



INFORMATION

SUIVI DE LA PRESCRIPTION DU CENTOXIN®

En raison de l'innovation scientifique que représente le Centoxin®, du recul encore limité de l'appréciation de son efficacité, de son coût élevé et de l'impact sur les dépenses de santé, une démarche d'évaluation a été développée à trois niveaux : les prescripteurs, les établissements hospitaliers et les structures nationales (ministère, C.N.A.M., sociétés scientifiques). Cette note expose les grandes lignes de cette démarche.

Le Centoxin® contient un anticorps monoclonal de type IgM d'origine humaine qui se lie spécifiquement au lipide A de l'endotoxine des espèces bactériennes à Gram négatif. La spécialité Centoxin® a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des états septiques sévères (« sepsis syndrome »), en particulier ceux avec choc et avec diagnostic présomptif de septicémie à germe à Gram négatif.

L'efficacité du Centoxin® n'a été démontrée que dans de strictes conditions d'utilisation (1). Pour que l'efficacité de ce produit puisse se manifester, il est nécessaire que toutes les conditions d'une prise en charge efficace du patient en service de réanimation ou en unité de soins intensifs soient réunies. Pour toutes ces raisons, la commission d'autorisation de mise sur le marché a demandé à ce qu'un circuit particulier de distribution et un suivi de la prescription de ce médicament soient mis en place lors de sa commercialisation. Ces dispositions sont détaillées dans une circulaire en cours de diffusion et comportent trois volets :

- la mise en place d'un « Comité Centoxin » dans chaque établissement susceptible d'utiliser ce médicament;
- une prescription, limitée aux services de réanimation et U.S.I., par des praticiens habilités par le Comité;
- une évaluation de la prescription de ce médicament à partir de fiches standardisées de prescription et de suivi qui devront être remplies pour chaque patient traité.

1. Le **Comité Centoxin** a pour mission dans chaque établissement :
 - de déterminer les services et unités de soins intensifs qui répondent aux exigences d'utilisation du produit;
 - de fixer la liste des praticiens habilités à prescrire ou à donner leur accord à une prescription de Centoxin® et de fixer les règles internes à cet égard;
 - de veiller à l'exhaustivité du recueil des données d'évaluation pour chaque patient et à leur transmission au Comité national d'évaluation du Centoxin®;
 - de réaliser et diffuser aux prescripteurs des bilans réguliers de l'utilisation de ce médicament;
 - d'évaluer la concordance entre les pratiques médicales et les recommandations, afin de veiller, en concertation avec les prescripteurs, au bon usage de ce médicament;
 - de participer à l'évaluation des besoins annuels concernant ce médicament pour l'établissement.

2. Parallèlement, a été créé un **Comité national d'évaluation du Centoxin®**, composé de représentants des directions du ministère des Affaires sociales, de la C.N.A.M., des sociétés scientifiques concernées (Société de réanimation de langue française, Société française d'anesthésie-réanimation, Société de pathologie infectieuse de langue française, Groupe francophone de réanimation pédiatrique) et du laboratoire Centocor. Ce comité national est chargé d'évaluer la prescription du médicament à partir de l'exploitation des fiches de prescription et de suivi transmises au bureau des maladies transmissibles de la D.G.S., d'assurer une diffusion des résultats aux établissements prescripteurs et de proposer des études épidémiologiques complémentaires. Les résultats de cette évaluation seront régulièrement publiés dans le *B.E.H.* et les revues des sociétés scientifiques concernées.

(1) Ziegler E.J., Fisher C.J., Sprung C.L. et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N. Eng J. Med.* 1991; 324 : 429-39.

LE POINT SUR...

RÉVISER LA DÉFINITION DU SIDA ?

