

Le taux de vaccination de la population VIH+ contre l'hépatite B est très faible y compris dans les groupes de transmission (UDI et homosexuels) pour lesquels cette vaccination est fortement recommandée [3,6]. Cette donnée a pu être collectée de façon différente d'un service à l'autre à partir de la déclaration du patient lui-même ou de données plus objectives (vaccination documentée, immunogénicité vérifiée...). Bien que le dépistage des co-infections VIH-VHB ou VIH-VHC soit recommandé [3], le statut des patients vis-à-vis du VHB reste encore trop souvent indéterminé (19 %) et le résultat de l'ARN VHC manquant (10 %). La fluctuation des marqueurs sériques des hépatites au cours du temps ne peut être prise en compte dans une enquête transversale et doit inciter à la prudence quant à l'interprétation des résultats.

La prévalence estimée de l'hépatite chronique B dans la population VIH+ est élevée, proche de celle observée dans la cohorte européenne EuroSida (8,7 %) [7] et également comparable, pour la population née en Afrique subsaharienne (10,8 %), à celle observée dans ces pays (9 %) [8]. Elle est dix fois supérieure aux premières estimations obtenues lors d'une enquête récente dans la population des assurés sociaux (estimation pondérée : 0,68 % [0,44-1,05]) [9].

L'évaluation de la sévérité des formes chroniques d'hépatite B repose peu (un tiers des cas) sur des critères histologiques et les marqueurs sériques (ADN VHB, Ag Hbe) sont trop souvent inconnus. Or, plusieurs études ont montré un risque plus rapide de progression des lésions hépatiques chez les co-infectés VIH-VHB [10,11]. Cependant, le caractère transversal de l'enquête a pu influencer sur les résultats du bilan de gravité.

Si la majorité de la population co-infectée chronique VIH-VHB est traitée contre le VHB, ce traitement semble entrepris quand les antirétroviraux deviennent nécessaires, le choix des molécules tenant alors compte de la présence de l'Ag HBs.

La prévalence estimée de l'infection à VHC n'est pas très différente de celle estimée dans ANRS-Vespa (22 %) [5] et proche des résultats du Germivic (24,5 %) [12]. Elle est légèrement inférieure à la prévalence estimée en 2001 (28 %), dans l'enquête nationale [4]. Dans cette enquête, une biopsie hépatique était réalisée à 49 % des personnes virémiques pour le VHC. La prise en charge de ces personnes en 2004 s'est améliorée puisque près de 58 % d'entre elles ont bénéficié d'une évaluation d'activité et de fibrose hépatiques. Cependant, la comparaison entre ces enquêtes doit rester prudente car, si les populations d'étude sont les mêmes, les méthodologies d'échantillonnage sont différentes.

CONCLUSION

Cette enquête confirme l'importance des formes chroniques des hépatites B et C dans la population VIH+ en France. Les conclusions de la conférence européenne de consensus sur la prise en charge des co-infections VIH et virus des hépatites (mars 2005), devrait aider les cliniciens dans l'évaluation et la prise en charge des formes chroniques de ces hépatites.

Survie des patients atteints de sida diagnostiqués dans les hôpitaux parisiens : facteurs pronostiques et évolution, 1994-2001

Carine Couzigou^{1,2}, Roselyne Pinget¹, Yann Le Strat¹, Josianne Pillonel¹, Daniel Vittecoq², Caroline Semaille¹

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice ² Hôpital Paul Brousse, Villejuif

INTRODUCTION

L'introduction des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) en 1996 a entraîné une diminution de l'incidence des pathologies opportunistes et un allongement de la survie des patients atteints de sida. Depuis leur introduction, aucune étude n'a permis d'étudier en France la survie d'une population importante de patients atteints de sida.

Les objectifs de cette étude, réalisée chez les adultes atteints de sida diagnostiqués à Paris, entre 1994 et 2001 [1] sont :

- identifier les facteurs pronostiques associés à la survie ;
- estimer le risque relatif (RR) de décès des sujets, en fonction des périodes de disponibilité des différents traitements antirétroviraux (ARV) entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 octobre 2002.

