



db OK
*En espérant continuer avec vous cette année 1992,
l'équipe du B.E.H. vous adresse ses meilleurs vœux*

ENQUÊTE

ANALYSE DE LA SURVIE DES SUJETS ATTEINTS DE SIDA DIAGNOSTIQUÉS DANS LES PRINCIPAUX HÔPITAUX PARISIENS

M.-C. DELMAS, C. PATRIS, J. PILLONEL, J. GAMBIER, M. VACARIE, I. DE VINCENZI, F. LOT, A. LAPORTE, J.-B. BRUNET

INTRODUCTION

Le système de surveillance du SIDA a été mis en place en France en 1982. Si la sous-déclaration des cas de SIDA est considérée comme faible, en revanche, la notification des décès des sujets atteints de SIDA est plus inconstamment effectuée. Elle a donc été complétée par une enquête réalisée par la Direction générale de la Santé et la Direction départementale des Affaires sanitaires et sociales de Paris, comprenant une revue des certificats des causes médicales de décès et une enquête auprès des médecins des principaux hôpitaux de Paris ayant déclaré des cas de SIDA [1]. Cette enquête a par ailleurs permis de retrouver des cas de SIDA qui n'avaient pas été initialement déclarés. Les données de surveillance ainsi actualisées ont été analysées afin de décrire la durée de survie des sujets atteints de SIDA et d'identifier des facteurs pronostiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude concerne tous les cas de SIDA survenus chez l'adulte (âge supérieur à 15 ans) et diagnostiqués avant le mois de mai 1989 dans les principaux hôpitaux de Paris (1). Le statut vital a été déterminé à la date du 31 juillet 1990, soit avec un recul minimal de 15 mois.

La durée de survie a été calculée à partir de la date de diagnostic du SIDA et a été étudiée en fonction du sexe, de l'âge au moment du diagnostic, du groupe de transmission, de la manifestation initiale et de l'année du diagnostic.

Les courbes de survie ont été construites par la méthode actuarielle et ont été comparées par le test du logrank. Le modèle de Cox a été utilisé pour l'analyse multivariée de la survie afin de déterminer les facteurs liés à la survie après ajustement sur l'ensemble des variables étudiées.

Les sujets pour lesquels le statut vital n'a pu être déterminé ont été exclus de l'analyse de survie.

RÉSULTATS

3 707 cas de SIDA ont été diagnostiqués chez des adultes avant mai 1989 dans les principaux hôpitaux de Paris.

Parmi ces 3 707 sujets, 889 (24,0 %) sont vivants à la date du 31 juillet 1990, 2 543 (68,6 %) sont morts et 275 (7,4 %) sont perdus de vue.

513 cas qui n'avaient pas été initialement déclarés à la D.G.S. ont été retrouvés par l'enquête complémentaire. Le pourcentage de sous-déclaration est donc estimé dans cette étude à 14 % (513/3 707).

La médiane globale de survie estimée sur les 3 432 sujets non perdus de vue est de 16,7 mois et les probabilités cumulées de survie sont de 62,2 % à 1 an, 34,1 % à 2 ans et 19,6 % à 3 ans.

Analyse univariée (tabl. 1)

En analyse univariée (sans ajustement), la survie ne diffère pas significativement entre les hommes et les femmes.

En revanche, la survie est d'autant plus courte que les sujets sont plus âgés au moment du diagnostic.

La survie diffère selon le groupe de transmission. La meilleure survie est observée chez les hémophiles et la plus courte chez les transfusés.