A. LAPORTE, J.-B. BRUNET

HISTORIQUE DES DÉFINITIONS ET CLASSIFICATIONS

La première **définition du SIDA** a été publiée par le C.D.C. en septembre 1982 [1], 16 mois après la découverte d'une incidence anormale de pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez des homosexuels californiens. La première révision de cette définition a eu lieu en 1985 [2], par l'ajout de pathologies comme le lymphome cérébral et l'abandon d'autres très peu fréquentes. La troisième révision a été publiée en 1987 [3], et constitue la base de la surveillance actuelle du SIDA. Les modifications apportées sont la prise en compte du statut sérologique, l'ajout de nouvelles pathologies (dont l'encéphalopathie due au V.I.H., le syndrome cachectique, la tuberculose extra-pulmonaire) et l'acceptation pour certaines pathologies d'un diagnostic présomptif.

L'objectif de la définition du SIDA est la notification à l'échelle nationale des manifestations les plus sévères de l'infection V.I.H. Le choix des pathologies les plus spécifiques de l'infection et non de l'ensemble des pathologies associées au V.I.H. est dicté par l'impératif de l'exhaustivité de la mesure. En effet, l'importance des pathologies comprises dans la définition implique une prise en charge hospitalière, ce qui réduit le nombre de médecins susceptibles d'effectuer les déclarations, et permet, par des enquêtes complémentaires locales, de mesurer le taux de sous-déclaration. Cette définition est un instrument de surveillance de l'épidémie au niveau d'une population et donc un outil pour les professionnels de santé publique.

Les classifications cliniques de l'infection s'opposent dans leur objectif et leur utilisation à la définition du SIDA. Elles englobent les formes mineures et majeures de l'infection V.I.H., elles constituent un outil à l'usage des cliniciens dans leur pratique quotidienne.

Ces classifications ont été élaborées, par les cliniciens, avant même la mise en évidence du V.I.H. Le premier système de classification des maladies associées au V.I.H. a été proposé lors de congrès médicaux consacrés aux essais thérapeutiques [4]. C'est à cette époque, alors qu'on ne disposait pas de test de dépistage de l'infection en routine, que l'A.R.C. a été défini. Après la découverte de l'agent étiologique du SIDA, divers systèmes de classification hiérarchique de l'infection V.I.H. et des pathologies associées ont été proposés.

En 1985, l'Institut de recherche de l'armée américaine « Walter Reed » met au point une classification clinique pour le personnel militaire séropositif [5]. Cette classification est la première à prendre en compte le nombre de lymphocytes T4, ses auteurs lui prêtant une valeur prédictive clinique. Elle ne prend pas en compte, toutefois, l'ensemble des manifestations cliniques associées au V.I.H. et est donc supplantée par la classification clinique du C.D.C. publiée en 1986. Cette dernière reste la classification de référence à ce jour, elle a été réalisée séparément pour les adultes [6] et les sujets de moins de 13 ans [7].

En juillet 1990, l'O.M.S. publie une « *Échelle provisoire proposée pour la détermination des stades de l'infection V.I.H. et de la maladie à V.I.H.* » [8]. Cette ultime classification regroupe la définition du SIDA et la classification clinique de 1986, elle comprend par ailleurs des paramètres biologiques, comme la lymphocytose absolue ou le nombre de lymphocytes T4. La valeur ajoutée de ce nouveau système, selon ses auteurs, serait son caractère pronostique. Le niveau de complexité atteint par ce système de classification le rend peu utilisable et peu utilisé en pratique courante.

LE PROJET DU C.D.C. DE RÉVISION DE LA DÉFINITION DU SIDA.

En avril 1991, un projet de « classification O.M.S./C.D.C. pour l'infection V.I.H. chez les adolescents et les adultes » est en discussion entre l'O.M.S., le C.D.C. et un groupe d'experts international. Il s'agit d'un remaniement du système de classification pronostique publié par l'O.M.S. en juillet 1990. Ce projet devait être publié à très court terme dans le M.M.W.R. En mai 1991, le C.D.C. reprend le projet en y incluant une révision de la définition du SIDA. Bien que la mise en plan de la définition révisée ait été annoncée dans la presse pour le 1^{er} janvier 1992, cette date a été repoussée et n'est pas actuellement fixée.