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement les référents de l'étude (dont la liste est disponible sur le site de l'Invs : <http://www.invs.sante.fr/>).

RÉFÉRENCES

- [1] Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33(4):562-9.
- [2] Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004; 18(15):2039-45.
- [3] Delfraissy J.F. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts, rapport 2004. Paris: Flammarion médecine-sciences, 2004. 264 p.
- [4] Salmon-Céron D, Gouëzel P, Delarocque-Astagneau E., Piroth L, Dellamonica P, Marcellin P, Pialoux G. Co-infection VIH-VHC à l'hôpital. Enquête nationale juin 2001. *Med Mal Infect*. 2003; 33:78-83.
- [5] Premiers résultats de l'enquête ANRS-VESPA auprès des personnes vivant avec le VIH/sida. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005; 53:79-85.
- [6] Calendrier vaccinal 2004 : avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France. *BEH* 2004 ; 28-29 : 121-32. http://www.invs.sante.fr/beh/2004/28_29/beh_28_29_2004.pdf
- [7] Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, Zilmer K, Vella S, Kirk O, Lundgren JD; for the EuroSIDA Group. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005 Apr 8; 19(6):593-601.
- [8] Rouet F, Chaix ML, Inwoley A, Msellati P, Viho I, Combe P, Leroy V, Dabis F, Rouzioux C; ANRS 1236 DITRAME-B&C Study Group. HBV and HCV prevalence and viraemia in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Abidjan, Cote d'Ivoire: the ANRS 1236 study. *J Med Virol*. 2004 Sep; 74(1):34-40.
- [9] Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et des marqueurs du virus de l'hépatite B chez les assurés sociaux du régime général de France métropolitaine, 2003-2004. Analyse descriptive, janvier 2005 Institut de veille sanitaire. http://www.invs.sante.fr/publications/2005/analyse_descriptive_140_205/rapport_analyse_descriptive.pdf
- [10] Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, Quiros-Roldan E, Zanini B, Casari S, Carosi G. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Jul 1; 24(3):211-7.
- [11] Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, Heripret L, Costagliola D, May T, Chene G; Mortality 2000 study group. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol*. 2005; 34(1):121-30.
- [12] Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, Myers RP, Morlat P, Pialoux G, Pol S, Cacoub P; GERMIVIC Joint Study Group. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study): *AIDS* 2003; 17(12):1803-9.

MÉTHODE

L'étude concerne tous les cas de sida diagnostiqués chez les adultes (≥ 15 ans) dans 12 services hospitaliers parisiens entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 2001 et déclarés à l'Institut de veille sanitaire (InVS) jusqu'au 31 décembre 2002. Les 12 services hospitaliers parisiens ont été ceux ayant déclaré plus de 100 cas de sida entre 1994 et 2002.

Le statut vital des sujets a été déterminé au 31 octobre 2002 (date de point), soit dix mois après la dernière inclusion. Compte tenu de la sous-déclaration de ces décès à l'InVS, deux enquêtes successives, dans les 12 services hospitaliers participants puis auprès du répertoire national d'identification des personnes physiques ont été réalisées, afin de connaître le statut vital des sujets non déclarés décédés [1]. Au 31 octobre

2002, les sujets ont été classés en décédés, vivants ou perdus de vue (PDV). Les sujets dont le statut vital n'a pu être déterminé depuis le diagnostic de sida (aucune date des dernières nouvelles) et les sujets décédés sans date de décès connue ont été exclus de l'analyse.

Les variables étudiées ont été celles de la fiche de déclaration. Les données de surveillance ne permettaient pas de connaître le traitement ARV pris après le diagnostic de sida. Un sujet a pu être exposé, au cours de son suivi, à différents traitements ARV. Afin de prendre en compte l'effet de ces traitements sur la survie, une variable « période de suivi » a été définie en quatre classes à partir de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH : monothérapie (1994 et 1995), transition bithérapie-HAART (1996), utilisation ancienne des HAART (1997-1999), utilisation récente des HAART (2000-31 octobre 2002)¹.

