



## Facteurs associés à la découverte de la séropositivité au VIH à un stade d'immunodépression avancé

C. Vernay-Vaisse<sup>1</sup>, P. Enel<sup>2</sup>, M.-K. Bendiane<sup>3,4</sup>, D. Rey<sup>3,4</sup>,  
M.-P. Carrieri<sup>4</sup>, Y. Obadia<sup>3,4</sup>

### INTRODUCTION

Depuis 1994, l'incidence annuelle des cas de Sida baisse régulièrement en France. En revanche, la proportion de personnes découvrant leur séropositivité au moment du Sida est en constante augmentation (de 20,3 % des nouveaux cas de Sida en 1994 à 47,3 % en 2000) [1] et ceci, en dépit de la facilité d'accès au dépistage du VIH en France, des campagnes d'information et de la large diffusion des traitements anti-rétroviraux depuis 1996. Ce phénomène n'est d'ailleurs pas limité à la France : une étude prospective italienne récente a mis en évidence une augmentation de la fréquence des dépistages tardifs du VIH à partir de 1996 et une accentuation du phénomène dans les deux années suivantes [2]. Cette situation est d'autant plus préoccupante que la plupart des spécialistes considèrent actuellement qu'une prise en charge précoce, n'incluant d'ailleurs pas systématiquement des anti-rétroviraux, améliore le pronostic médical [3,4].

Afin de mieux connaître les caractéristiques des personnes pour lesquelles le dépistage et donc le diagnostic de l'infection à VIH sont faits tardivement, une enquête a été conduite en région Provence Alpes Côte d'Azur, la région française la plus touchée par l'épidémie après la région parisienne, auprès d'un échantillon de patients suivis à l'hôpital, contaminés par le VIH et ayant découvert leur statut sérologique après 1996.

### MATÉRIEL ET MÉTHODES

Entre juin 1999 et mars 2000, une enquête a été réalisée dans l'ensemble des services hospitaliers spécialisés dans la prise en charge des patients infectés par le VIH, situés en région Provence Alpes Côte d'Azur et associés au Centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH) de Marseille. Ces services ont été recrutés sur la base du volontariat. Un auto-questionnaire anonyme a été proposé aux patients se présentant dans les centres participants pour le suivi médical de leur infection à VIH, entre le 1<sup>er</sup> juin 1999 et le 31 mars 2000. Ont été considérés comme éligibles l'ensemble des patients légalement majeurs, ayant découvert leur séropositivité au VIH entre le 1<sup>er</sup> janvier 1997 et le 31 mai 1999, à la suite d'un test de dépistage volontaire.

Le questionnaire destiné au patient comportait 80 items concernant les caractéristiques socio-démographiques, les comportements

face aux risques sanitaires ainsi que les circonstances du premier dépistage positif du VIH et les antécédents de dépistage pendant l'année précédant la découverte de la séropositivité. Au cours de la même consultation, les médecins traitants ont été sollicités pour répondre, à partir des informations collectées dans le dossier médical des patients, à un questionnaire complémentaire, concernant l'état clinique et biologique des patients au moment de la découverte de leur séropositivité au VIH ainsi qu'au cours du suivi.

Pour cette analyse, ont été considérés comme dépistés tardivement, les patients présentant un stade d'immunodépression avancé à la découverte de leur séropositivité au VIH, c'est-à-dire ceux ayant découvert leur statut sérologique entre zéro et six mois avant le diagnostic de Sida. Nous avons utilisé, à l'image de ce qui se fait aux Etats-Unis, une définition du Sida tenant compte non seulement de l'état clinique des patients (stade C des CDC) mais aussi de leur état immunitaire (taux de CD4 inférieur à 200 au cours des six premiers mois après la découverte de la séropositivité, en dehors du contexte d'une séroconversion). Un intervalle de six mois a été choisi pour tenir compte du délai habituel entre la découverte de la séropositivité et le premier suivi médical qui, en fonction de l'état clinique et biologique du patient, peut n'intervenir qu'entre trois et six mois après la consultation initiale.

Pour mesurer les associations entre les différentes variables, le test du Chi<sup>2</sup> a été utilisé avec un seuil de significativité fixé à 0,05. Une régression logistique a été réalisée afin de mettre en évidence les facteurs associés au recours tardif au dépistage du VIH après ajustement sur différentes variables. Toutes les variables ayant une valeur de  $p < 0.20$  dans l'analyse univariée ont été considérées comme éligibles pour le modèle final qui a été construit en utilisant une procédure pas à pas ascendante. L'ensemble des analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (version 9.0).