Les résultats concernant les principales manifestations au moment du diagnostic sont donnés dans le tableau 1. Le meilleur pronostic est observé chez les sujets diagnostiqués avec une tuberculose extrapulmonaire isolée pour lesquels la médiane de survie (M.S.) est de 27,8 mois. La survie de ces sujets, ainsi que celle des sujets diagnostiqués avec une candidose œsophagienne isolée (M.S. : 21,6 mois) ne diffèrent pas significativement de la survie des sujets diagnostiqués avec un sarcome de Kaposi (S.K.) isolé (M.S. : 22,3 mois) [respectivement, $p = 0,26$ et $p = 0,82$]. En revanche, les sujets diagnostiqués avec une pneumonie à *Pneumocystis carinii* isolée (M.S. : 17,6 mois) ou une toxoplasmose cérébrale isolée (M.S. : 13,7 mois) ont une survie significativement plus courte que celle des sujets diagnostiqués avec un S.K. isolé ($p < 10^{-4}$ pour chacune de ces pathologies). Un plus mauvais pronostic (avec des médianes de survie inférieures à un an) est observé chez les sujets diagnostiqués avec un lymphome (M.S. : 7,2 mois), une encéphalopathie à V.I.H. (M.S. : 7,1 mois) ou une association de plusieurs pathologies : plusieurs infections opportunistes (M.S. : 9,0 mois) ou S.K. associé à une ou plusieurs infections opportunistes (M.S. : 9,7 mois).

L'analyse en fonction de l'année du diagnostic porte uniquement sur les cas vérifiant la définition du SIDA pré-1987 afin d'éliminer un biais lié à la modification de la définition du SIDA en 1987. On note une amélioration significative de la survie depuis le début de l'épidémie et jusqu'en 1989, la médiane est passée de 10,8 mois pour les sujets diagnostiqués avant 1986 à 18,8 mois pour les sujets diagnostiqués en 1989. L'augmentation la plus importante se situe entre 1986 et 1987. Il n'existe pas de différence significative entre 1988 et 1989 ($p = 0,93$).

(1) Hôpitaux de Paris rentrant dans l'étude : Bichat, Broussais, Claude-Bernard, Cochin, Hôtel-Dieu, Laënnec, Necker, Pasteur, Pitié-Salpêtrière, Rothschild, Saint-Antoine, Saint-Joseph, Saint-Louis, Tarnier, Tenon.

Figure 1. — Pneumonie à *Pneumocystis carinii*, survie en fonction de l'année du diagnostic (N = 785)

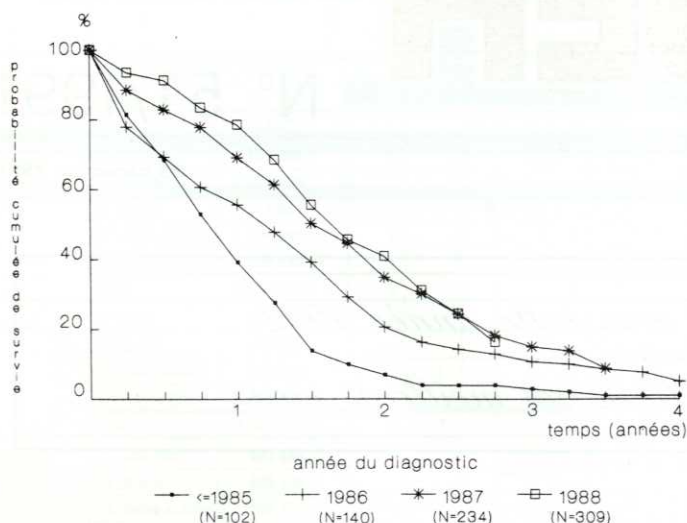


Figure 2. — Toxoplasmose cérébrale, survie en fonction de l'année du diagnostic (N = 234)