Une variable « période de diagnostic » a été définie en référence à la large diffusion des HAART au début de l'année 1996 (période pré-HAART jusqu'au 30 juin 1996, et HAART à partir du 1^{er} juillet 1996).

Les probabilités cumulées de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Différents tests ont été utilisés (Chi-2, analyse de variance, logrank).

L'identification des facteurs pronostiques associés à la survie a été effectuée à l'aide d'un modèle de Cox multivarié. L'ajustement a été réalisé sur les variables associées à la survie en univarié ($p < 0,20$) et sur les facteurs de risque connus dans la littérature.

Le risque relatif de décès, en fonction de la période de suivi, a été estimé après introduction de cette covariable modélisée en fonction du temps, dans un modèle de Cox, en ajustant sur les facteurs de risque.

RÉSULTATS

Population

Au total, 4 229 cas de sida ont été diagnostiqués (soit 83 % des cas des hôpitaux où étaient situés les services participants et 71 % de l'ensemble des cas diagnostiqués à Paris). Après exclusion de 1,7 % des cas, la population d'étude comprenait donc 4 158 sujets. A la date de point, 40,8 % des sujets étaient décédés, 47,6 % étaient vivants et 11,6 % étaient PDV avec une date des dernières nouvelles².

L'âge moyen des sujets était de 39,2 ans et le sexe ratio (H/F) de 4,5. Par rapport aux sujets suivis ($n = 3 676$), les PDV ($n = 482$) étaient plus souvent des femmes, des sujets jeunes, des personnes contaminées par rapports hétérosexuels, des sujets de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne. La tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire inaugurales étaient plus fréquentes chez les PDV.

Les probabilités cumulées de survie à 60 mois sont passées de 44,0 % (IC 95 % : 41,9-46,1) pour la période de diagnostic pré-HAART à 75,6 % (IC 95 % : 73,2-77,8) pour la période de diagnostic HAART. La médiane de survie des sujets diagnostiqués qui était de 31,9 mois (IC 95 % = 28,4-39,7) pour la période de diagnostic pré-HAART, n'a pas pu être estimée pour la période HAART.

Facteurs pronostiques associés à la survie des sujets diagnostiqués sida au cours de la période de diagnostic HAART (à partir du 1^{er} juillet 1996)

En analyse univariée, la survie différait en fonction de l'âge, du mode de contamination, du pays de nationalité, du nombre de CD4, du traitement ARV pré-sida et de la pathologie inaugurale. L'année de diagnostic et la catégorie socioprofessionnelle n'étaient plus liées à la survie après stratification respectivement sur le pays de nationalité et le mode de contamination.

En analyse multivariée, l'âge élevé, la contamination par usage de drogues injectables, le nombre de CD4 bas, le traitement ARV pré-sida et la pathologie inaugurale (Leucoencéphalite multifocale progressive, lymphome, infection à mycobactérie atypique) étaient des facteurs de mauvais pronostic (tableau 1).

Évolution du risque relatif de décès en fonction de la période de suivi

Sur l'ensemble de la période d'étude, la période de suivi était significativement associée à la survie (figure 1).

En analyse multivariée, les sujets suivis au cours de la période d'utilisation récente des HAART avaient un RR de décès 5 fois moins importants comparés aux sujets suivis au cours de la période de monothérapie (tableau 2).

Des analyses complémentaires [1] ont montré que cette diminution a été toutefois hétérogène en fonction du pays de nationalité, du nombre de CD4 et de la pathologie inaugurale des sujets (données non présentées).