L'objectif de révision pour le C.D.C. est d'adapter le système de surveillance du SIDA aux besoins en matière d'intervention et de planification du système de santé américain. Selon le C.D.C. l'effet des thérapeutiques sur l'allongement de la durée d'incubation de la maladie entraîne un retard dans l'enregistrement des cas. De plus la définition actuelle ne permet pas d'appréhender la population des séropositifs ayant un déficit immunitaire sévère. Cette seconde population augmente plus vite que les cas de SIDA. On ne peut donc pas estimer les besoins en prestation de cette population à partir de la surveillance du SIDA. L'élargissement de la définition actuelle aux patients asymptomatiques ayant moins de 200 cellules T4 rendrait mieux compte de la taille de cette population, le seuil choisi étant celui que l'on considère généralement aux U.S.A. comme nécessitant la mise en œuvre de traitements précoces.

LA POSITION FRANÇAISE.

En septembre 1991, un groupe de travail (*) a été constitué à la Direction générale de la Santé, composé de cliniciens, biologiste et épidémiologistes, pour discuter le projet de révision de la définition du SIDA par le C.D.C.

Les différents sujets de discussion proposés étaient l'estimation de la population concernée par cette révision à partir de différents systèmes hospitaliers de recueil de données, l'étude de la validité de ce critère biologique pour classer des patients et enfin l'impact de cette révision sur l'activité clinique.

ESTIMATION DE LA POPULATION CONCERNÉE PAR CETTE RÉVISION.

Un ensemble de données très complètes a été présenté par G. CHENE du « Groupe d'épidémiologie clinique du SIDA en Aquitaine » (G.E.C.S.A.). Ce système de surveillance regroupe 11 services cliniques du C.H.R.U. de Bordeaux ayant permis de constituer une « cohorte » de sujets porteurs du V.I.H., quel que soit le stade clinique de l'infection, depuis 1985 (B.E.H. n° 18/1990).

Une « prévalence instantanée » de la population concernée par la révision a été donnée au moment de l'inclusion dans le G.E.C.S.A. (N = 1744) :

Proportion « Ly T4 < 200/mm ³ »	26,9 % (469/1744)
Proportion « Ly T4 < 200/mm ³ et non-SIDA »	13,4 % (234/1744)
Proportion « SIDA-révision 1987 »	17,3 % (302/1744)
Proportion « SIDA-nouvelle révision »	30,7 % (302 + 234/1744)

La révision de la définition entraîne un accroissement du nombre de cas d'un facteur 1,8 (+ 77 %).

(*) Groupe de travail : D^r R. Ancelle-Park, D^r J.-B. Brunet, D^r G. Chêne, D^r Costagliola, P^r J.-F. Delfraissy, D^r R. Demeulemeester, D^r A. Laporte, D^r P. Meyer, D^r C. Michon, P^r W. Rozenbaum, P^r A. Sobel, P^r C. Sultan.

Une évolution clinique et immunologique sur 25 mois de suivi, en moyenne pour les patients asymptomatiques ayant plus de 200 Ly T4 au moment de l'inclusion dans le G.E.C.S.A. a été présentée sous la forme de probabilité de passage au stade « SIDA-révision 1987 » et au stade « Ly T4 < 200/mm³ » (comprenant les SIDA) :

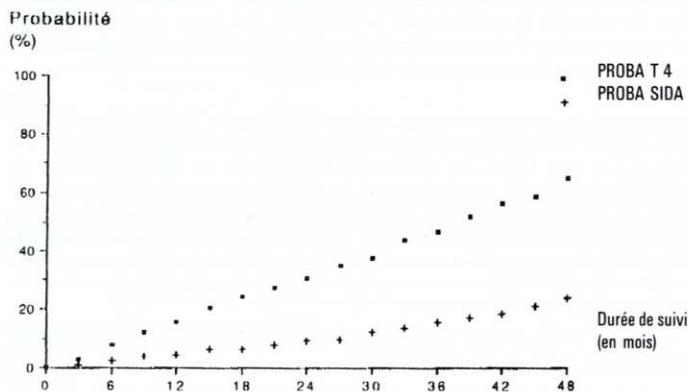
(Méthode de Kaplan-Meier)

