

LE POINT SUR...

ÉVOLUTION DES CAUSES DE DÉCÈS DES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH DANS LA COHORTE AQUITAINE, 1985-1997

S. Vandentorren¹, P. Mercié^{2,3}, C. Marimoutou^{1,3}, F. Dabis^{1,3}
et le Groupe d'Épidémiologie Clinique en Aquitaine (GESCA)^{1,3}

INTRODUCTION

Jusqu'à l'arrivée des Inhibiteurs de Protéase (IP) en 1996, les principales causes de décès des patients infectés par le VIH (VIH+) étaient les manifestations cliniques classant SIDA [1]. La prescription des trithérapies avec IP a spectaculairement amélioré la survie des personnes VIH+. On peut désormais se demander si leur mortalité peut redevenir comparable à celle de la population du même âge indemne de l'infection. Or depuis le début de l'épidémie, très peu d'études se sont intéressées à la description complète des causes de décès des patients VIH+, indépendamment de leur passage au stade SIDA [2].

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Depuis 1987, le Groupe d'Épidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GESCA) a établi un système de surveillance hospitalier de l'infection par le VIH-1 au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux puis dans les centres hospitaliers de Bayonne, Dax, Libourne et Villeneuve-sur-Lot. Les critères de signalement sont une infection par le VIH-1 confirmée par un test Western-Blot, un âge supérieur ou égal à 13 ans, un recours au moins une fois à un des services hospitaliers participant au recueil des données et le consentement éclairé du patient. Cette étude descriptive a concerné les patients inclus dans ce système d'information et décédés entre 1985 et 1997. Les causes de décès des patients ont été notifiées de manière prospective, trois causes de décès pouvant être mentionnées sur le modèle des informations exigées pour le remplissage des certificats de décès. Les patients décédés ayant au moins une pathologie classante SIDA mentionnée en tant que cause de décès sont répertoriées dans le groupe « cause SIDA » et seuls les décès pour lesquels aucune pathologie classante n'était mentionnée constituent le groupe des « causes non SIDA ».

Les distributions des causes de décès ont été exprimées en pourcentages, calculés par rapport au total des causes de décès, globalement, puis elles sont analysées séparément pour les causes SIDA et non SIDA. Les comparaisons ont été réalisées sur les données annuelles depuis 1985 puis sur deux périodes équivalentes de 18 mois : de janvier 1995 à juin 1996 et de juillet 1996 à décembre 1997.

RÉSULTATS

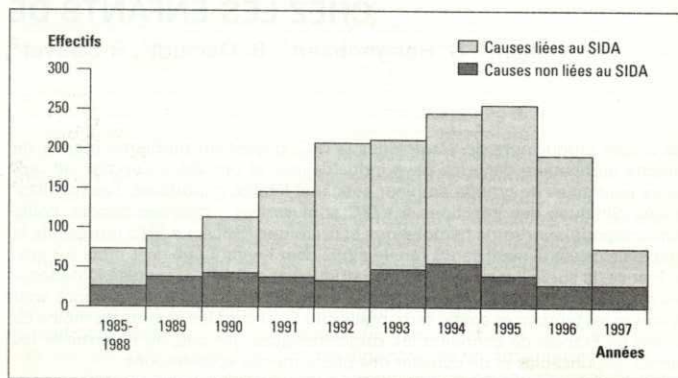
Au total, 1 662 décès ont été notifiés parmi les 5 124 patients de la Cohorte Aquitaine. La mortalité cumulative est donc de 32,4 % pour la période de 13 ans, 1985-1997.

Les patients décédés étaient de sexe masculin à 80 %. La médiane d'âge au moment du décès était de 37 ans, s'étendant de 15 à 92 ans. Les patients décédés avaient le plus souvent acquis leur infection lors de rapports homo-bisexuels (40 %), toxicomanie (31 %) ou de rapports hétérosexuels (13 %).

La diminution du nombre annuel de décès est nette à partir de 1996 (Fig. 1). La létalité globale (nombre de décès/nombre de patients suivis dans l'année) diminue ainsi de 11,5 % en 1995 à 3,1 % en 1997. La proportion des causes de décès non SIDA passe de 15,2 % des décès en 1995 (n = 263) à 35,1 % en 1997 (n = 77).

