nelson R, et al. Higher viral loads and other risk factors associated with HIV-1 seroconversion during a period of high incidence among injection drug users in Bangkok. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Jun 1;30(2):240-7.
- 120 Shah SM, Shapshak P, Rivers JE, Stewart RV, Weatherby NL, Xin KQ, et al. Detection of HIV-1 DNA in needle/syringes, paraphernalia, and washes from shooting galleries in Miami: A preliminary laboratory report. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996 Mar 1;11(3):301-6.
- 121 Havens PL, American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. Postexposure prophylaxis in children and adolescents for nonoccupational exposure to human immunodeficiency virus. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1475-89.
- 122 Papenburg J, Blais D, Moore D, Al-Hosni M, Laferriere C, Tapiero B, et al. Pediatric injuries from needles discarded in the community: Epidemiology and risk of seroconversion. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):e487-92.
- 123 Rich JD, Dickinson BP, Carney JM, Fisher A, Heimer R. Detection of HIV-1 nucleic acid and HIV-1 antibodies in needles and syringes used for non-intravenous injection. *AIDS*. 1998 Dec 3;12(17):2345-50.

- 124 Zamora AB, Rivera MO, Garcia-Algar O, Cayla Buqueras J, Vall Combelles O, Garcia-Saiz A. Detection of infectious human immunodeficiency type 1 virus in discarded syringes of intravenous drug users. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Jul;17(7):655-7.
- 125 Montella F, Di Sora F, Recchia O. Can HIV-1 infection be transmitted by a "discarded" syringe? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992 Dec;5(12):1274-5.
- 126 Russell FM, Nash MC. A prospective study of children with community-acquired needlestick injuries in Melbourne. *J Paediatr Child Health*. 2002 Jun;38(3):322-3.
- 127 Makwana N, Riordan FA. Prospective study of community needlestick injuries. *Arch Dis Child*. 2005 May;90(5):523-4.
- 128 Thomas HL, Liebeschuetz S, Shingadia D, Addiman S, Mellanby A. Multiple needle-stick injuries with risk of human immunodeficiency virus exposure in a primary school. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Oct;25(10):933-6.
- 129 de Waal N, Rabie H, Bester R, Cotton MF. Mass needle stick injury in children from the western cape. *J Trop Pediatr*. 2006 Jun;52(3):192-6.
- 130 Needle stick injuries in the community. *Paediatr Child Health*. 2008 Mar;13(3):205-18.
- 131 Nourse CB, Charles CA, McKay M, Keenan P, Butler KM. Childhood needlestick injuries in the Dublin metropolitan area. *Ir Med J*. 1997 Mar;90(2):66-9.
- 132 Slinger R, Mackenzie SG, Tepper M. Community-acquired needle stick injuries in Canadian children: Review of Canadian hospitals injury reporting and prevention program data from 1991 to 1996. *Paediatr Child Health*. 2000 Sep;5(6):324-8.
- 133 Thompson SC, Boughton CR, Dore GJ. Blood-borne viruses and their survival in the environment: Is public concern about community needlestick exposures justified? *Aust N Z J Public Health*. 2003 Dec;27(6):602-7.
- 134 Abdala N, Stephens PC, Griffith BP, Heimer R. Survival of HIV-1 in syringes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999 Jan 1;20(1):73-80.
- 135 Abdala N, Reyes R, Carney JM, Heimer R. Survival of HIV-1 in syringes: Effects of temperature during storage. *Subst Use Misuse*. 2000 Aug;35(10):1369-83.
- 136 Bruneau, J., Daniel, M., Abrahamowicz, M., Zang, G., Lamothe, F., Vincelette, J. Trends in human immunodeficiency virus incidence and risk behavior among injection drug users in Montreal, Canada: A 16-year longitudinal study. *Am J Epidemiol*. 2011;173(9):1049-58.
- 137 Roy E, Richer I, Morissette C, Leclerc P, Parent R, Claessens C, et al. Temporal changes in risk factors associated with HIV seroconversion among injection drug users in eastern central Canada. *AIDS*. 2011 Sep 24;25(15):1897-903.
- 138 Miller CL, Kerr T, Frankish JC, Spittal PM, Li K, Schechter MT, et al. Binge drug use independently predicts HIV seroconversion among injection drug users: Implications for public health strategies. *Subst Use Misuse*. 2006;41(2):199-210.