	Probabilité SIDA (IC à 95 %)	Probabilité Ly T4 < 200/mm ³ (IC à 95 %)
12 mois	4 % (2,5 %-5,5 %)	16 % (12,6 %-19,4 %)
24 mois	10 % (7,5 %-12,5 %)	31 % (25,4 %-36,6 %)
36 mois	15 % (11,0 %-19,0 %)	47 % (38,0 %-56,0 %)
48 mois	24 % (18,0 %-31,0 %)	65 % (48,2 %-81,8 %)

La probabilité de passage au stade « Ly T4 < 200/mm³ » est plus précoce et plus rapide que le passage au stade SIDA, comme le montrent encore plus nettement les courbes de la figure 1.

Les conclusions de cette présentation du G.E.C.S.A. sont que la révision de la définition entraînerait une augmentation du nombre de cas de SIDA d'un facteur 2 au moins et que la population des « Ly T4 < 200/MM³ » augmente plus vite que celle des cas de SIDA.

Figure 1. — Courbes de passage au stade SIDA ou à un taux de lymphocytes T4 ≤ 200/mm³ pour les patients asymptomatiques et ayant plus de 200 lymphocytes T4 à l'inclusion (Méthode de Kaplan-Meier)



(Source G.E.C.S.A. - Septembre 1991)

Les autres données présentées par la Direction des Hôpitaux (D^r Demeulemester) et le Service commun n° 4 de l'I.N.S.E.R.M. (D^r Costagliola) ont confirmé les résultats du G.E.C.S.A. pour l'impact de la révision sur le nombre de cas de SIDA recensés.

VARIABILITÉ DE LA MESURE DES LY T4

Les problèmes de variabilité de la numération des lymphocytes ont été exposés par le P^r C. Sultan (hôpital Henri-Mondor).

Concernant la numération des lymphocytes, deux types d'erreur peuvent s'ajouter : l'erreur sur la lymphocytose absolue et l'erreur sur la détermination des sous-populations lymphocytaires.

En effet, pour le décompte en pourcentage des éléments sanguins, la précision des pourcentages est liée au nombre de cellules comptées. Plus le nombre de cellules diminue, ce qui est le cas pour les séropositifs, plus la marge d'erreur augmente. Par exemple si le pourcentage de cellules d'un type donné est de 20 %, l'intervalle de confiance du pourcentage sera 12-30 % si le décompte est fait sur 100 cellules, 14-27 % sur 200 cellules, 16-24 % sur 500 cellules et 17-23 % si le décompte est fait sur 1 000 cellules (d'après Rumke, in *CAP Conference*, J. A. Koepke, ed. 1977). La seule erreur statistique dans le décompte peut faire passer un sujet du normal au pathologique.

Toutefois, la diffusion ces dernières années de la cytométrie de flux (comptage sur plus de 1 000 cellules et informatisation du système) a permis d'améliorer considérablement les résultats.

Au total, si des techniques fiables sont utilisées, le seul élément significatif de variation reste le délai entre le prélèvement sanguin et son analyse par le laboratoire (en l'absence de fixation).

LE POINT DE VUE DES CLINIENS

Deux cliniciens sur cinq (P^r Rozenbaum, hôpital Rothschild, P^r Delfraissy, hôpital A.-Beclère) se prononcent favorablement sur la révision de la définition. L'argument est la diminution prévisible des deux principales infec-

tions opportunistes (P.C.P., TOXO) du fait de la généralisation du recours aux prophylaxies dans les prochaines années. Le maintien de la définition actuelle entraînerait une perte de l'exhaustivité du recensement du niveau d'immunodéficience initialement défini.

Certains cliniciens ont critiqué le seuil choisi de 200 Ly T4, et proposent un seuil plus proche de 100 Ly T4. Ce dernier chiffre correspondrait plus au niveau d'immunodéficience présenté par les sujets entrant dans le SIDA depuis l'introduction des thérapeutiques.