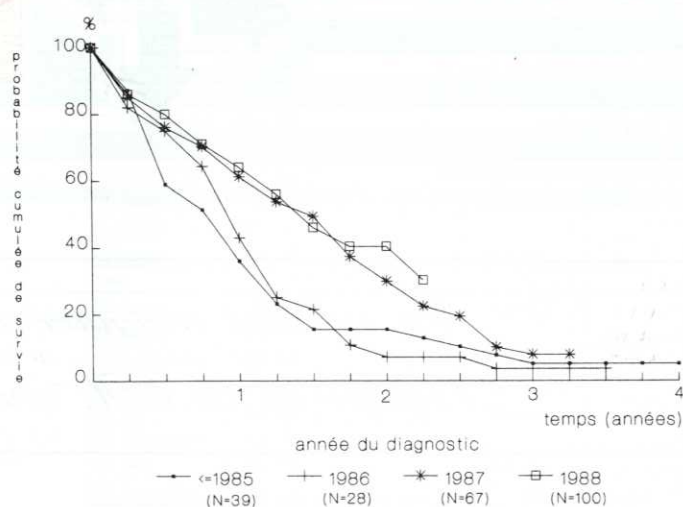


Figure 3. — Sarcome de Kaposi, survie en fonction de l'année du diagnostic (N = 829)

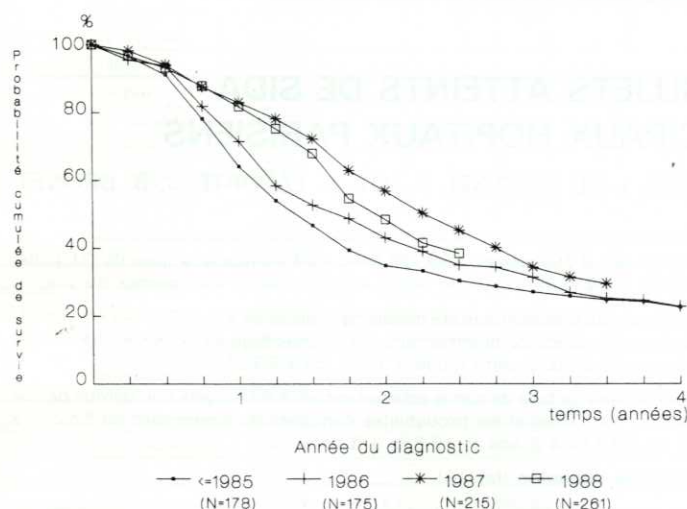
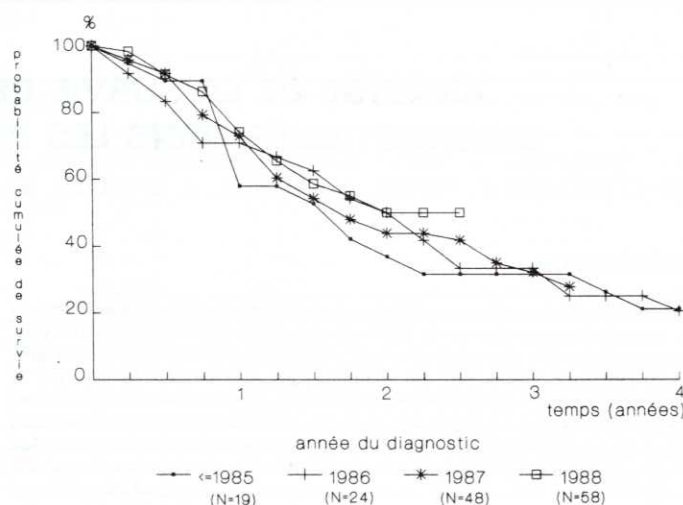


Figure 4. — Candidose œsophagienne, survie en fonction de l'année du diagnostic (N = 149)



Entre 1986 et 1987, cette amélioration semble concerner essentiellement la survie à court terme : les probabilités cumulées de survie à 1 an ont augmenté de 51,5 % à 66,4 %. Par contre, les probabilités cumulées de survie à 3 ans ne diffèrent pas significativement (respectivement 16,9 % et 18,3 %, $p = 0,51$).

L'amélioration de la survie par année de diagnostic est notamment observée pour les sujets diagnostiqués avec une pneumonie à *Pneumocystis carinii* isolée (fig. 1). Entre 1985 et 1986, cette amélioration ne concerne que les sujets ayant survécu au moins 1 an. Par contre, entre 1986 et 1987, cette amélioration apparaît dès le court terme. De même, la survie des sujets diagnostiqués avec une toxoplasmose cérébrale s'est améliorée et cette amélioration apparaît principalement entre 1986 et 1987 (fig. 2). Pour le sarcome de Kaposi, l'amélioration est moins nette (fig. 3) et pour la candidose œsophagienne, on n'observe pas d'amélioration (fig. 4).