- 139 Wylie JL, Shah L, Jolly AM. Demographic, risk behaviour and personal network variables associated with prevalent hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection in injection drug users in Winnipeg, Canada. *BMC Public Health*. 2006 Sep 13;6:229.
- 140 Koester S, Glanz J, Baron A. Drug sharing among heroin networks: Implications for HIV and hepatitis B and C prevention. *AIDS Behav*. 2005 Mar;9(1):27-39.
- 141 Wiebel WW, Jimenez A, Johnson W, Ouellet L, Jovanovic B, Lampinen T, et al. Risk behavior and HIV seroincidence among out-of-treatment injection drug users: A four-year prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;12(3):282-9.
- 142 Surveillance and Risk Assessment Division, Centre for Infectious Disease Prevention and Control. I-track: Enhanced surveillance of risk behaviours among injecting drug users in Canada. phase 1 report. August 2006. Ottawa (ON): Public Health Agency of Canada; 2006.
- 143 McCoy CB, Metsch LR, Chitwood DD, Shapshak P, Comerford ST. Parenteral transmission of HIV among injection drug users: Assessing the frequency of multiperson use of needles, syringes, cookers, cotton, and water. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;18(Suppl):S25-9.

- 144 Brogly SB, Bruneau J, Vincelette J, Lamothe F, Franco EL. Risk behaviour change and HIV infection among injection drug users in montreal. *AIDS*. 2000 Nov 10;14(16):2575-82.
- 145 Zhang Y, Shan H, Trizzino J, Ruan Y, Beauchamp G, Mâsse B, et al. Demographic characteristics and risk behaviors associated with HIV positive injecting drug users in xinjiang, china. *J Infect*. 2007;54(3):285-90.
- 146 Stark K, Sieroslowski J, Muller R, Wirth D, Godwod-Sikorska C, Bienzle U. Determinants of current HIV risk behaviour among injecting drug users in warsaw, poland. *Eur J Epidemiol*. 1996 Jun;12(3):315-7.
- 147 Platt L, Rhodes T, Hickman M, Mikhailova L, Lisetsky K, Sarang A, et al. Changes in HIV prevalence and risk among new injecting drug users in a russian city of high HIV prevalence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(5):623-31.
- 148 Quan VM, Go VF, Nam LV, Bergenstrom A, Thuoc NP, Zenilman J, et al. Risks for HIV, HBV, and HCV infections among male injection drug users in northern vietnam: A case-control study. *AIDS Care*. 2009;21(1):7-16.
- 149 Kruse GR, Barbour R, Heimer R, Shaboltas AV, Toussova OV, Hoffman IF, et al. Drug choice, spatial distribution, HIV risk, and HIV prevalence among injection drug users in st. petersburg, russia. *Harm Reduct J*. 2009 Jul 31;6:22.
- 150 Kivelä PS, Krol A, Salminen MO, Geskus RB, Suni JI, Anttila V-, et al. High plasma HIV load in the CRF01-AE outbreak among injecting drug users in finland. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(4):276-83.
- 151 Wood E, Kerr T, Marshall BD, Li K, Zhang R, Hogg RS, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: Prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338.
- 152 Castel AD, Befus M, Willis S, Griffin A, West T, Hader S, et al. Use of the community viral load as a population-based biomarker of HIV burden. *AIDS*. 2012 Jan 28;26(3):345-53.
- 153 Muessig KE, Smith MK, Powers KA, Lo Y, Burns DN, Grulich AE, et al. Does ART prevent HIV transmission among MSM? *AIDS*. 2012;26.
- 154 Rhodes T, Singer M, Bourgois P, Friedman SR, Strathdee SA. The social structural production of HIV risk among injecting drug users. *Soc Sci Med*. 2005;61(5):1026-44.
- 155 Bourgois P, Lettiere M, Quesada J. Social misery and the sanctions of substance abuse: Confronting HIV risk among homeless heroin addicts in san francisco. *Soc Probl*. 1997;44(2):155-73.
- 156 Maher L, Dixon D. Policing and public health: Law enforcement and harm minimization in a street-level drug market. *Br J Criminol*. 1999;39(4):488-512.
- 157 Inciardi JA, Pottieger AE, Forney MA, Chitwood DD, McBride DC. Prostitution, IV drug use, and sex-for-crack exchanges among serious delinquents: Risks for HIV infection. *Criminology*. 1991;29(2):221-35.