Par rapport à la modification dans leur pratique clinique, ils expriment tous le fait que ce taux de 200 Ly T4 est un des seuils à partir duquel ils prennent des décisions thérapeutiques (prophylaxie P.C.P., par exemple), et que ce niveau d'immunodéficience représente un tournant dans la prise en charge médicale et psychologique des patients.

Par rapport à la perception de la maladie par les patients, trois cliniciens sur cinq pensent que l'image de la maladie va être changée du fait de l'absence de réalité clinique perceptible dans le cas d'un sujet asymptomatique ayant moins de 200 Ly T4. Deux d'entre eux (Pr Sobel, Conseil national du SIDA et Dr Michon, hôpital Louis-Mourier) craignent des répercussions psychologiques importantes pour les patients et s'opposent donc à la révision. Un troisième (Dr Meyer, Association vaincre le SIDA) considère que pour certains patients, l'introduction de ce critère est positive, car elle permet une meilleure prise de conscience de la part des patients et des cliniciens de la gravité réelle de la situation, en vue d'obtenir un meilleur recours aux thérapeutiques existantes.

Par rapport à la fiabilité de la mesure des Ly T4, la plupart des cliniciens ne voient pas d'obstacle à utiliser les taux de T4, rendus par les laboratoires dans les conditions actuelles, pour classer les patients.

En effet, ils utilisent ces résultats de laboratoires pour prendre des décisions thérapeutiques et comme critères d'inclusion ou de jugement dans les essais, décisions plus lourdes de conséquences.

LE POINT DE VUE DES ÉPIDÉMIOLOGISTES CHARGÉS DE LA SURVEILLANCE DU SIDA

La surveillance du SIDA s'intègre dans un système commun aux pays européens, avec qui il est nécessaire de définir une position commune. Une position française devait être élaborée en prévision d'une réunion des responsables des systèmes de surveillance nationaux tenues à Paris les 16 et 17 septembre 1991. La position adoptée peut être résumée de la façon suivante.

- La révision de la définition n'entraînerait pas en France d'amélioration de la prise en charge individuelle des patients par la Sécurité sociale. La définition actuelle n'est pas utilisée en France comme critère de prise en charge à 100 %. Les recommandations du Haut comité médical de la Sécurité sociale avaient étendu, en 1987, la notion de SIDA avéré à l'ensemble des pathologies regroupées dans le stade IV de la classification clinique du C.D.C. En 1989, ces critères ont été étendus aux personnes asymptomatiques ayant moins de 350 cellules CD4.

RECOMMANDATIONS DES CENTRES NATIONAUX DE SURVEILLANCE À PROPOS DE LA DÉFINITION DU SIDA

Le Centre européen de surveillance du SIDA a réuni, les 16 et 17 septembre 1991, les représentants des pays de la Communauté européenne ainsi que ceux de la Norvège, de la Suède, de la Suisse et un représentant du bureau régional de l'O.M.S., pour discuter de l'éventualité d'une révision de la définition du SIDA. Cette discussion était nécessaire compte tenu des propositions du C.D.C.

Un représentant du C.D.C. a présenté les raisons les ayant amenés à proposer de réviser la définition aux U.S.A., révision qui reviendrait à inclure tout patient ayant moins de 200 lymphocytes T4 par mm³ quelles que soient ses manifestations cliniques. Le résultat attendu aux États-Unis serait, pour des groupes extérieurs au C.D.C., une amélioration de l'accessibilité aux programmes d'aide médicale. Pour le C.D.C., cette révision permettra de mieux évaluer le poids de l'infection V.I.H. pour le système de soins aux États-Unis.

Après discussion, cinq raisons principales ont été énoncées pour ne pas adopter cette révision en Europe.

- L'accès aux soins est très différent entre les États-Unis et les pays d'Europe qui, eux, disposent de systèmes de couverture des frais médicaux et d'autres avantages sociaux.

- Toutes les pathologies contenues dans la définition du SIDA de 1987 sont graves et nécessitent des soins, ce qui permet d'atteindre une bonne exhaustivité dans la notification, et de mesurer la sous-déclaration. Une définition basée sur le nombre de lymphocytes T4 rendrait la notification très dépendante de l'activité de dépistage et du suivi régulier des sujets porteurs du V.I.H. C'est ainsi que cette révision augmenterait de façon importante le nombre de cas notifiables, mais l'exhaustivité serait impossible à évaluer.

