



Cancer du col de l'utérus inaugural du Sida chez la femme : p. 29.

Données sur la grippe à virus A(H5N1) à Hong Kong et sur le début de l'épidémie de grippe à virus A(H3N2) en France : p. 31.

N° 8/1998

24 février 1998

ENQUÊTE

CANCER DU COL DE L'UTÉRUS INAUGURAL DU SIDA CHEZ LA FEMME

F. LAMONTAGNE, R. PINGET, F. LOT, J. PILLONEL, A. LAPORTE
(Réseau national de Santé publique)

L'infection par le VIH chez la femme est associée à une prévalence élevée de dysplasies du col utérin et à une évolution d'autant plus sévère de ces lésions que le déficit immunitaire est profond [1]. Cela a conduit à l'inclusion du cancer invasif du col de l'utérus (CIC) parmi les critères définissant le Sida en janvier 1993, principalement dans le but de sensibiliser les cliniciens à la surveillance gynécologique des femmes séropositives [2].

Les objectifs de cette étude étaient, à partir des données de la surveillance épidémiologique du Sida en France, de comparer d'une part l'incidence du CIC chez les femmes infectées par le VIH à celle observée dans la population générale, d'autre part les caractéristiques des femmes débutant le Sida par un CIC à celles des femmes le débutant par une autre affection.

SUJETS ET MÉTHODES

Rapport standardisé d'incidence du CIC entre les femmes infectées par le VIH non atteintes du Sida et les femmes de la population générale

L'ensemble des cas de Sida survenus chez des femmes adultes (âgées de plus de 15 ans) diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 1996, et déclarés au RNSP avant le 1^{er} mars 1997, ont été analysés. Du fait des délais de déclaration, les données des années 1995 et 1996 ont été redressées pour les calculs d'incidence et les analyses de tendance. Concernant l'incidence du CIC dans la population générale, les données ont été recueillies à partir des renseignements fournis, pour la période 1988-1992, par les registres de cancers du réseau FRANCIM, qui couvrent 10% de la population française. Seuls les cancers invasifs du col, c'est-à-dire franchissant la membrane basale, ont été pris en compte. Tous les cas inaugurant un Sida déclarés au RNSP ont fait l'objet d'une confirmation de la nature invasive du cancer auprès du clinicien déclarant.

L'incidence du CIC par classe d'âge chez les femmes séropositives non atteintes du Sida a pu être estimée à partir des données de surveillance du Sida pour le numérateur et de la modélisation de l'épidémie à VIH pour le dénominateur. Une estimation du nombre de CIC survenus chez des femmes séropositives entre 1993 et 1996 a pu être ainsi déduite des données issues des déclarations obligatoires, car tout CIC découvert chez une femme dont la séropositivité est connue donne en principe lieu à la déclaration d'un nouveau cas de Sida. D'autre part, bien qu'il ne soit pas directement connu, l'effectif de la population des femmes séropositives non atteintes du Sida peut être évalué à un maximum de 120 000 personnes-années pour la période considérée (on estime à environ 30 000 le nombre de femmes séropositives en France). La structure par classe d'âge de cette population, en la supposant relativement stable au cours du temps, a été approximativement évaluée à partir de celle des femmes ayant débuté un Sida entre 1993 et 1996, en la décalant de 5 ans. Les taux d'incidence par classe d'âge ainsi calculés ont été comparés aux estimations des mêmes taux dans la population générale par un rapport d'incidence standardisé sur l'âge (SIR). L'intervalle de confiance à 95 % du SIR a été calculé selon la méthode de Breslow et Day.

Comparaison des femmes avant débuté le Sida par un CIC à celles l'ayant débuté par une autre affection

Ont été comparés, à partir des renseignements figurant sur les fiches de déclarations obligatoires du Sida : l'âge, le nombre de lymphocytes T4, la connaissance préalable du statut sérologique, les antécédents de traitement antirétroviral, le mode de contamination, la nationalité, la catégorie socioprofessionnelle, la région de domicile et le taux de survie 4 ans après.