- 158 Klein H, Levy JA. Shooting gallery users and HIV risk. *J Drug Issues*. 2003;33(3):751-67.
- 159 Fuller CM, Vlahov D, Latkin CA, Ompad DC, Celentano DD, Strathdee SA. Social circumstances of initiation of injection drug use and early shooting gallery attendance: Implications for HIV intervention among adolescent and young adult injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(1):86-93.
- 160 Magis-Rodríguez C, Brouwer KC, Morales S, Gayet C, Lozada R, Ortiz-Mondragón R, et al. HIV prevalence and correlates of receptive needle sharing among injection drug users in the mexican-U.S. border city of tijuana. *J Psychoactive Drugs*. 2005;37(3):333-9.
- 161 Deren S, Kang S-, Colón HM, Andia JF, Robles RR. HIV incidence among high-risk puerto rican drug users: A comparison of east harlem, new york, and bayamón, puerto rico. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(5):1067-74.
- 162 Bourgois P, Bruneau J. Needle exchange, HIV infection, and the politics of science: Confronting canada's cocaine injection epidemic with participant observation. *Med Anthropol*. 2000;18(4):325-50.
- 163 Santibanez, S.S., Garfein, R.S., Swartzendruber, A., Kerndt, P.R., Morse, E., Ompad, D., Strathdee, S., Williams, I.T., Friedman, S.R., Ouellet, L.J. Prevalence and correlates of crack-cocaine injection among young injection drug users in the united states, 1997-1999. *Drug Alcohol Depend*. 2005;77(3):227-33.

- 164 Buchanan D, Tooze JA, Shaw S, Kinzly M, Heimer R, Singer M. Demographic, HIV risk behavior, and health status characteristics of "crack" cocaine injectors compared to other injection drug users in three new england cities. *Drug Alcohol Depend.* 2006;81(3):221-9.
- 165 Booth RE, Lehman WEK, Kwiatkowski CF, Brewster JT, Sinitsyna L, Dvoryak S. Stimulant injectors in ukraine: The next wave of the epidemic? *AIDS Behav.* 2008;12(4):652-61.
- 166 Nelson KE, Galai N, Safaeian M, Strathdee SA, Celentano DD, Vlahov D. Temporal trends in the incidence of human immunodeficiency virus infection and risk behavior among injection drug users in baltimore, maryland, 1988-1998. *Am J Epidemiol.* 2002;156(7):641-53.
- 167 Tyndall MW, Currie S, Spittal P, Li K, Wood E, O'Shaughnessy MV, et al. Intensive injection cocaine use as the primary risk factor in the vancouver HIV-1 epidemic. *AIDS.* 2003;17(6):887-93.
- 168 Celentano DD, Latimore AD, Mehta SH. Variations in sexual risks in drug users: Emerging themes in a behavioral context. *Current HIV/AIDS Rep.* 2008;5(4):212-8.
- 169 Knight KR, Purcell D, Dawson-Rose C, Halkitis PN, Gomez CA. Sexual risk taking among HIV-positive injection drug users: Contexts, characteristics, and implications for prevention. *AIDS Educ Prev.* 2005;17(SUPPL. A):76-88.
- 170 Des Jarlais DC, Arasteh K, McKnight C, Hagan H, Perlman DC, Semaan S. Associations between herpes simplex virus type 2 and HCV with HIV among injecting drug users in new york city: The current importance of sexual transmission of HIV. *Am J Public Health.* 2011;101(7):1277-83.
- 171 Strathdee SA, Galai N, Safaeian M, Celentano DD, Vlahov D, Johnson L, et al. Sex differences in risk factors for hiv seroconversion among injection drug users: A 10-year perspective. *Arch Intern Med.* 2001 May 28;161(10):1281-8.
- 172 Bacon O, Lum P, Hahn J, Evans J, Davidson P, Moss A, et al. Commercial sex work and risk of HIV infection among young drug-injecting men who have sex with men in san francisco. *Sex Transm Dis.* 2006;33(4):228-34.
- 173 Li J, Liu H, Li J, Luo J, Des Jarlais D, Koram N. Role of sexual transmission of HIV among young noninjection and injection opiate users: A respondent-driven sampling study. *Sex Transm Dis.* 2011;38(12):1161-6.