L'évolution des causes de décès liées au SIDA (N = 1 249) a montré la persistance d'une part importante et relativement stable des décès par pathologies

Figure 1. Tendances séculaires du nombre de décès de causes SIDA et non SIDA Cohorte Aquitaine, 1985-1997



multiples (30 % du total des causes SIDA chaque année depuis 1990). La proportion des décès liés aux lymphomes a quant à elle augmenté depuis 1991 pour atteindre 24 % du total des causes SIDA en 1997 contre 5 à 10 % les années précédentes, alors que la proportion des décès secondaires à des infections opportunistes a diminué (27 % du total des causes SIDA en 1996 contre 45 % en 1993).

L'étude de l'évolution des causes de décès non liées au SIDA (N = 370) a mis en évidence une part importante de causes de décès non informatives (33 % des causes non SIDA), sans modification sur la période d'étude. Cependant, parmi ces causes de décès non SIDA, la part des décès par cancers non classants au stade SIDA (tumeur maligne des bronches, tumeur maligne digestive...) a augmenté passant de 3 % en 1995 à 7 % en 1997. De la même manière, la part des pathologies hépatiques (cirrhose, hépatite chronique...) s'est accrue entre 1995 (8 %) et 1997 (11 %). Enfin, la part des décès par suicide et overdose est restée importante tout au long de la période d'étude (11 % par an en moyenne des décès non SIDA).

La comparaison des causes de décès durant les 18 mois avant (janvier 1995-juin 1996) et après l'introduction des AP (juillet 1996-décembre 1997) met en évidence une tendance à l'augmentation des causes de décès par pathologies néoplasiques, classantes ou non SIDA, passant de 18 % (n = 66) à 23 % (n = 32) sans atteindre le seuil de significativité (p = 0,10). Ce phénomène est amplifié lorsqu'on compare l'ensemble de la période avant l'introduction des AP et les 18 mois suivants. Ainsi, il y avait 15 % de causes de décès par cancer de 1985 à juin 1996 (n = 216) et 23 % après, de juillet 1996 à décembre 1997 (n = 32), p = 0,03. En comparant les deux dernières périodes d'observation de 18 mois, on trouvait une augmentation significative des causes de décès par suicide ou overdose : 8 % (n = 12) de juillet 1996 à décembre 1997 au lieu de 3 % (n = 12) dans les 18 mois précédents (p = 0,01). Il n'y avait pas de différence significative dans la part des causes de décès par infections opportunistes, 55 % pour les deux périodes (n = 204 et n = 77, respectivement).

DISCUSSION

La part de décès non liés au SIDA est croissante parmi les causes de décès des patients VIH+, parallèlement à la chute de la mortalité dans cette population, depuis 1996. Nous remarquons enfin que les décès de cause néoplasique ont augmenté après l'introduction des tri-thérapies avec AP.

¹ INSERM U330, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex.

² Service de Médecine interne, Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalier Universitaire (CHU), Bordeaux.

³ Centre d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (CISIH), CHU de Bordeaux.

Dans notre système d'information, les décès sont notifiés spontanément et prospectivement par les cliniciens et une recherche active des patients perdus de vue est régulièrement effectuée. Le risque de sous-estimation du nombre de décès même les plus récents est faible.

La principale difficulté de cette étude a été d'obtenir des informations précises sur les causes de décès. On note toutefois parmi les patients décédés de causes non informatives que 28 % étaient déjà au stade SIDA au moment du décès. La part de causes non informatives reste stable au cours du temps (30 %). Un biais dans la répartition exacte des causes de décès ne devrait pas avoir modifié son évolution temporelle, comme cela a été montré pour d'autres causes de décès en dehors de l'infection à VIH [3].