Le Chi2 de Pearson a été utilisé pour comparer les variables dont la distribution était approximativement normale et le test de Wilcoxon pour l'âge et le nombre médian de lymphocytes T4. Les taux de survie 4 ans après l'entrée dans le Sida ont été calculés selon la méthode actuarielle et comparés par le test du logrank. Les évolutions dans le temps de la proportion de CIC parmi les cas de Sida déclarés ont été testées par un Chi2 de tendance linéaire.

RÉSULTATS

Fréquence du CIC parmi les affections inaugurales du Sida, variations temporelles et géographiques

De 1993 à 1996, 3 790 (4 080 après redressement) cas de Sida ont été déclarés chez des femmes adultes. Parmi ces cas, 82 (87 après redressement), soit 2,2 %, ont été inaugurés par un CIC. Le cancer du col a été ainsi, par ordre de fréquence, le 15^e mode d'entrée dans le Sida chez la femme. Cette proportion a diminué entre 1993 et 1994 (tabl. 1).

Tableau 1. – Fréquence du cancer invasif du col utérin (CIC) parmi les infections inaugurales du Sida chez la femme adulte de 1993 à 1996

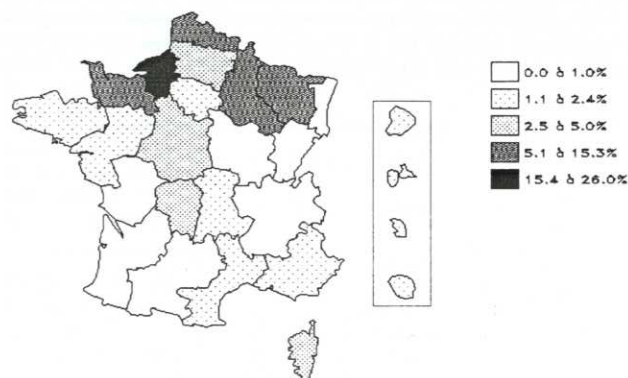
	Année de diagnostic				Total	p
	1993	1994	1995*	1996*		
Nombre de cas de Sida inaugurés par un CIC (%)	32 (3,0)	20 (1,8)	22 (2,1)	13 (1,5)	87 (2,2)	0,01**
Ensemble des cas de Sida ...	1 056	1 107	1 053	864	4 080	

* Données redressées pour tenir compte des délais de déclaration.

** Chi-deux de tendance linéaire.

La proportion de CIC parmi les affections inaugurales du Sida était très variable selon les régions, s'étendant de 0 à 26 %. Les taux les plus élevés ont été observés dans le nord de la France (fig. 1).

Figure 1. – Proportion de cancer du col parmi les affections inaugurales du SIDA chez la femme (période 1993-1996)



Rapport d'incidence standardisé du CIC chez les femmes séropositives

Durant la période étudiée, le rapport d'incidence standardisé du cancer du col de l'utérus chez les femmes infectées par le VIH non atteintes du Sida était environ égal à 6,9 [5,5-8,5]. Ce sont en grande majorité des femmes séropositives âgées de 20 à 49 ans, soit plus jeunes que celles habituellement concernées par ce cancer dans la population générale, qui ont été touchées.

Caractéristiques des femmes ayant débuté le Sida par un CIC

Les femmes ayant débuté le Sida par un CIC différaient des autres femmes au stade Sida par :

- un nombre médian de lymphocytes T4 au diagnostic du Sida très significativement supérieur;
- un taux de survie 4 ans après l'entrée dans le Sida significativement supérieur;
- une proportion de contaminations liées à la toxicomanie plus importante, de façon très significative et globalement croissante de 1993 à 1996 (tabl. 2).

Tableau 2. - Caractéristiques des femmes adultes ayant débuté un Sida entre 1993 et 1996 selon leur affection inaugurale

Caractéristiques au diagnostic de la maladie	Affection inaugurale		p
	CIC	Autre	
Âge, médian (années).....	33	33	NS*
Taux de survie 4 ans après l'entrée dans le Sida (%) ..	36	13	< 0,01**
Nombre médian de lymphocytes T4 (par mm ³).....	186	43	< 0,001*
Proportion de femmes connaissant leur statut sérologique.....	85	81	NS***
Délai médian entre la première sérologie positive connue et le début du Sida (trimestres).....	23	21	NS*
Proportion de femmes ayant bénéficié d'un traitement antirétroviral pré-Sida (%).....	48	52	NS***
Contaminations liées à l'usage de drogue (%).....	57	33	< 0,001***
Proportion de femmes de nationalité étrangère (%)...	19	20	NS***

* Test de Wilcoxon.