- 174 Gyarmathy VA, Li N, Tobin KE, Hoffman IF, Sokolov N, Levchenko J, et al. Unprotected sex in heterosexual partnerships of injecting drug users in st. petersburg, russia. *AIDS Behav.* 2011;15(1):58-64.
- 175 Kapadia F, Latka MH, Hudson SM, Golub ET, Campbell JV, Bailey S, et al. Correlates of consistent condom use with main partners by partnership patterns among young adult male injection drug users from five US cities. *Drug Alcohol Depend.* 2007;91(SUPPL. 1):S56-63.
- 176 De P, Cox J, Boivin J-, Platt RW, Jolly AM. The importance of social networks in their association to drug equipment sharing among injection drug users: A review. *Addiction.* 2007;102(11):1730-9.
- 177 Lau JTF, Zhang J, Zhang L, Wang N, Cheng F, Zhang Y, et al. Comparing prevalence of condom use among 15,379 female sex workers injecting or not injecting drugs in china. *Sex Transm Dis.* 2007;34(11):908-16.
- 178 Spittal PM, Bruneau J, Craib KJP, Miller C, Lamothe F, Weber AE, et al. Surviving the sex trade: A comparison of HIV risk behaviours among street-involved women in two canadian cities who inject drugs. *AIDS Care.* 2003;15(2):187-95.
- 179 Platt L, Rhodes T, Lowndes CM, Madden P, Sarang A, Mikhailova L, et al. Impact of gender and sex work on sexual and injecting risk behaviors and their association with HIV positivity among injecting drug users in an HIV epidemic in togliatti city, russian federation. *Sex Transm Dis.* 2005;32(10):605-12.
- 180 Bull SS, Piper P, Rietmeijer C. Men who have sex with men and also inject drugs - profiles of risk related to the synergy of sex and drug injection behaviors. *J Homosex.* 2002;42(3):31-5.
- 181 Shafer KP, Hahn JA, Lum PJ, Ochoa K, Graves A, Moss A. Prevalence and correlates of HIV infection among young injection drug users in san francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002 Dec 1;31(4):422-31.

- 182 McCoy CB, Lai S, Metsch LR, Messiah SE, Zhao W. Injection drug use and crack cocaine smoking: Independent and dual risk behaviors for HIV infection. *Ann Epidemiol*. 2004 Sep;14(8):535-42.
- 183 Jenness SM, Neaigus A, Hagan H, Murrill CS, Wendel T. Heterosexual HIV and sexual partnerships between injection drug users and noninjection drug users. *AIDS Patient Care STDS*. 2010;24(3):175-81.
- 184 Mizuno, Y., Purcell, D.W., Latka, M.H., Metsch, L.R., Ding, H., Gomez, C.A., Knowlton, A.R. Is sexual serosorting occurring among HIV-positive injection drug users? comparison between those with HIV-positive partners only, HIV-negative partners only, and those with any partners of unknown status. *AIDS Behav*. 2010;14(1):92-102.
- 185 Arasteh K, Des Jarlais DC. At-risk drinking and injection and sexual risk behaviors of HIV-positive injection drug users entering drug treatment in new york city. *AIDS Patient Care STDS*. 2009;23(8):657-61.
- 186 Deren S, Strauss S, Kang S-, Colan HM, Robles RR. Sex risk behaviors of drug users: A dual site study of predictors over time. *AIDS Educ Prev*. 2008;20(4):325-37.
- 187 O'Connell JM, Lampinen TM, Weber AE, Chan K, Miller ML, Schechter MT, et al. Sexual risk profile of young men in vancouver, british columbia, who have sex with men and inject drugs. *AIDS Behav*. 2004 Mar;8(1):17-23.
- 188 Weber AE, Craib KJ, Chan K, Martindale S, Miller ML, Cook DA, et al. Determinants of HIV seroconversion in an era of increasing HIV infection among young gay and bisexual men. *AIDS*. 2003 Mar 28;17(5):774-7.
- 189 Koblin BA, Husnik MJ, Colfax G, Huang Y, Madison M, Mayer K, et al. Risk factors for HIV infection among men who have sex with men. *AIDS*. 2006;20(5):731-9.
- 190 DeBeck K, Kerr T, Li K, Fischer B, Buxton J, Montaner J, et al. Smoking of crack cocaine as a risk factor for HIV infection among people who use injection drugs. *CMAJ*. 2009;181(9):585-9.