Malgré l'existence toujours possible de ces biais de sélection et d'information, notre étude représente une description exhaustive des causes de décès non liées au SIDA, qui occupent une part de plus en plus importante parmi les causes de décès des patients VIH+. Il s'agit d'une source d'informations intéressante sur des pathologies émergentes, potentiellement létales [4]. Une mortalité normale pour la tranche d'âge, auparavant masquée par la surmortalité liée au SIDA peut ainsi réapparaître. De même, de nouvelles maladies favorisées par les traitements antirétroviraux peuvent se développer, comme les pathologies cardiovasculaires liées aux anomalies du métabolisme glucidique et lipidique récemment décrites [5].

Un dépistage plus précoce et ciblé, par exemple des pathologies néoplasiques, pourrait aussi améliorer, grâce à une prise en charge adaptée, la morbidité et

l'espérance de vie des patients VIH+. Ceci pose la question de la surveillance épidémiologique systématique de l'infection à VIH au lieu de se limiter à celle des cas SIDA déclarés [6]. Nos données justifient dès aujourd'hui la mise en place ou l'intensification des moyens de surveillance des décès des patients VIH+.

RÉFÉRENCES

- [1] Chang H., Morse D., Noonan C. *et al.* - Survival and Mortality Patterns of an Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Cohort in New York State. *Am. J. Epidemiol.* 1993 ; **138** : 341-9.
- [2] Kravcik S., Hawley-Foss N., Victor G. *et al.* - Causes of death of HIV-infected persons in Ottawa, Ontario, 1984-1995. *Arch. Intern. Med.* 1997 ; **157** : 2069-73.
- [3] Salmi R., Dabis F., McKinley T. *et al.* - Quality of death certificates: studying or burying? *Am. J. Public Health.* 1990 ; **80** : 751.
- [4] Bindels P.J.E., Reeijsveld S.A., Mulder-Folkerts D.K.F. *et al.* - Impact of AIDS on premature mortality in Amsterdam, 1982-1992. *AIDS* 1994 ; **8** : 233-7.
- [5] Henry K., Melroe H., Huebsh J. *et al.* - Severe premature coronary artery disease with protease inhibitor. *Lancet* 1998 ; **351** : 1958.
- [6] Mocroft A., Vella S., Benfield T.L. *et al.* - Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998 ; **352** : 1725-30.

SURVEILLANCE

SURVEILLANCE DU SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 15 ANS EN 1997

V. Vaillant¹, S. Haeghebaert¹, B. Decludt¹, P. Bouvet², Pad. Grimont² et le réseau des Néphrologues pédiatres³

Les *E. coli* producteurs de vérotoxines (VTEC) posent un problème majeur de sécurité alimentaire dans les pays industrialisés et ont été à l'origine de plusieurs épidémies de grande ampleur avec une létalité importante. Les manifestations cliniques des infections à VTEC sont variées : diarrhée banale, colite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique (SHU). Le SHU représente la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant âgé de 1 mois à 3 ans. En France, la surveillance du SHU pédiatrique est assurée par un réseau national des services de néphrologie pédiatrique. Les objectifs de cette surveillance sont de suivre les tendances spatio-temporelles du SHU chez les enfants de moins de 15 ans en France, de connaître les caractéristiques des cas, de déterminer les agents responsables et de détecter des phénomènes épidémiques.

MODALITÉS DU SYSTÈME DE SURVEILLANCE

1. Définition de cas

Un cas de SHU est défini comme toute personne de moins de 15 ans, pour laquelle un diagnostic clinique de SHU (début brutal d'une anémie hémolytique avec insuffisance rénale) a été posé par un néphrologue ou un pédiatre et selon les critères biologiques suivants : anémie hémolytique microangiopathique (hémoglobine < 10 g/100 ml et schizocytose ≥ 2 %) et insuffisance rénale (créatininémie > 60 $\mu\text{mol/l}$ si âge < 2 ans, > 70 $\mu\text{mol/l}$ si âge ≥ 2 ans)

Un cas d'infection à VTEC est défini comme toute personne < 15 ans avec isolement de souches VTEC dans les selles, ou détection positive des gènes codant les vérotoxines, ou réponse anticorps dirigée contre 1 des 26 sérogroupes testés.