### RÉSULTATS

Dix des douze services hospitaliers associés au CISIH de Marseille ont accepté de participer à l'enquête : un dans les Hautes-Alpes, un dans les Alpes de Haute-Provence, six dans les Bouches-du-Rhône, un dans le Var et un dans le Vaucluse. Parmi les 280 patients considérés comme éligibles selon les critères retenus, 194 (69,3 %) ont accepté de répondre au questionnaire.

#### Caractéristiques socio-démographiques des patients au moment de la découverte de leur séropositivité au VIH

L'échantillon compte 145 hommes (74,7 %) pour 49 femmes. L'âge moyen des patients est de 37,0 ans (écart type=10,2). La majorité d'entre eux vivent en agglomération (87,0 %) dans un logement privé (95,9 %). Plus de la moitié dispose d'un revenu fixe lié à une

1. Centres de dépistage anonyme et gratuit des Bouches-du-Rhône, Conseil général des Bouches-du-Rhône, Marseille.

2. Centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine de Marseille, Assistance publique et hôpitaux de Marseille, Marseille.

3. Observatoire régional de la santé Provence Alpes Côte-d'Azur, Marseille.

4. INSERM Unité 379, Marseille.

activité professionnelle (67,2 %). Seuls 22 (12,0 %) ne bénéficient pas de droits ouverts à l'Assurance maladie. Dix-sept patients sont originaires de pays hors Union européenne (8,8 %) dont six d'Afrique (3 %).

### Découverte de la séropositivité au VIH et stade d'immunodépression

Le tableau 1 montre la répartition des patients au moment de la découverte de leur séropositivité au VIH et six mois après, en fonction de leurs caractéristiques cliniques (stade CDC) et de leur statut immunologique (plus bas taux de CD4 observé dans les six mois suivant la découverte de la séropositivité). Selon les critères retenus, 74 patients (38,1 %) présentent un stade d'immunodépression avancé et sont donc considérés comme dépistés tardivement : 67 patients ayant eu un taux de CD4  $\leq$  200/mm<sup>3</sup> dans les six mois suivant la découverte de leur séropositivité et sept patients dont le taux de CD4 est resté supérieur à 200/mm<sup>3</sup> pendant la même période mais qui ont présenté une pathologie classante C. Les autres patients, soit 120/194 (61,9 %) ne sont pas considérés comme dépistés tardivement : 109 d'entre eux sont toujours asymptomatiques six mois après la découverte de leur séropositivité (stade A) et les 11 derniers sont au stade B de la classification des CDC.

Soixante-deux des 74 patients considérés comme ayant été dépistés tardivement (83,8 %) présentaient déjà au moment de la découverte de leur séropositivité au VIH, soit un Sida clinique (29 cas), soit une infection au stade A ou B avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> (33 cas) (tableau 1).

Tableau 1

	Au moment de la découverte de la séropositivité au VIH			A six mois de suivi		
	CD4+ $\leq$ 200	CD4+ > 200	Ensemble	CD4+ $\leq$ 200**	CD4+ > 200**	Ensemble
Stade A*	19	119	138 (71,1 %)	26	109	135 (69,6 %)
Stade B*	14	11	26 (13,4 %)	16	11	27 (13,9 %)
Stade C*	19	10	29 (14,9 %)	25	7	32 (16,5 %)
Stade non renseigné	1	0	1 (0,6 %)	0	0	0
<b>Total</b>	<b>53</b> (27,3 %)	<b>141</b> (72,7 %)	<b>194</b> (100 %)	<b>67</b> (34,5 %)	<b>127</b> (65,5 %)	<b>194</b> (100 %)

\* stade CDC

\*\* plus bas taux de CD4+ observé dans les six mois suivant la découverte de la séropositivité au VIH

En souligné : patients présentant un stade d'immunodépression avancé à la découverte de leur séropositivité au VIH, considérés comme dépistés tardivement (n=74)