Tableau 1

Variables associées à la survie des sujets diagnostiqués sida dans les hôpitaux parisiens ($n = 1 885$) au cours de période de diagnostic HAART, en analyse multivariée*

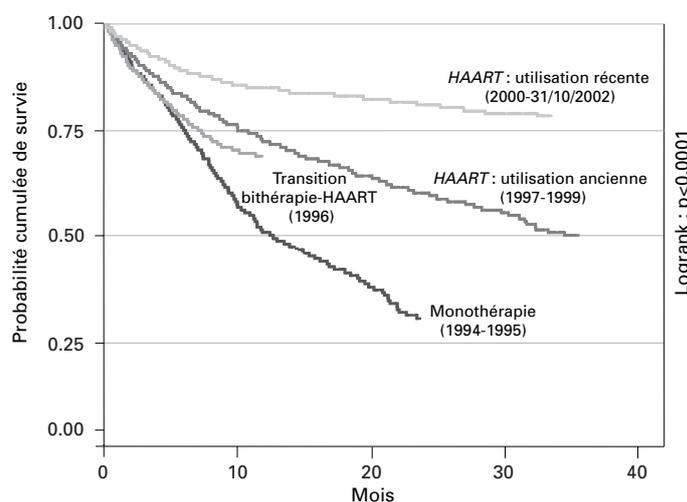
	RR ajusté	IC 95 %	p
Sexe			0,372
Hommes	1		
Femmes	1,14	0,86-1,50	
Âge			0,0002
15-29	1		
30-44	1,29	0,86-1,97	
≥ 45 ans	1,99	1,29-3,07	
Mode de contamination			0,005
Homosexuels ou bisexuels	1		
Hétérosexuels	0,99	0,72-1,37	
Usagers de drogues injectables	1,67	1,19-2,34	
Autres et inconnu	1,08	0,73-1,59	
Pays de nationalité			0,242
France	1		
Afrique subsaharienne	0,90	0,64-1,28	
Autres pays étrangers	0,74	0,52-1,06	
Nombre de CD4 (/mm³)			<0,0001
> 150	1		
51-150	1,29	0,93-1,79	
21-50	1,86	1,28-2,70	
≤ 20	2,14	1,51-3,01	
Inconnu	1,94	1,38-2,73	
Traitement antirétroviral pré-sida			0,0001
Non	1		
Oui	1,64	1,30-2,06	
Inconnu	2,09	1,11-3,98	
Pathologie inaugurale			<0,0001
Pneumocystose	1		
Tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire	0,63	0,37-1,08	
Maladie de Kaposi	0,96	0,58-1,58	
Candidose oesophagienne	1,11	0,68-1,83	
Toxoplasmose cérébrale	1,35	0,86-2,12	
Infection à cytomegalovirus	1,88	1,03-3,40	
Encéphalopathie à VIH	2,04	1,07-3,88	
Infection à mycobactérie atypique	2,15	1,21-3,81	
Lymphome ¹	4,69	3,00-7,32	
LEMP ²	6,26	3,61-10,85	
Autres pathologies isolées ³	1,85	1,21-2,84	
Plusieurs pathologies inaugurales	1,71	1,13-2,59	

* Analyse de survie par un modèle de Cox. Ajustement également réalisé sur le service hospitalier déclarant.

¹ Lymphome non Hodgkinien ou cérébral primaire - ² LEMP = leucoencéphalite multifocale progressive - ³ Sont incluses les pathologies suivantes : herpès chronique, isosporidiose intestinale chronique, cancer invasif du col, histoplasmosse, septicémie récurrente à salmonella, candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire, cryptococcose, cryptosporidiose, syndrome cachectique dû au VIH, coccidioïdomycose, pneumopathie récurrente bactérienne. La tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire ont été regroupées car il n'existait pas de différence dans leur survie.

Figure 1

Probabilité cumulée de survie des sujets diagnostiqués de sida, en fonction de leur période de suivi*



* Un sujet diagnostiqué en 1994 ou 1995 a pu être consécutivement exposé de 1 à 4 catégories différentes de traitement antirétroviraux.