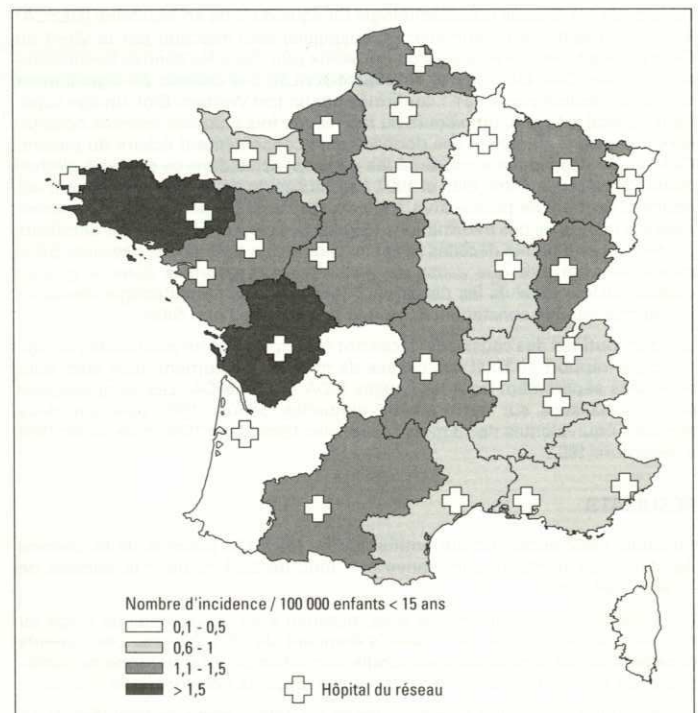
2. Fonctionnement du réseau

Les néphrologues pédiatres de 31 centres hospitaliers universitaires et généraux répartis sur l'ensemble de la France métropolitaine participent, sur la base du volontariat, au recensement des cas (Fig. 1). Ce système de surveillance a été mis en place en 1996, à la suite d'une étude réalisée en collaboration avec les membres de la Société de Néphrologie Pédiatrique [1] qui comportait une enquête rétrospective sur les cas hospitalisés entre janvier 1993 et le 31 mars 1995 et une enquête prospective sur les cas hospitalisés d'avril 1995 à mars 1996.

L'exhaustivité de ce système n'a pas été évaluée mais il est probable qu'elle soit très bonne du fait de la rareté et de la gravité de la maladie, de la participation volontaire des pédiatres et du suivi régulier des notifications réalisé par le RNSP.

Les informations collectées au cours de l'étude préalable et dans le cadre du système de surveillance sont les suivantes : données socio-démographiques, pré-

Figure 1. Répartition géographique des centres hospitaliers participant au réseau national de surveillance des SHU ; incidence annuelle moyenne régionale des SHU chez les enfants de moins de 15 ans France métropolitaine, 1993-1997



sence d'une diarrhée prodromique, dosages biologiques à l'admission, résultats de la coproculture pour les germes recherchés en routine, décès, fréquentation d'une collectivité et repas à la cantine, notion d'autres cas de SHU dans l'entourage (famille, crèche, école, village, etc.) dans les 12 mois précédents, notion de cas de diarrhée dans l'entourage dans les 30 jours précédant ou suivant le début du SHU, exposition à des facteurs de risque dans les 15 jours précédant les premiers signes (consommation de lait ou fromage non pasteurisé, de steak haché et son mode de cuisson, contact avec des animaux de ferme, baignade).

Le protocole actuel de cette surveillance propose, pour chaque cas, l'envoi de deux prélèvements de sérum (J0, J15) à l'Unité des Entérobactéries de l'Institut Pasteur, pour recherche des anticorps dirigés contre le lipopolysaccharide (LPS) de 26 sérogroupes de *E. coli*.

¹ Réseau National de Santé Publique.

² Unité des Entérobactéries, Institut Pasteur.

³ Services de néphrologie pédiatrique des Centres Hospitaliers de : Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Kremlin-Bicêtre, Grenoble, Lille, Lisieux, Lyon (Debrousse, E. Herriot), Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Paris (Necker-Enfants Malades, R. Debré, Trousseau), Reims, Rennes, Rouen, Saint-Étienne, Strasbourg, Toulouse, Tours.