- Le développement d'une approche plus globale de l'épidémie provoquée par le V.I.H. passe par le développement de systèmes de surveillance différents de la surveillance du SIDA. Les enquêtes de prévalence menées par l'A.N.R.S. et la D.G.S., les réseaux de médecins ou de laboratoires sentinelles, les enquêtes hospitalières, qui portent sur l'ensemble de la population séropositive, doivent répondre à cet objectif.

- La surveillance du SIDA est le seul système permettant actuellement d'analyser à long terme les tendances de l'épidémie. Le changement de définition basée sur le critère proposé par le C.D.C. supprimerait cette possibilité (voir le texte adopté par les pays européens).

- Les divergences radicales d'appréciations apparues chez les cliniciens remettrait en question la fiabilité des données recueillies sans possibilité de mesurer les biais introduits dans la déclaration.

- Il ne sera plus possible d'analyser les données recueillies sur les diagnostics d'infections opportunistes initiales, et donc d'étudier l'impact des thérapeutiques préventives sur l'épidémie. Il n'est donc pas justifié de réviser la définition du SIDA, en revanche il est nécessaire de développer des systèmes hospitaliers et extra-hospitaliers de surveillance de l'infection pour compléter les données fournies par la surveillance du SIDA.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] C.D.C. — Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (A.I.D.S.). — United States. — *M.M.W.R.*, 1982, 31:507-514.
- [2] C.D.C. — Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting. — *M.M.W.R.*, 1985, 34:373-375.
- [3] C.D.C. — Revision of the C.D.C. surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. — *M.M.W.R.*, 1987; 36:1-15S.
- [4] HAVERKOS H.W. et al. — Classification of H.T.L.V.-III/L.A.V. related diseases. — *J. Infect. Dis.*, 1985, 152:1095.
- [5] Redfield R.R. et al. — The Walter Reed staging classification for H.T.L.V.-III/L.A.V. infection. — *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314:131-132.
- [6] C.D.C. — Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. — *M.M.W.R.*, 1986, 35:334-339.
- [7] C.D.C. — Classification system for human immunodeficiency virus (H.I.V.) Infection in children under 13 years of age. — *M.M.W.R.*, 1987, 36:225-226.
- [8] W.H.O. — Interim proposal for a W.H.O. staging for H.I.V. Infection and diseases. *Weekly Epidemiol Record*, 1990, 65:221-224.

- Les personnes suivies régulièrement sur le plan immunologique seraient sur-représentées par l'application de cette définition. Il pourrait en résulter une distorsion dans la contribution des différents groupes de transmission dans l'évolution de l'épidémie. L'interprétation des tendances serait biaisée et la comparaison avec les données recueillies selon la définition de 1987 impossible.

- Selon cette définition, des sujets porteurs de l'infection V.I.H. asymptomatiques seront classés comme « SIDA », avec toutes les conséquences psychologiques et sociales que cela peut entraîner.

- La numération des lymphocytes T4 n'est pas encore standardisée et comporte des variations intra-individuelles et d'un laboratoire à l'autre.

Le groupe de travail réaffirme l'intérêt de la détermination des lymphocytes T4 dans la classification de l'infection V.I.H. et pour le suivi des patients. Toutefois, compte tenu des 5 points mentionnés plus haut le groupe s'est prononcé unanimement contre le projet de révision de la définition pour l'Europe. Néanmoins, le groupe affirme que la surveillance du SIDA telle qu'elle est réalisée actuellement ne peut donner, à elle seule, une image précise de l'épidémie, et par conséquent d'autres systèmes de surveillance doivent être envisagés pour compléter la surveillance du SIDA.

N.B. — Deux pays n'ayant pas encore pris position officiellement, cette déclaration ne peut pas être considérée comme définitivement avalisée par tous les pays, ni par le bureau régional de l'O.M.S.