** Test du logrank.

*** Chi-2 de Pearson.

En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre ces 2 groupes de femmes concernant leur âge médian au diagnostic du Sida, la connaissance de leur statut sérologique, l'ancienneté de la découverte de leur séropositivité, la fréquence d'un traitement antirétroviral pré-Sida, leurs nationalités et leurs catégories socioprofessionnelles.

DISCUSSION

La fréquence du cancer du col de l'utérus parmi les affections inaugurales du Sida durant la période 1993-1996 en France est comparable à celles rapportées par les organismes nationaux de surveillance du Sida aux États-Unis - 1,3 % en 1993 [3], 2 % en 1996 [4] - et en Italie de janvier 1993 à septembre 1995 - 1,8 % [5]. Elle confère au CIC une place non négligeable parmi les complications de l'infection à VIH chez la femme.

L'estimation du rapport d'incidence standardisé du CIC chez les femmes séropositives est minimale. Seul le nombre de CIC survenant chez des femmes dont la séropositivité est connue et inaugurant un Sida est disponible grâce aux déclarations obligatoires. Les CIC survenant chez des femmes infectées par le VIH mais non dépistées et surtout ceux survenant après l'entrée dans le Sida ne sont pas connus. Or, le risque de CIC étant accru par l'immunodéficience, son incidence est a priori plus forte au stade du Sida. Les estimations des taux d'incidence du CIC dans la population générale ont sans doute été également surévaluées car elles étaient basées sur des données concernant une période antérieure à celle étudiée, or on constate une baisse régulière de l'incidence de ce cancer [6]. Malgré ces limites, on peut raisonnablement penser que le risque de CIC est nettement augmenté chez les femmes infectées par le VIH, et que les victimes sont plus jeunes que celles habituellement touchées par ce cancer.

Les femmes ayant débuté le Sida par un CIC se distinguaient nettement de celles l'ayant inauguré par une autre affection, sur plusieurs points. Elle étaient moins immunodéprimées comme en témoigne leur taux de lymphocytes T4. Cela explique sans doute leur meilleur pronostic vital. Ces résultats avaient déjà été constatés. Ils sont en faveur d'une survenue précoce du CIC dans l'histoire naturelle de l'infection à VIH. Des études américaines précédentes, il ressortait d'ailleurs que ces femmes étaient plus jeunes que celles débutant le Sida par une autre affection [3] et qu'elles ignoraient beaucoup plus fréquemment leur séropositivité (dans 71% des cas), faisant du CIC un mode de découverte privilégié de l'infection par le VIH. Ces conclusions n'ont pas été retrouvées, la première peut-être par manque de puissance, la seconde probablement pour des raisons plus fondamentales. Les CIC sont en effet survenus en France chez des femmes qui connaissaient leur statut sérologique aussi bien que les autres, voire plutôt mieux. Ceci peut-être lié d'une part à une moindre recherche du CIC chez les femmes non connues comme séropositives et d'autre part à la sur-représentation observée des toxicomanes car on sait qu'elles bénéficient d'un meilleur dépistage de l'infection à VIH que les femmes des autres groupes de transmission.

La plus grande proportion de toxicomanes parmi les femmes débutant le Sida par un CIC avait également été observée aux États-Unis [3] et en Italie [5]. Deux explications pourraient être avancées : des facteurs de risque de cancer du col, notamment l'infection par le papilloma virus humain, possiblement plus fréquents dans cette population et un moins bon suivi gynécologique, ce qui ne leur permet pas d'être traitées au stade de lésions précancéreuses. Cette proportion a en outre globalement augmenté de 1993 à 1996. L'éventuelle amélioration du dépistage des dysplasies du col chez les femmes séropositives, explication plausible de la baisse d'incidence du CIC observée, pourrait avoir moins concerné les toxicomanes.