Analyse multivariée (tabl. 1)

Dans l'analyse multivariée, les facteurs qui restent liés à la survie après ajustement sont : l'âge au moment du diagnostic, l'année du diagnostic et la manifestation clinique initiale.

Les risques relatifs de décès obtenus après ajustement sur l'ensemble des variables sont donnés dans le tableau 1.

On observe une augmentation progressive du risque de décès avec l'âge, et une diminution du risque de décès pour les sujets diagnostiqués plus récemment. Le pronostic diffère selon la manifestation initiale. Certaines manifestations sont associées à de moins bons pronostics : toxoplasmose cérébrale, encéphalopathie à V.I.H., lymphome et association de plusieurs pathologies et à l'inverse, on peut isoler un groupe de pathologies de meilleurs pronostics : sarcome de Kaposi, tuberculose extrapulmonaire et candidose œsophagienne.

Après ajustement, le groupe de transmission n'apparaît plus significativement lié à la survie. Le fait que le groupe de transmission soit significativement lié à la survie dans l'analyse univariée s'explique par un « effet âge ». En effet, les sujets transfusés sont significativement plus âgés que les autres sujets (âge moyen 49 ans contre 37 ans, $p < 10^{-4}$), après prise en compte de l'âge, les sujets transfusés ont le même pronostic.

DISCUSSION

Plusieurs facteurs ont été retenus comme facteurs pronostiques : l'âge des sujets au moment du diagnostic du SIDA, l'année du diagnostic et la manifestation clinique initiale. Le sexe et le groupe de transmission ne sont pas liés à la survie après ajustement.

Le pronostic est d'autant moins bon que le sujet est âgé au moment du diagnostic du SIDA.

Les médianes de survie estimées par année de diagnostic, dans cette étude réalisée dans les hôpitaux parisiens, ont nettement augmenté : 10,8 mois pour les cas diagnostiqués avant 1986, 12,4 mois pour 1986, 18,5 mois pour 1987 et 19,6 mois pour 1988. Ces médianes sont comparables à celles estimées dans d'autres études : 11,4 mois pour les sujets diagnostiqués avant 1986 à New York [2], 12,2 mois pour 1986 et 15,6 mois pour 1987 à San Francisco [3], 12,5 mois pour 1986 et 20,8 mois pour 1987 dans l'état de Washington [4].

Si l'augmentation de la survie au cours du temps peut être liée à l'amélioration continue de la prise en charge médicale des patients, le saut observé pour les cas diagnostiqués en 1987 peut être rapporté à l'introduction de l'A.Z.T. cette même année.

Tableau 1. Survie en fonction du sexe, de l'âge au moment du diagnostic, du groupe de transmission, de l'année du diagnostic, de la manifestation clinique initiale et risques relatifs de décès (modèle de Cox)