### Pratiques de dépistage du VIH en fonction des comportements à risque déclarés

Avant la découverte de leur séropositivité au VIH, 33 patients sur les 194 étudiés (17 %) ont déclaré avoir utilisé de la drogue par voie intraveineuse et 65 autres (33,5 %) sont des hommes ayant eu des rapports sexuels de type homosexuel. Les 96 derniers patients ont déclaré n'avoir jamais pris de drogue par voie injectable et avoir eu exclusivement des rapports hétérosexuels (49,5 %). Seulement 116 patients (59,8 %) ont conscience d'avoir pris un risque avant la découverte de leur séropositivité au VIH : 90,9 % des usagers de drogues par voie intraveineuse, 69,2 % des patients ayant déclaré des pratiques homosexuelles et 42,7 % des patients n'ayant déclaré que des pratiques hétérosexuelles ( $p < 0,01$ ). Plus de la moitié des patients (57,2 %) ont déjà fait au moins un test de dépistage du VIH avant la découverte de leur séropositivité et plus d'un tiers (34,5 %) en ont fait plusieurs. Ce sont les patients déclarant des pratiques homosexuelles qui ont le plus d'antécédents de dépistage : 67,7 % ont fait un test avant la découverte de leur séropositivité (vs 60,6 % des usagers de drogue et 49,0 % des hétérosexuels –  $p = 0,05$ ) et 50,8 % ont fait plusieurs tests de dépistage du VIH (vs 33,3 % des usagers de drogues et 24,0 % des hétérosexuels –  $p < 0,01$ ). De plus, 72,3 % des patients déclarant des pratiques homosexuelles (vs seulement 49 % des hétérosexuels –  $p < 0,01$ ) ont été personnel-

lement à l'initiative du test de dépistage qui a permis de mettre en évidence leur séropositivité au VIH.

### Facteurs associés à la découverte de la séropositivité au VIH à un stade d'immunodépression avancé considéré comme un recours tardif au dépistage

En analyse univariée (tableau 2), le risque de recours tardif au dépistage du VIH augmente significativement de 3 % par année d'âge supplémentaire. La moyenne d'âge est de 35,6 ans chez les patients non dépistés tardivement et de 39,3 ans chez les patients qui ont eu recours tardivement au dépistage ( $p < 0,01$ ). Le dépistage tardif est significativement moins fréquent parmi les patients qui ont déjà eu plusieurs tests de dépistage du VIH avant la découverte de leur séropositivité, qui sont régulièrement suivis par un médecin généraliste, qui ont déjà utilisé les services d'un Centre de dépistage anonyme et gratuit, qui sont à l'initiative de leur premier test positif et pour lesquels ce test a été réalisé en dehors du cadre hospitalier. Enfin, l'usage de drogues par voie intraveineuse apparaît comme très significativement lié au recours tardif au dépistage du VIH. En revanche, la proportion de dépistages tardifs est indépendante du sexe, du lieu de résidence, du niveau d'études, du statut matrimonial, du pays d'origine, du niveau de la couverture sociale, de l'origine du revenu principal des patients ou bien encore de l'année de la découverte de la séropositivité au VIH.

Tableau 2

Facteurs associés à la découverte de la séropositivité au VIH à un stade d'immunodépression avancé (dépistages tardifs) calculés par régression logistique (N=194 patients, juin 1999-mars 2000, CISIH de Marseille)

	N=194	% de découvertes à un stade avancé (ou dépistages tardifs)	Odds-ratios bruts [IC 95 %]	Odds-ratios ajustés ** [IC 95 %]
<b>Sexe</b>				
Femmes	49	34,6	1	
Hommes	145	39,3	1,22 [0,59-2,54]	
<b>Niveau d'études</b>				
$\geq$ au baccalauréat	68	32,3	1	
< au baccalauréat	126	41,3	1,47 [0,76-2,86]	
<b>Premier test VIH positif</b>				
Réalisé à la demande du patient	110	26,4	1	1
Proposé au patient	84	53,6	3,22 [1,69-6,17]	2,03 [1,05-3,93]
<b>Lieu du premier test VIH positif</b>				
Hors hôpital	124	30,6	1	
A l'hôpital	70	51,4	2,40 [1,25-4,59]	
<b>Nombre de suivis par un généraliste au cours des 12 mois précédant le premier test positif</b>				
$\geq$ 2 consultations	125	32	1	
< 2 consultations	69	49,3	2,06 [1,08-3,95]	
<b>Nombre de tests de dépistage réalisés *</b>				
$\geq$ 2	67	16,4	1	1
< 2	127	49,6	5,01 [2,29-11,20]	3,83 [1,73-8,45]
<b>A déjà eu recours à un CDAG *</b>				
Oui	27	3,7	1	
Non	167	43,7	20,19 [2,82-409,06]	
<b>Usager de drogues par voie intraveineuse*</b>				
Non	161	34,8	1	1
Oui	33	54,5	2,25 [0,99-5,15]	2,78 [1,12-6,39]
	Moyenne (années)	Ecart type	Odds-ratio brut [IC 95 %]	Odds-ratio ajusté ** [IC 95 %]
<b>Age</b>				
Patients dépistés non tardivement	35,6	10,1	1	
Patients dépistés tardivement	39,3	10,0	1,03 [1,00-1,07]	1,03 [1,00-1,06]

\* avant le premier test de dépistage positif du VIH

\*\* calculés par régression logistique

Dans le modèle de régression logistique présenté dans le tableau 2, les seuls facteurs qui restent significativement associés au dépistage tardif sont l'âge [OR=1,03], l'usage de drogues par voie intraveineuse [OR=2,78], le fait de ne pas avoir été à l'initiative du premier test de dépistage positif du VIH [OR=2,03] et l'absence d'antécédents multiples de dépistage [OR=3,83].