Les disparités géographiques observées dans la proportion de Sida inaugurés par un CIC ne sont en revanche pas expliquées par les variations régionales de la proportion de toxicomanes parmi les cas de Sida déclarés, qui avait une distribution quasi opposée. En l'absence d'interprétation évidente, ces disparités évoquent des variations de la prévalence des facteurs de risque du CIC ou une inégalité de la prise en charge gynécologique des femmes séropositives, notamment des toxicomanes, selon les régions. Elles reproduisent assez bien les gradients Sud-Nord de la mortalité par cancer de l'utérus dans la population générale en France et de l'incidence du CIC dans le sud-ouest de l'Europe [6].

Les données de la surveillance épidémiologique du Sida en France ont ainsi permis de retrouver la plupart des conclusions des études antérieures sur le cancer du col de l'utérus et le VIH. L'importance d'une surveillance gynécologique rigoureuse des femmes séropositives a été maintes fois soulignée. *A posteriori*, l'excès de risque observé chez les toxicomanes, les fortes disparités régionales et la baisse globale d'incidence du CIC confirment la nécessité du dépistage des lésions précoces dans la prévention de ce cancer chez les femmes infectées par le VIH.

RÉFÉRENCES

- MAIMAN M., FRUCHTER R.G., GUY L., CUTHILL S., LEVINE P., SERUR E. - HIV infection and invasive cervical cancer. - *Cancer*, 1993; 71 : 402-406.
- Centers for Disease Control and Prevention. - 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. - *MMWR*, 1992; 41 (RR-17) : 1-19.
- KLEVEN M.R., FLEMING P.L., MAYS M.A., FREY R. - Characteristics of women with AIDS and invasive cervical cancer. - *Obstet. and Gynecol.*, 1996; 88 : 269-273.
- Centers for Disease Control and Prevention. - HIV/AIDS Surveillance Report, 1996; 8 (no. 2) : 16, 18, 38.
- SERRAINO D., NAPOLI P.A., ZACCARELLI M. - High frequency of invasive cervical cancer among female injecting drug users with AIDS in Italy. - *AIDS*, 1996; 10 : 1041-1055.
- RAYMOND L., MÉNÉGOZ F., FIORETTA G., et al. - Recent trends in incidence of cervical cancer in several regions of South-Western Europe. - *Rev. épidém. Santé publ.*, 1995; 43 : 122-126.

DONNÉES SUR LA GRIPPE À VIRUS A(H5N1) À HONG KONG ET SUR LE DÉBUT DE L'ÉPIDÉMIE DE GRIPPE À VIRUS A(H3N2) EN FRANCE

Centres nationaux de référence de la grippe⁽¹⁾. Réseau national de santé publique⁽²⁾,
Groupes régionaux d'observation de la grippe⁽³⁾. Réseau « Sentinelles » de l'unité 144 de l'INSERM⁽⁴⁾.
Direction générale de la Santé

Depuis le 29 décembre 1997, aucun nouveau cas de grippe A (H5N1) humain n'a été déclaré par les autorités sanitaires de Hong Kong et par l'OMS. Deux jours plus tôt, les résultats de l'enquête sérologique menée par les Centers for Diseases Control (Atlanta, États-Unis) autour du premier cas d'infection humaine par le virus aviaire A (H5N1) avaient été rendus publics. Ils suggéraient très fortement que la source majeure sinon exclusive de l'infection de l'homme était constituée par des volailles vivantes infectées. Par ailleurs, l'analyse génétique des virus isolés des six premiers cas a montré qu'il s'agissait de virus exclusivement d'origine aviaire. Sur la base de ces observations, les autorités sanitaires de la région administrative spéciale de Hong Kong ont alors procédé à l'abattage massif de toutes les volailles du territoire (29/12/97). Au 13 février 1998, le bilan est de 18 cas humains de grippe A (H5N1) confirmés, parmi lesquels sept, soit 39 %, sont survenus chez des sujets de moins de 5 ans. Six décès sont à déplorer. Bien qu'il soit encore trop tôt pour tirer des conclusions définitives, il semble que le risque majeur d'une pandémie de grippe A (H5N1) ne soit plus à craindre, dans l'immédiat au moins. De nouveaux résultats d'enquêtes menées autour de cas postérieurs au premier devraient étayer l'évaluation de la situation. Il convient cependant de rester vigilants, d'autant plus que des virus A (H5N1) ont été isolés d'autres espèces d'oiseaux dans la région de Hong Kong, constituant ainsi un réservoir du virus A (H5N1). De plus un réassortiment de ce virus avec un virus grippal humain lors de la saison de la grippe qui débute dans quelques semaines à Hong Kong ne peut être écarté formellement avec les risques d'émergence d'un nouveau virus capable de se transmettre facilement chez l'homme.