- 191 Assessing the risk of HIV infection after an isolated exposure incident. *Prescrire Int*. 2012 Apr;21(126):102-3.
- 192 Faruque S, Edlin BR, McCoy CB, Word CO, Larsen SA, Schmid DS, et al. Crack cocaine smoking and oral sores in three inner-city neighborhoods. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996 Sep;13(1):87-92.
- 193 Porter J, Bonilla L, Drucker E. Methods of smoking crack as a potential risk factor for HIV infection: Crack smokers' perception and behavior. *Contemp Drug Probl*. 1997;24:319-48.
- 194 Porter J, Bonilla L. Crack users' cracked lips: An additional HIV risk factor. *Am J Public Health*. 1993 Oct;83(10):1490-1.
- 195 Wallace JI, Porter J, Weiner A, Steinberg A. Oral sex, crack smoking, and HIV infection among female sex workers who do not inject drugs. *Am J Public Health*. 1997 Mar;87(3):470.
- 196 Theall KP, Sterk CE, Elifson KW, Kidder D. Factors associated with positive HIV serostatus among women who use drugs: Continued evidence for expanding factors of influence. *Public Health Rep*. 2003;118(5):415-24.
- 197 Ross MW, Williams ML. Sexual behavior and illicit drug use. *Annu Rev Sex Res*. 2001;12:290-31.
- 198 Strathdee SA, Stockman JK. Epidemiology of HIV among injecting and non-injecting drug users: Current trends and implications for interventions. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010;7(2):99-106.
- 199 Weatherby NL, Shultz JM, Chitwood DD, McCoy HV, McCoy CB, Ludwig DD, et al. Crack cocaine use and sexual activity in miami, florida. *J Psychoactive Drugs*. 1992 Oct-Dec;24(4):373-80.
- 200 Longshore, D., Anglin, M.D. Number of sex partners and crack cocaine use: Is crack an independent marker for HIV risk behavior? *J Drug Issues*. 1995;25(1):1-10.
- 201 Edlin BR, Irwin KL, Ludwig DD, McCoy HV, Serrano Y, Word C, et al. High-risk sex behavior among young street-recruited crack cocaine smokers in three american cities: An interim report. *J Psychoactive Drugs*. 1992;24(4):363-71.

- 202 Fullilove MT, Lown EA, Fullilove RE. Crack hos and skeezers: Traumatic experiences of women crack users. *J Sex Res.* 1992;29(2):275-87.
- 203 Booth RE, Watters JK, Chitwood DD. HIV risk-related sex behaviors among injection drug users, crack smokers, and injection drug users who smoke crack. *Am J Public Health.* 1993;83(8):1144-8.
- 204 Kwiatkowski, C.F., Booth,R.E. HIV-seropositive drug users and unprotected sex. *AIDS Behav.* 1998;2(2):151-9.
- 205 Colfax G, Santos G-, Chu P, Vittinghoff E, Pluddemann A, Kumar S, et al. Amphetamine-group substances and HIV. *Lancet.* 2010;376(9739):458-74.
- 206 Molitor F, Truax SR, Ruiz JD, Sun RK. Association of methamphetamine use during sex with risky sexual behaviors and HIV infection among non-injection drug users. *West J Med.* 1998 Feb;168(2):93-7.
- 207 Chesney MA, Barrett DC, Stall R. Histories of substance use and risk behavior: Precursors to HIV seroconversion in homosexual men. *Am J Public Health.* 1998 Jan;88(1):113-6.
- 208 Colfax G, Coates TJ, Husnik MJ, Huang Y, Buchbinder S, Koblin B, et al. Longitudinal patterns of methamphetamine, popper (amyl nitrite), and cocaine use and high-risk sexual behavior among a cohort of san francisco men who have sex with men. *J Urban Health.* 2005;82(SUPPL. 1):62-70.
- 209 Drumright LN, Little SJ, Strathdee SA, Slymen DJ, Araneta MR, Malcarne VL, et al. Unprotected anal intercourse and substance use among men who have sex with men with recent HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Nov 1;43(3):344-50.
- 210 Leigh BC, Stall R. Substance use and risky sexual behavior for exposure to HIV. issues in methodology, interpretation, and prevention. *Am Psychol.* 1993 Oct;48(10):1035-4.