¹ Les proportions de sujets traités par HAART au cours de ces périodes étaient respectivement de 0 %, 45 %, 75 % et 75 %

² Les proportions de PDV en période de diagnostic pré-HAART et HAART étaient respectivement de 9,2 % et 14,5 %

Tableau 2

Risque relatif (RR) de décès des sujets atteints de sida en fonction de la période de suivi, modélisée en fonction du temps, dans les hôpitaux parisiens, 1994-2001

Période de suivi	Sujets		Décès n	RR brut		RR ajusté ²	
	n	PA ¹ n		RR	IC 95 %	RR	IC 95 %
Monothérapie	1 854	1 079	625	1	-	1	-
Transition bithérapie-HAART	1 851	1 009	392	0,60	0,53-0,68	0,70	0,62-0,80
HAART : utilisation ancienne	2 405	1 695	401	0,53	0,46-0,60	0,63	0,55-0,73
HAART : utilisation récente	2 480	3 907	277	0,18	0,15-0,21	0,22	0,19-0,26

¹ PA = personnes-années - ² RR ajusté sur les variables suivantes : âge, sexe, mode de contamination, pathologie inaugurale, pays de nationalité, nombre de CD4, traitement antirétroviral pré-sida, service hospitalier déclarant

DISCUSSION

Comme dans les autres pays où les HAART sont largement accessibles [2], la durée de survie des sujets atteints de sida a considérablement augmenté après leur introduction en 1996. Entre 1981 et 1994, le pronostic du sida était plus sombre ; la durée de survie des patients atteints de sida a été estimée à 17 mois sur une population comparable [3].

D'autres facteurs, non pris en compte dans l'analyse, ont pu avoir un rôle dans l'amélioration de la survie des patients, par exemple les prophylaxies dirigées contre certaines infections opportunistes. Cependant, en France comme dans les autres pays, aucun progrès majeur dans l'efficacité ou l'utilisation des prophylaxies n'a été observé. Ainsi, la diffusion des HAART, dont l'efficacité a été prouvée, est l'explication la plus plausible de cette amélioration de la survie.

Le RR de décès a continué à diminuer au cours de la période d'utilisation récente des HAART en référence à la période de monothérapie, suggérant que le bénéfice des HAART se poursuit depuis leur introduction, conformément aux résultats de l'étude de cohorte EuroSIDA [4]. Une meilleure prise en charge à long terme des patients, la mise sur le marché de nouvelles classes thérapeutiques (inhibiteurs non nucléosidiques), des molécules plus puissantes, une meilleure connaissance du virus VIH et une meilleure utilisation des HAART peuvent expliquer ce résultat.

Les facteurs pronostiques associés à la survie des sujets sont conformes aux données de la littérature. La LEMP et les lymphomes étaient associés au plus mauvais pronostic. Le lymphome non-Hodgkinien, dont la proportion a augmenté depuis l'introduction des HAART contrairement à la LEMP, est devenu la première cause de décès liée au sida [5].

L'usage de drogues injectables était un facteur de mauvais pronostic [6]. La surmortalité des usagers de drogues séropositifs pour le VIH est probablement liée à la fréquente coinfection par les virus des hépatites B et surtout C, à l'hépatotoxicité des traitements ARV, aux suicides et overdoses et à la difficulté de prise en charge de ces sujets souvent en situation de précarité. Le traitement ARV pré-sida était un facteur de mauvais pronostic car les patients ayant développé un sida sous traitement ARV étaient en échec thérapeutique au moment du diagnostic de sida.

Notre étude comporte des limites liées à l'utilisation des données de surveillance des cas de sida. L'information sur le traitement ARV pris après le sida n'était pas disponible à partir de la fiche de déclaration de sida. Cependant, la variable « période de suivi » a permis d'étudier l'effet des différents traitements ARV auxquels un sujet a pu être exposé au cours de son suivi.

Les pathologies non classantes pour le sida, telles que les cancers non liés aux hépatites, l'hépatite C, les atteintes cardiovasculaires plus fréquentes depuis l'introduction des HAART n'ont pas été étudiées. Cependant, l'absence de prise en compte de ces facteurs n'a pas modifié l'estimation de la durée de survie ; tous les décès ont en effet été pris en compte dans l'analyse quelle que soit leur cause.