Depuis l'annonce du premier cas, la cellule de lutte contre la grippe dont le rythme des réunions était bisannuel s'est réunie à cinq reprises. Le plan de lutte qui avait été rédigé a pu être partiellement réévalué au regard d'une situation réelle et complétée sur un certain nombre de points. L'existence de la cellule de lutte, sa capacité à être mobilisée et à nouer des contacts au niveau européen ainsi qu'avec les CDC d'Atlanta a permis aux autorités françaises chargées de la Santé publique de mettre en place rapidement des mesures concrètes.

Ainsi, afin de renforcer la surveillance et de détecter rapidement l'introduction du virus A (H5N1) en France, une information aux voyageurs de retour de Hong Kong a été mise en place dès le 21 décembre 1997. Cette information a été réalisée par la distribution, par les personnels d'équipage, de notices sur les vols français en provenance directe de Hong Kong et par affichage d'une information dans les aéroports internationaux français. Un numéro de téléphone a été mis en place pour le compte de la Direction générale de la Santé à l'Institut Pasteur dès le 19 décembre 1997. Cette ligne téléphonique spéciale a été largement utilisée notamment par les passagers de retour de, ou au départ pour Hong Kong et plus généralement la Chine et le sud-est asiatique. Le réseau GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe) ainsi que le Service Médical d'Urgence des Aéroports de Paris ont permis la mise en place d'un système de prélèvement chez les personnes de retour de Hong Kong, destiné à détecter d'éventuels cas importés. Au total, 1 296 kits ont été distribués à des médecins pour prélever des patients présentant un syndrome grippal au retour de l'Asie du Sud-Est. Un bilan des appels téléphoniques au 20 janvier a permis de recenser 184 appels depuis l'ouverture de la ligne (le 20 décembre 1997), le nombre des appels a décliné quelques jours après l'abattage des poulets à Hong Kong et s'est établi entre 3 et 17 appels par jour ouvrable. Le corps médical a été informé de la situation par la presse spécialisée dès le 21 décembre 1997. L'information a également été véhiculée aux Services d'Urgence des Hôpitaux par la Direction générale de la Santé grâce aux Directions départementales des Affaires sanitaires et sociales.

Les services vétérinaires ont pris des mesures visant à renforcer d'une part la limitation de l'introduction d'oiseaux et de volailles en provenance d'Asie du Sud-Est, d'autre part la surveillance de la circulation des virus aviaires.

Un avis aux importateurs d'oiseaux et volailles de toute espèce a été publié au *Journal Officiel* du 27 décembre 1997, suspendant les introductions, sur le territoire métropolitain et dans les départements d'outre-mer, d'oiseaux vivants et de volailles vivantes de toutes espèces originaires ou en provenance des pays d'Asie suivants : Birmanie, Cambodge, Chine, Hong Kong, Indonésie, Laos, Malaisie, Philippines, Singapour, Taiwan, Thaïlande et Vietnam. Le réseau de surveillance des directions des services vétérinaires a été mis en alerte pour renforcer la surveillance de la circulation des virus de la grippe aviaire en France.

La levée des mesures mises en place en France a été discutée lors de la dernière réunion en date de la cellule de lutte contre la grippe (16 janvier 1998). L'analyse de l'évolution de la situation par les membres de cette cellule, en contact permanent, a conduit à leur levée sans toutefois relâcher

la vigilance qui reste indispensable du fait de la persistance d'un réservoir aviaire du virus. Au cours des réunions de la cellule de lutte d'autres décisions concrètes ont été prises. Elles concernent notamment la constitution de stocks de médicaments antiviraux, l'élaboration par le Réseau national de Santé publique d'un arbre de décision sur la conduite à tenir face à un cas suspect de grippe A d'un sous-type nouveau chez l'homme.