	Effectif	Médiane de survie mois (σ) ^a	Probabilité cumulée de survie, % (σ) ^a				Risque relatif de décès ^c (I.C. à 95 %)
			1 an	2 ans	3 ans	p	
Tous patients	3 432	16,7 (0,3)	62,2 (0,8)	34,1 (0,9)	19,6 (0,8)		
Sexe :							
Hommes	3 163	16,7 (0,4)	62,4 (0,9)	34,2 (0,9)	19,7 (0,9)	N.S.	N.S.
Femmes	269	16,1 (1,2)	59,5 (3,0)	33,6 (3,0)	18,4 (3,2)		
Âge :							
< 30 ans	823	19,8 (0,8)	67,6 (1,6)	41,7 (1,8)	24,2 (1,9)	< 10 ⁻⁴	1,00
30-39 ans	1 417	16,9 (0,5)	62,7 (1,3)	34,0 (1,3)	19,8 (1,3)		1,23 (1,10 ; 1,38)
40-49 ans	746	16,3 (0,6)	63,0 (1,8)	33,3 (1,8)	17,2 (1,7)		1,27 (1,11 ; 1,45)
50-59 ans	328	13,8 (1,1)	54,3 (2,8)	24,6 (2,5)	15,5 (2,4)		1,60 (1,35 ; 1,89)
>= 60 ans	118	7,6 (1,1)	34,8 (4,4)	13,2 (3,3)	10,8 (3,1)		2,27 (1,76 ; 2,94)
Groupe de transmission :							
Homosexuel	2 528	17,2 (0,4)	64,5 (1,0)	34,4 (1,3)	19,4 (1,0)	< 10 ⁻⁴	N.S.
Toxicomane	285	18,2 (1,5)	61,1 (2,9)	39,3 (3,1)	22,5 (3,4)		
Homosexuel et toxicomane	67	15,2 (1,9)	58,2 (6,1)	27,3 (5,7)	19,0 (5,3)		
Hémophile	26	28,5 (2,6)	73,1 (8,7)	56,4 (10,0)	35,1 (11,8)		
Hétérosexuel	270	13,6 (1,7)	53,0 (3,0)	35,5 (3,0)	22,9 (3,0)		
Transfusé	121	9,6 (1,8)	45,5 (4,5)	21,2 (4,1)	12,9 (4,0)		
Indéterminé	135	13,3 (1,2)	54,8 (4,3)	26,2 (4,0)	11,6 (3,8)		
Année de diagnostic ^b :							
<= 1985	523	10,8 (0,4)	44,7 (2,2)	20,8 (1,8)	13,9 (1,5)	< 10 ⁻⁴	1,81 (1,59 ; 2,06)
1986	552	12,4 (0,6)	51,5 (2,1)	25,9 (1,9)	16,9 (1,6)		1,67 (1,47 ; 1,89)
1987	864	18,5 (0,6)	66,4 (1,6)	36,8 (1,6)	18,3 (1,4)		1,12 (1,00 ; 1,25)
1988	967	19,6 (0,4)	71,4 (1,5)	40,5 (1,7)	—		1,00
1989	318	18,8	70,4 (2,5)	—	—		—
Manifestation initiale :							
Tuberculose extrapulmonaire isolée	97	27,8 (6,8)	75,3 (4,5)	54,2 (5,4)	42,4 (6,5)	< 10 ⁻⁴	1,08 (0,86 ; 1,50)
Infection à virus <i>Herpes simplex</i> isolée	38	23,4 (2,2)	81,6 (6,3)	47,1 (8,5)	32,2 (8,5)		1,06 (0,73 ; 1,55)
Sarcome de Kaposi isolé	905	22,3 (0,9)	76,5 (1,4)	46,2 (4,0)	35,5 (4,3)		1,00 ^d
Candidose œsophagienne isolée	166	21,6 (2,3)	71,7 (3,5)	46,2 (4,0)	35,5 (4,3)		1,08 (0,86 ; 1,35)
Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> isolée	893	17,6 (2,5)	68,9 (1,6)	32,6 (1,7)	14,0 (1,6)		1,78 (1,58 ; 2,01)
Syndrome cachectique isolé	37	16,1 (2,5)	56,7 (8,1)	43,0 (8,2)	31,3 (8,3)		1,56 (0,99 ; 2,46)
Cryptosporidiose isolée	99	15,2 (1,7)	63,6 (4,8)	32,2 (4,9)	13,2 (4,1)		1,77 (1,39 ; 2,27)
Toxoplasmose cérébrale isolée	270	13,7 (1,0)	55,6 (3,0)	28,5 (2,9)	7,7 (2,5)		2,05 (1,72 ; 2,43)
Mycobactérie atypique isolée	20	10,5 (3,4)	45,0 (11,1)	31,9 (11,2)	15,9 (9,7)		— ^e
Kaposi + infection(s) opportuniste(s)	202	9,7 (0,7)	38,6 (3,4)	11,8 (2,4)	3,1 (1,6)		3,19 (2,68 ; 3,80)
Infection à cytomégalo-virus isolée	51	9,2 (1,5)	37,3 (6,8)	21,6 (5,8)	7,9 (6,3)		2,60 (1,86 ; 3,64)
Plusieurs infections opportunistes	354	9,0 (0,9)	41,8 (2,6)	20,9 (2,2)	8,4 (1,7)		2,54 (2,19 ; 2,95)
Cryptococcose cérébrale isolée	41	7,5 (1,9)	36,6 (7,5)	22,0 (6,5)	7,3 (5,0)		3,00 (2,06 ; 4,38)
Lymphome isolé	98	7,2 (1,1)	35,7 (4,8)	23,0 (4,3)	17,9 (4,4)		2,43 (1,89 ; 3,14)
Encéphalopathie due au V.I.H. isolée	69	7,1 (2,9)	44,9 (6,0)	25,7 (5,6)	14,5 (7,1)		2,33 (1,69 ; 3,20)