Les PDV avaient des facteurs pronostiques associés à une survie meilleure. Dans l'hypothèse où les PDV ont eu un suivi médical régulier après le diagnostic de sida [7], la survie globale de la population et le bénéfice des HAART ont pu être sous-estimés dans notre étude. Cependant, le nombre de PDV étant

raisonnablement modeste, on peut considérer qu'il affecte peu la survie globale et l'estimation des RR de décès.

Malgré ses limites, notre étude incluant des sujets suivis à l'hôpital, mais aussi les sujets perdus de vue par le système de soins hospitaliers, donne une représentation probablement peu biaisée de la population atteinte de sida diagnostiquée dans les hôpitaux parisiens entre 1994 et 2001. En effet, notre population représentait plus de 80 % des cas diagnostiqués dans 8 hôpitaux parisiens répartis dans la capitale et plus de 70 % des cas diagnostiqués à Paris.

CONCLUSION

Les facteurs pronostiques associés à la survie des sujets atteints de sida diagnostiqués à Paris, sont ceux habituellement décrits dans la littérature. La durée de survie des patients atteints de sida s'est considérablement allongée depuis l'introduction des HAART et leur RR de décès a diminué au cours des différentes périodes d'utilisation des HAART.

Ainsi, les complications cardiovasculaires et le risque d'émergence de résistance du VIH liés aux traitements ARV n'ont pas affecté la mortalité des sujets atteints de sida jusqu'en 2002. Il reste à déterminer si cela va se poursuivre chez les personnes séropositives pour le VIH au cours des prochaines années.

Remerciements

Nous remercions chaleureusement T Moreau, M Calvez, D Costagliola et E Lanoy pour leur aide précieuse ainsi que les techniciens d'étude clinique et les médecins des hôpitaux participants (Bichat : service du Pr. Yeni ; Cochin : service du Pr. Sicard ; HEGP : service du Pr. Kazatchkine ; Lariboisière : service du Pr. Caulin ; Pitié Salpêtrière : services des Pr. Bricaire et Herson ; Saint Louis : services des Pr. Molina et Sobel ; Saint Antoine : services des Pr. Girard et Sicard ; Rothschild et Tenon : service du Pr. Rozenbaum).

RÉFÉRENCES

- [1] Couzigou C, Mémoire du DEA (épidémiologie) Paris XI, Survie des patients atteints de sida diagnostiqués dans les hôpitaux parisiens : facteurs pronostiques et évolution (1994-2001), sous la direction du Dr. Semaille C, InVS, DMI, unité VIH-sida/IST/VHC.
- [2] Fordyce EJ, Singh TP, Nash D, Gallagher B, Forlenza S. Survival rates in NYC in the era of combination ART. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2002; 30:111-8.
- [3] Semaille C, Pillonel J, Cazein F, Lot F, Laporte A. Analyse de la survie des sujets atteints de Sida dans les principaux hôpitaux parisiens entre 1981 et 1993, 1997. *BEH* 1997; 8.
- [4] Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, D'Arminio MA et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362:22-9.
- [5] Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bévillacqua S, Jouglu E, Bonnet F et al. Causes de décès des personnes infectées par le VIH en 2000 : persistance du sida, rôle émergent des cancers et des hépatites. *BEH* 2004; 17:67-8.
- [6] Perez-Hoyos S, del Amo J, Muga R, del Romero J, Garcia dO, Guerrero R et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. *AIDS* 2003; 17:353-9.
- [7] Lot F, Larsen C, Valin N, Gouézel P, Blanchon T, Laporte A. Parcours sociomédical des personnes originaires d'Afrique subsaharienne atteintes par le VIH, prises en charge dans les hôpitaux d'Ile-de-France, 2002. *BEH* 2004 ; 5:17-20.

XXII^e Cours IDEA d'épidémiologie appliquée

7 au 26 novembre 2005, Vichy (Allier) - Date limite de candidature : 20 juin 2005

Informations et formulaire d'inscription :

http://www.invs.sante.fr/departements/dfd/formations/idea_2005/cours_idea_2005.htm