- 211 Ostrow DG, Beltran ED, Joseph JG, DiFranceisco W, Wesch J, Chmiel JS. Recreational drugs and sexual behavior in the chicago MACS/CCS cohort of homosexually active men. chicago multicenter AIDS cohort study (MACS)/coping and change study. *J Subst Abuse.* 1993;5(4):311-25.
- 212 Purcell DW, Moss S, Remien RH, Woods WJ, Parsons JT. Illicit substance use, sexual risk, and HIV-positive gay and bisexual men: Differences by serostatus of casual partners. *AIDS.* 2005 Apr;19 Suppl 1:S37-47.
- 213 Purcell DW, Parsons JT, Halkitis PN, Mizuno Y, Woods WJ. Substance use and sexual transmission risk behavior of HIV-positive men who have sex with men. *J Subst Abuse.* 2001;13(1-2):185-200.
- 214 Stall R, Purcell DW. Intertwining epidemics: A review of research on substance use among men who have sex with men and its connection to the AIDS epidemic. *AIDS Behav.* 2000;4(2):181-92.
- 215 Stall R, Paul JP, Greenwood G, Pollack LM, Bein E, Crosby GM, et al. Alcohol use, drug use and alcohol-related problems among men who have sex with men: The urban men's health study. *Addiction.* 2001 Nov;96(11):1589-601.
- 216 Thiede H, Valleroy LA, MacKellar DA, Celentano DD, Ford WL, Hagan H, et al. Regional patterns and correlates of substance use among young men who have sex with men in 7 US urban areas. *Am J Public Health.* 2003 Nov;93(11):1915-21.
- 217 Mattison AM, Ross MW, Wolfson T, Franklin D, San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. Circuit party attendance, club drug use, and unsafe sex in gay men. *J Subst Abuse.* 2001;13(1-2):119-26.
- 218 Barrio G, de La Fuente L, Toro C, Brugal TM, Soriano V, Gonzalez F, et al. Prevalence of HIV infection among young adult injecting and non-injecting heroin users in spain in the era of harm reduction programmes: Gender differences and other related factors. *Epidemiol Infect.* 2007;135(4):592-603.
- 219 Chiasson MA, Stoneburner RL, Hildebrandt DS, Ewing WE, Telzak EE, Jaffe HW. Heterosexual transmission of HIV-1 associated with the use of smokable freebase cocaine (crack). *AIDS.* 1991 Sep;5(9):1121-6.
- 220 Li J, Liu H, Li J, Luo J, Koram N, Detels R. Sexual transmissibility of HIV among opiate users with concurrent sexual partnerships: An egocentric network study in yunnan, china. *Addiction.* 2011;106(10):1780-7.

- 221 Carey JW, Mejia R, Bingham T, Ciesielski C, Gelaude D, Herbst JH, et al. Drug use, high-risk sex behaviors, and increased risk for recent HIV infection among men who have sex with men in Chicago and Los Angeles. *AIDS Behav.* 2009;13(6):1084-96.
- 222 Hoffman JA, Klein H, Eber M, Crosby H. Frequency and intensity of crack use as predictors of women's involvement in HIV-related sexual risk behaviors. *Drug Alcohol Depend.* 2000 Mar 1;58(3):227-36.
- 223 Edlin BR, Irwin KL, Faruque S, McCoy CB, Word C, Serrano Y, et al. Intersecting epidemics--crack cocaine use and HIV infection among inner-city young adults. multicenter crack cocaine and HIV infection study team. *N Engl J Med.* 1994 Nov 24;331(21):1422-7.
- 224 Sullivan PS, Nakashima AK, Purcell DW, Ward JW. Geographic differences in noninjection and injection substance use among HIV-seropositive men who have sex with men: Western United States versus other regions. supplement to HIV/AIDS surveillance study group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998 Nov 1;19(3):266-73.
- 225 Kwiatkowski CF, Booth RE. HIV risk behaviors among older American drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;33(SUPPL. 2):S131-7.
- 226 Newell M-, Dunn DT, Peckham CS, Semprini AE, Pardi G. Vertical transmission of HIV-1: Maternal immune status and obstetric factors. *AIDS.* 1996;10(14):1675-81.
- 227 The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: Results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;8(5):506-10.