### DISCUSSION

Malgré un contexte politique national favorable au dépistage du VIH qui assure, en France, la gratuité du test tout en offrant la pos-

sibilité de préserver l'anonymat des personnes, les résultats de cette enquête montrent que plus d'un tiers des patients dépistés après 1996, ont découvert leur séropositivité au VIH tardivement, à un stade déjà avancé de la maladie.

L'estimation du pourcentage de dépistages tardifs est très variable selon les études : de 49 % dans une enquête anglaise menée entre 1989 et 1992 [5] à 19,2 % dans une étude réalisée en France entre 1993 et 1995, dans les départements de Gironde et des Hauts-de-Seine [6]. En fonction des enquêtes, le dépistage tardif est défini comme la découverte du statut sérologique entre trois [2] et neuf mois [5] avant le diagnostic de Sida. Les périodes d'étude varient également considérablement.

Si l'on considère plus spécifiquement la région Provence Alpes Côte d'Azur, la proportion de diagnostics tardifs est plus élevée dans notre étude (38 %) que dans une enquête réalisée en 1996-1997 à partir du dispositif EVALVIH (27 %) [7]. Le fait que nous ayons pris en compte à la fois le stade clinique selon la classification des CDC et le taux de CD4 des patients, et non pas seulement le résultat d'une évaluation clinique globale comme dans la première enquête, est peut être en partie la cause de cette différence. Pourtant, cette augmentation de la fréquence des dépistages tardifs dans notre région semble cohérente avec les données nationales portant sur les cas déclarés de Sida [1] ainsi qu'avec l'évolution mise en évidence par l'étude italienne (de 20,5 % de dépistages tardifs en 1996 à 36,6 % en 1998) [2].

En ce qui concerne les facteurs liés au retard au diagnostic du VIH, nos résultats montrent une association entre l'avancée en âge et le recours tardif au dépistage. Cet effet « protecteur » de la jeunesse apparaît comme une constante dans la région [7] et a également été mis en évidence dans l'enquête italienne [2]. Il est peut être lié au fait que les campagnes d'incitation au dépistage ont été jusqu'à présent en majorité ciblées sur un public jeune.

Enfin, si contrairement aux autres études, nos résultats n'ont pas montré de relation entre dépistage tardif et sexe masculin, pays d'origine des patients ou contamination par voie hétérosexuelle, ils ont par contre confirmé la forte association qui existe en Provence Alpes Côte-d'Azur entre l'usage de drogues et le retard au diagnostic du VIH. Cette vulnérabilité particulière des usagers de drogues qui avait déjà été montrée grâce au dispositif EVALVIH [7], ne semble pas être le seul fait d'un statut social moins favorable. Au-delà des particularités de notre région [8] d'autres facteurs peuvent expliquer ce phénomène, comme la perception particulière que les usagers de drogues ont des risques sanitaires ou la relation complexe qu'ils entretiennent avec le système de santé. Bien que l'offre en matière de dépistage du VIH soit fréquente et relativement diversifiée pour les usagers de drogues (à l'occasion d'un sevrage, d'une incarcération, d'un traitement de substitution, etc.) elle apparaît mal adaptée puisque de nombreux usagers de drogues, bien que très souvent conscients de leur prise de risque, sont encore dépistés tardivement et qu'un pourcentage important de ceux qui connaissent leur statut sérologique ne sont pas pris en charge [1]. Avec la large diffusion des traitements de substitution en médecine de ville, le médecin généraliste est devenu un nouvel interlocuteur privilégié de l'utilisateur de drogue. Il a certainement un rôle important à jouer en matière de prévention et de dépistage du VIH. Il paraît donc nécessaire de mieux sensibiliser les médecins prescripteurs à ce problème.