Ces événements récents illustrent la pertinence de l'anticipation du risque toujours présent d'une pandémie grippale et confirment le bien-fondé de la conception de mesures en dehors des situations où les événements se succèdent à un rythme rapide, même s'il est toujours nécessaire d'ajuster des mesures prises dans un cadre théorique au virus grippal en cause. Si la menace d'une épidémie liée au virus grippal A (H5N1) est pour le moment écartée, la survenue d'un syndrome grippal chez un voyageur ayant séjourné lors des trois jours précédents à Hong Kong doit continuer d'attirer l'attention du médecin et faire pratiquer systématiquement la recherche du virus sur un prélèvement de gorge auprès de l'un des deux centres nationaux de référence.

Enfin, la surveillance de la grippe en France qui repose sur des médecins libéraux, permet de détecter rapidement l'émergence d'épidémies d'une part (par le réseau de médecins sentinelles) et les types de virus circulant d'autre part (par les réseaux de médecins des Groupes régionaux d'observation de la grippe). Ces deux réseaux qui fonctionnent en complémentarité, ont permis de détecter récemment l'entrée dans une situation épidémique de grippe en France le 10 février 1998. Le bulletin *Sentinelles-hebdo* du 17 février indique une incidence de 341 cas pour 100 000 habitants pour un seuil de 137 pendant la semaine du 9 au 16 février. Les prélèvements réalisés par les médecins des GROG permettent d'indiquer que le virus grippal prédominant qui circule en France (comme en Allemagne, en Suisse et aux États-Unis) est le A/Sydney/5/97 (H3N2), que quelques virus B ont été également isolés, ainsi que 2 virus A (H1N1) en Basse-Normandie. Ces souches A (H1N1) sont antigéniquement apparentées au variant A/Wuhan/371/95, qui n'avaient jusqu'à présent jamais circulé en Europe. La souche A/Sydney/5/97 (H3N2) est imparfaitement couverte par le vaccin utilisé pour l'hémisphère Nord. Cette souche variante A (H3N2) entre dans la composition du vaccin qui sera distribué dans l'hémisphère Sud. Ce n'est pas la première fois que l'on constate en Europe la circulation de virus voisins ou de variants de la souche vaccinale. L'introduction de cette souche dans le prochain vaccin pour l'hémisphère Nord sera évoquée lors de la réunion de l'OMS dans la 2^e quinzaine de février. Les données épidémiologiques actuelles montrent que cette grippe touche particulièrement des sujets jeunes (enfants ou jeunes adultes). Les cas confirmés ont une symptomatologie typique, associant une fièvre (particulièrement élevée), des myalgies, une asthénie, une toux précoce. Rien ne permet actuellement de prévoir quelle sera l'ampleur ni la durée de l'épidémie cette année.

(1) CNR de la grippe France-Nord :

Unité de génétique moléculaire des virus respiratoires
Institut Pasteur
28, rue du Dr ROUX
75724 PARIS Cedex 15
Tél : 01 45 68 87 25

CNR de la grippe France-Sud :

Laboratoire de virologie
Faculté de Médecine
69373 LYON Cedex 08
Tél : 04 78 77 70 28

(2) Réseau national de Santé publique

14, rue du Val-d'Osne
94415 SAINT-MAURICE Cedex
Tél. : 01 41 79 67 00

(3) Groupes régionaux d'observation de la grippe

Coordination nationale
39, rue Saint-Antoine
75004 PARIS
Tél. : 01 42 71 49 50

(4) Réseau «Sentinelles»

INSERM Unité 144
27, rue de Chaligny
75012 PARIS
Tél. : 01 44 73 84 68

Données provisoires non validées

IMPRIMERIE NATIONALE 8 002178 1 M3

Autres pays, avion économique : 330 FF HT; suppl. par avion rapide 25 FF HT.