- 228 Birkhead GS, Pulver WP, Warren BL, Klein SJ, Parker MM, Caggana M, et al. Progress in prevention of mother-to-child transmission of HIV in New York State: 1988-2008. *J Public Health Manag Pract.* 2010;16(6):481-9.
- 229 Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, De Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS.* 2008;22(8):973-81.
- 230 McDonald AM, Zurynski YA, Wand HC, Giles ML, Elliot EJ, Ziegler JB, et al. Perinatal exposure to HIV among children born in Australia, 1982-2006. *Med J Aust.* 2009;190(8):416-20.
- 231 Naver L, Lindgren S, Belfrage E, Gyllenstein K, Lidman K, Gisslén M, et al. Children born to HIV-1-infected women in Sweden in 1982-2003: Trends in epidemiology and vertical transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(4):484-9.
- 232 Lehman DA, Farquhar C. Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission. *Rev Med Virol.* 2007;17(6):381-403.
- 233 Kourtis AP, Bulterys M, Nesheim SR, Lee FK. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. *JAMA.* 2001;285(6):709-12.
- 234 John GC, Kreiss J. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Epidemiol Rev.* 1996;18(2):149-57.
- 235 Katzenstein DA, Mbizvo M, Zijenah L, Gittens T, Munjoma M, Hill D, et al. Serum level of maternal human immunodeficiency virus (HIV) RNA, infant mortality, and vertical transmission of HIV in Zimbabwe. *J Infect Dis.* 1999;179(6):1382-7.
- 236 Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med.* 1999;341(6):394-402.
- 237 Bailey A, Newell M-, Peckham C, De Rossi A, Ehrnst A, Grosch-Wörner I, et al. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS.* 1999;13(11):1377-85.
- 238 Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas J-, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French perinatal cohort. *AIDS.* 2008;22(2):289-9.
- 239 Tuomala RE, O'Driscoll PT, Bremer JW, Jennings C, Xu C, Read JS, et al. Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *J Infect Dis.* 2003;187(3):375-84.

- 240 John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA, Richardson BA, Panteleeff D, Mwatha A, et al. Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: Association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. *J Infect Dis.* 2001;183(2):206-12.
- 241 Yang C, Li M, Newman RD, Shi Y, Ayisi J, van Eijk AM, et al. Genetic diversity of HIV-1 in western kenya: Subtype-specific differences in mother-to-child transmission. *AIDS.* 2003 July 25;17(11):1667-74.
- 242 Renjifo B, Gilbert P, Chaplin B, Msamanga G, Mwakagile D, Fawzi W, et al. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. *AIDS.* 2004 August 20; 18(12):1629-36.
- 243 Krivine A, Launay O, Firtion G, Finkielstejn L, Jullien V, Rozenberg F, et al. Does HIV-1 subtype D have a higher risk of vertical transmission than other HIV subtypes? *J Infect Dis.* 2009;199(10):1553-4.
- 244 Tapia N, Franco S, Puig-Basagoiti F, Menendez C, Alonso PL, Mshinda H, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 subtype on mother-to-child transmission. *J Gen Virol.* 2003;84(3):607-13.
- 245 Martínez AM, Hora VP, Santos AL, Mendoza-Sassi R, Von Groll A, Scares EA, et al. Determinants of HIV-1 mother-to-child transmission in southern brazil. *An Acad Bras Cienc.* 2006;78(1):113-21.
- 246 Lee M-, Hallmark RJ, Frenkel LM, Del Priore G. Maternal syphilis and vertical perinatal transmission of human immunodeficiency virus type-1 infection. *Int J Gynecol Obstet.* 1998;63(3):247-52.
- 247 Chen KT, Segú M, Lumey LH, Kuhn L, Carter RJ, Bulterys M, et al. Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1341-8.
- 248 Roberts S. Herpes simplex virus: Incidence of neonatal herpes simplex virus, maternal screening, management during pregnancy, and HIV. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21(2):124-30.
- 249 Ellington SR, King CC, Kourtis AP. Host factors that influence mother-to-child transmission of HIV-1: Genetics, coinfections, behavior and nutrition. *Future Virol.* 2011;6(12):1451-69.
- 250 Mwanyumba F, Gaillard P, Inion I, Verhofstede C, Claeys P, Chohan V, et al. Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29(3):262-9.