Cette analyse comporte bien sûr des limites, en particulier en ce qui concerne l'échantillon de patients étudiés. Tout d'abord, ces patients ne sont pas représentatifs de l'ensemble des personnes de la région dont l'infection à VIH a été diagnostiquée tardivement. Ils ont en effet choisi d'être suivis par une équipe médicale. Les personnes sans suivi médical n'ont pu être prise en compte dans l'enquête. La deuxième limite concerne le pourcentage élevé de patients qui ont refusé de participer à l'enquête et l'absence d'informations à leur sujet. Le seul renseignement disponible concerne l'usage de drogue par voie intraveineuse, la proportion d'usagers étant identique dans l'échantillon enquêté et dans l'ensemble des patients suivis par le CISIH de Marseille et dont l'infection à VIH a été diagnostiquée à partir de janvier 1997. Enfin, même si le critère immunologique choisi dans cette étude (taux de

CD4+  $\leq$  200/mm<sup>3</sup>) pour définir le dépistage tardif est généralement considéré comme un marqueur d'un stade avancé de la maladie [3], on ne peut exclure que parmi des sujets ayant un taux de C inférieur à 200, certains pourraient néanmoins avoir eu un recours précoce au dépistage (décroissance rapide des CD4). A l'inverse, des sujets ayant un taux de C supérieur à 200 ont pu avoir eu un recours tardif au dépistage (décroissance lente des CD4). Enfin, dernière limite, la mesure à moyen terme de l'impact de la diffusion de la connaissance des multithérapies aussi bien au niveau des professionnels de santé que du grand public, doit être envisagée. Des études portant sur des périodes d'observation plus longues pourraient être engagées.

L'effet des campagnes d'incitation au dépistage du VIH et à la prise en charge précoce de la maladie qui ont accompagné la large diffusion des traitements antirétroviraux à partir de 1996, semble s'être considérablement estompé et de nouvelles mesures doivent être envisagées afin de mieux sensibiliser les personnes exposées à l'intérêt du dépistage précoce. Même si on sait maintenant que le traitement dès la primo-infection, ne permet pas de mieux éradiquer l'infection, le dépistage à un stade précoce de la maladie garde toute son importance. Il permet d'abord de mettre rapidement en place un suivi clinique et biologique des patients, de prévenir les infections opportunistes et d'initier le traitement en fonction du déficit immunitaire. Bien que les avis soient actuellement partagés sur les critères de mise sous traitement [9], la nécessité d'initier une thérapie lorsque le taux de CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup> fait toujours l'objet d'un consensus. C'est pour cette raison qu'il nous a paru important de prendre en compte ce critère biologique dans la définition même du dépistage tardif.

Le deuxième intérêt du dépistage précoce réside dans le fait qu'il permet d'informer le patient, de délivrer des messages de prévention et de limiter la dissémination de la maladie, ce qui revêt une importance toute particulière puisque l'on constate actuellement une réelle recrudescence des gonococcies et de la syphilis [10] et un relâchement de la prévention, notamment parmi les jeunes homosexuels.

## REMERCIEMENTS

*Cette étude, financée par la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales des Bouches-du-Rhône, a pu être réalisée grâce à la collaboration active de l'ensemble du personnel médical des services du CISIH de Marseille.*

## RÉFÉRENCES

- [1] Institut de Veille Sanitaire. Surveillance du Sida en France. Situation au 31 mars 2001. *Bull Epidemiol Hebdo*, 2001 ; 24 : 111 - 7.
- [2] Girardi E, Sampaolesi A, Gentile M et al. Increasing proportion of late diagnosis of HIV infection among patients with AIDS in Italy following introduction of combination antiretroviral therapy. *JAIDS*, 2000 ; 25 : 71 - 6.
- [3] Delfraissy JF. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, rapport 2000. *Médecine-Sciences*, Flammarion Paris, 2000.
- [4] Hogg RS, Yip B, Chan KJ et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*, 2001 ; 286 : 2568-77.
- [5] Porter K, Wall PG, Evans BG. Factors associated with lack of awareness of HIV infection before diagnosis of AIDS. *BMJ*, 1993 ; 307 : 20-3.
- [6] Couturier E, Schwobel V, Michon C et al. Determinants of delayed diagnosis of HIV infection in France, 1993-1995. *AIDS*, 1998 ; 12 : 795-800.
- [7] Cavailler P, Pradier C, Bentz L et al. Disparités d'accès au dépistage de l'infection à VIH dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur. *Bull Epidemiol Hebdo*, 1999 ; 29 : 121-3.
- [8] Houweling H, Wiessing LG, Hamers FF et al. An age-period-cohort analysis of 50,875 AIDS cases among injecting drug users in Europe. *Intern J of Epidemiol*, 1999 ; 28 : 1141 - 8.
- [9] Phillips AN, Staszewski S, Weber R et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA*, 2001 ; 286 : 2560-7.
- [10] Couturier E, Dupin N, Janier M et al. Résurgence de la syphilis en France, 2000-2001. *Bull Epidemiol Hebdo*, 2001 ; 35-36 : 168-9.