a. σ = Écart type.

b. Analyse portant sur les cas vérifiant la définition du SIDA pré-1987.

c. I.C. = intervalle de confiance.

d. Les risques relatifs de décès ont été calculés par référence au sarcome de Kaposi.

e. Effectif insuffisant pour l'entrée dans le modèle de Cox.

L'absence d'amélioration significative de la survie après le diagnostic du SIDA pour la période la plus récente a été retrouvée dans la cohorte de l'hôpital général de San Francisco dont les résultats ont été présentés à la conférence internationale sur le SIDA de Florence [5].

L'hypothèse serait que les traitements précoces déplaceraient le gain de survie à la période précédant le SIDA, dont les manifestations apparaîtraient à un stade plus avancé du déficit immunitaire. Un élément de confirmation de cette hypothèse a été donné par les résultats de la cohorte multicentrique américaine (M.A.C.S.), présentés à Florence, montrant que la prise précoce d'A.Z.T. était liée à une diminution significative de la survie après le diagnostic de SIDA [6].

Cette hypothèse devra être confirmée par d'autres études mesurant l'allongement de la durée de vie des porteurs du V.I.H. et réalisées à partir de cohortes de patients suivis dès la phase asymptomatique de l'infection.

En effet, si les données de surveillance permettent de mettre en évidence globalement des modifications de la survie au niveau de l'ensemble de la population des patients atteints de SIDA, l'absence d'information sur le niveau des lymphocytes T 4 au moment du diagnostic (dans les données de surveillance) ne permet pas de prendre en compte les modifications de l'histoire naturelle de l'infection par le V.I.H. et du déficit immunitaire progressif qu'elle entraîne.

RÉFÉRENCES

- [1] PILLONEL J., LOT F., LAPORTE A., PATRIS C., VACARIE M., GAMBIER J., BRUNET J.-B. Estimation de la létalité par SIDA en France à partir de la surveillance active des décès dans les hôpitaux parisiens. *B.E.H.* n° 17/1991.
- [2] ROTHENBERG R., WOELFEL M., STONEBURNER R., MILBERG J., PARKER R., TRUMAN B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome : experience with 5 833 cases in New York City. *N. Engl. J. Med.* 1987 ; 317 : 1297-1302.
- [3] LEMP G.-F., PAYNE S.-F., NEAL D., TEMELSO T., RUTHERFORD G.-W. Survival trends for patients with AIDS. *JAMA.* 1990 ; 263 : 402-406.
- [4] LAFFERTY W.-E., GLIDDEN D., HOPKINS S.-G., Survival trends of people with AIDS in Washington State. *Am. J. Public Health.* 1991 ; 81 : 217-219.
- [5] OSMOND D., SHIHOSKI S., MOSS A.-R. Changes in AIDS survival from 1984 to 1990 in the San Francisco General Hospital Cohort Study. VII^e Conférence internationale sur le SIDA, Florence, Juin 1991.
- [6] SAAH A., HOOVER D., MUNOZ A., et al. The correlates of survival after diagnosis of AIDS. VII^e conférence internationale sur le SIDA, Florence, Juin 1991.