- 251 Chi BH, Mudenda V, Levy J, Sinkala M, Goldenberg RL, Stringer JSA. Acute and chronic chorioamnionitis and the risk of perinatal human immunodeficiency virus-1 transmission. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):174-81.
- 252 Taha TE, Brown ER, Hoffman IF, Fawzi W, Read JS, Sinkala M, et al. A phase III clinical trial of antibiotics to reduce chorioamnionitis-related perinatal HIV-1 transmission. *AIDS.* 2006;20(9):1313-21.
- 253 Hershov RC, Riestter KA, Lew J, Quinn TC, Mofenson LM, Davenny K, et al. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfected mothers. *J Infect Dis.* 1997;176(2):414-20.
- 254 Pillay T, Khan M, Moodley J, Adhikari M, Coovadia H. Perinatal tuberculosis and HIV-1: Considerations for resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(3):155-6.
- 255 The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 - a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med.* 1999;340(13):977-8.
- 256 The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: A randomised clinical trial. *Lancet.* 1999;353(9158):1035-9.
- 257 Duarte G, Read JS, Gonin R, Freimanis L, Ivalo S, Melo VH, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity in latin american and caribbean countries among women who are infected with human immunodeficiency virus-1: The NICHD international site development initiative (NISDI) perinatal study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):215-29.
- 258 Thorne C, Newell M-. Prevention of mother-to-child transmission of HIV infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17(3):247-52.

- 259 European Collaborative Study. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: Changing practices in western europe. *HIV Med.* 2010;11(6):368-7.
- 260 Minkoff H, Burns DN, Landesman S, Youchah J, Goedert JJ, Nugent RP, et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):585-9.
- 261 Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Navarro C. Intrapartum fetal invasive procedures and perinatal transmission of HIV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;87(1):63-7.
- 262 Turner BJ, Hauck WW, Fanning TR, Markson LE. Cigarette smoking and maternal-child HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1997;14(4):327-3.
- 263 Peterson PK, Gekker G, Chao CC, Schut R, Molitor TW, Balfour Jr. HH. Cocaine potentiates HIV-1 replication in human peripheral blood mononuclear cell cocultures. involvement of transforming growth factor- β . *J Immunol.* 1991;146(1):81-4.
- 264 Rodriguez EM, Mofenson LM, Chang B-, Rich KC, Fowler MG, Smeriglio V, et al. Association of maternal drug use during pregnancy with maternal HIV culture positivity and perinatal HIV transmission. *AIDS.* 1996;10(3):273-82.
- 265 Burns DN, Landesman S, Muenz LR, Nugent RP, Goedert JJ, Minkoff H, et al. Cigarette smoking, premature rupture of membranes, and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4+ levels. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994;7(7):718-26.
- 266 Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet.* 1992;340(8819):585-8.
- 267 Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2000;283(9):1167-74.
- 268 The Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: An individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis.* 2004;189(12):2154-66.
- 269 Coutoudis A, Pillay K, Kuhn L, Spooner E, Tsai W-, Coovadia HM. Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: Prospective cohort study from durban, south africa. *AIDS.* 2001;15(3):379-87.
- 270 Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Quinn TC, Mtimavalye L, et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 1999;180(1):93-8.
- 271 Willumsen JF, Filteau SM, Coutoudis A, Newell M-, Rollins NC, Coovadia HM, et al. Breastmilk RNA viral load in HIV-infected south african women: Effects of subclinical mastitis and infant feeding. *AIDS.* 2003;17(3):407-14.
- 272 Embree JE, Njenga S, Datta P, Nagelkerke NJ, Ndinya-Achola JO, Mohammed Z, et al. Risk factors for postnatal mother-child transmission of HIV-1. *AIDS.* 2000 Nov 10;14(16):2535-41.
- 273 Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, Steele MS, John-Stewart GC, Mbori-Ngacha DA, et al. Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. *J Infect Dis.* 2003;187(5):741-7.
- 274 Richardson BA, John-Stewart GC, Hughes JP, Nduati R, Mbori-Ngacha D, Overbaugh J, et al. Breast-milk infectivity in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *J Infect Dis.* 2003;187(5):736-40.
- 275 Lunney KM, Iliff P, Mutasa K, Ntozini R, Magder LS, Moulton LH, et al. Associations between breast milk viral load, mastitis, exclusive breast-feeding, and postnatal transmission of HIV. *Clin Infect Dis.* 2010 Mar 1;50(5):762-9.