

Causes de décès des personnes infectées par le VIH en 2000 : persistance du sida, rôle émergent des cancers et des hépatites.

Charlotte Lewden¹, Dominique Salmon², Philippe Morlat^{1,3}, Sibylle Bévilacqua⁴, Eric Jouglu⁵, Fabrice Bonnet^{1,3}, Laurence Héripret⁶, Dominique Costagliola^{7,8}, Thierry May⁴, Geneviève Chêne¹ et le Groupe Mortalité 2000.

¹ Inserm U593 (ex U330), Bordeaux ; ² Hôpital Cochin-Tarnier, Paris ; ³ Hôpital Saint-André, Bordeaux ;

⁴ Hôpital Brabois, Vandoeuvre-Les-Nancy ; ⁵ Inserm, CépiDc, Le Vésinet ;

⁶ Hôpital de l'Archet, Nice ; ⁷ Inserm EMI0214, Paris ; ⁸ Université Pierre et Marie Curie, Paris

INTRODUCTION

Depuis 1996 et l'utilisation des traitements antirétroviraux dits hautement actifs, la mortalité due au sida a fortement diminué [1]. Les préoccupations actuelles pour la prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) concernent en particulier les effets secondaires des traitements, les co-morbidités dont l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), et les échecs des traitements. De plus, les causes de décès des personnes infectées par le VIH se sont diversifiées [2] et une étude portant sur les certificats de décès avec mention de l'infection par le VIH comme celle réalisée en 1992 [3] n'identifierait pas les décès non liés au VIH. L'enquête « Mortalité 2000 » avait pour objectif de décrire la répartition des causes des décès survenus en 2000 en France chez les adultes infectés par le VIH et les caractéristiques des personnes décédées.

MÉTHODES

Les médecins impliqués dans la prise en charge de l'infection par le VIH en France ont été contactés au début de l'année 2000. Les participants signalaient chaque trimestre les décès survenus en 2000 chez des adultes infectés par le VIH avec mention d'une cause de décès résumée. Dans un second temps, un questionnaire standardisé permettait de décrire les pathologies ayant contribué au décès et les caractéristiques des patients. Les doublons étaient identifiés par croisement des dates de naissance et de décès. La précarité socio-économique était définie par au moins un des items suivants : sans couverture sociale, sans emploi, sans logement, revenu du foyer < 535 €/mois, étranger en situation irrégulière. Une cause initiale de décès a été établie à partir du questionnaire par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc-Inserm) selon les règles de la Classification internationale des maladies -10^{ème} révision (Cim-10). La cause initiale est définie par la maladie ou le traumatisme qui a déclenché l'évolution morbide conduisant directement au décès (ou par les circonstances de l'accident ayant entraîné le décès). L'algorithme de détermination de la cause initiale a été adapté aux questions spécifiques posées dans le cadre de l'infection par le VIH pour pouvoir classer les décès selon les catégories : sida, effets secondaires des traitements, VHC et virus de l'hépatite B (VHB) incluant les carcinomes hépatocellulaires.

L'exhaustivité des données a été estimée pour le mois de janvier 2000 par croisement avec la base nationale des certificats de décès et par la méthode de capture-recapture à deux sources.

Les caractéristiques des patients ont été comparées selon la cause de décès par les tests du Chi-2 ou de Kruskal-Wallis, en fonction de la distribution des caractéristiques.

RÉSULTATS

Au total 64 000 patients infectés par le VIH avaient au moins un contact en 2000 avec un des 185 services de France métropolitaine et d'Outre-mer (Dom-Tom) ayant participé à cette enquête. Parmi eux 964 décès ont été signalés, et 924 ont été documentés (96 %). Leur âge médian était 41 ans (étendue interquartile 36-49), un tiers n'avait pas atteint le sida (672 étaient au stade sida) et 32 % avait des lymphocytes CD4 \geq 200/mm³. Une précarité socio-économique était rapportée dans 33 % des cas.

Cause initiale de décès

La cause initiale de décès était le sida pour 47 % (figure 1), puis les cancers non classant sida et non liés aux hépatites (11 %), l'hépatite C (9 %), les atteintes cardiovasculaires (7 %), les infections bactériennes (6 %) et le suicide (4 %).

Pour les patients décédés du sida (n= 456), les pathologies les plus fréquemment en cause étaient le lymphome malin non hodgkinien et l'infection à cytomégalovirus (tableau 1). Lorsque

le diagnostic de l'infection par le VIH datait de moins de six mois (81 cas), la pathologie la plus fréquente était la pneumocystose pulmonaire.

Les cancers (classant sida ou non) représentaient 28 % des causes initiales de décès (n= 269). Les cancers classant sida étaient : lymphomes non hodgkinien (n= 105), sarcomes de Kaposi (n= 40), et cancers du col de l'utérus (n= 4) et les cancers non classant sida : tumeurs des voies respiratoires (n= 50), carcinomes hépato-cellulaires (n=19), maladies de Hodgkin (n= 12), cancers digestifs (n= 9), autre cancers solides (n= 25), et hémopathies (n= 5). Parmi les carcinomes hépato-cellulaires, 10 étaient dus au VHC et 7 au VHB.

Une atteinte cardiovasculaire était la cause initiale de 67 décès, dont 22 coronaropathies ischémiques et 12 accidents vasculaires cérébraux.

Les infections bactériennes les plus fréquentes étaient les infections à pneumocoque (n= 12) et les infections pulmonaires sans étiologie déterminée (n= 14).

Un acte iatrogène était la cause initiale de décès dans 2 % des cas et le traitement antirétroviral dans 1 % des cas.

Caractéristiques des personnes décédées selon la cause initiale de décès

Par rapport aux patients décédés d'autres causes, les patients décédés du sida étaient moins souvent toxicomanes (16 % versus 39 %) et plus souvent décédés dans les Dom-Tom (14 % vs 7 %). L'infection par le VIH datait de moins de six mois pour 18 % d'entre eux (vs 5 %).

Les patients décédés de cancers non classant sida et non liés aux hépatites étaient plus âgés que les patients décédés d'autres causes (médiane 46 vs 41 ans), ils étaient plus souvent des hommes (87 vs 77 %) et plus souvent fumeurs (72 vs 50 %). Les patients décédés d'hépatite C étaient plus souvent consommateurs excessifs d'alcool (61 vs 25%) et de tabac (78 vs 50 %) que les patients décédés d'autres causes.

Caractéristiques des personnes décédées du sida avec un diagnostic VIH récent.

Parmi les patients décédés du sida, les patients donc le diagnostic VIH datait de moins de six mois avaient, en comparaison avec ceux dont le diagnostic était plus ancien, été infectés par le VIH par voie hétérosexuelle pour 46 % (vs 38 %), homosexuelle pour 32 % (vs 32 %), indéterminée pour 22 % (vs 10 %) et aucun par injection de drogue (vs 20 %). La moitié de ces patients étaient nés à l'étranger (vs 25 %).

Exhaustivité de l'enquête

Pour le mois de janvier 2000, parmi les 104 cas notifiés dans l'enquête, 87 étaient communs avec la base des certificats de décès du CépiDc-Inserm, qui comptait 125 cas portant mention de l'infection par le VIH. En combinant ces deux sources, l'estimation du nombre de décès de personnes infectées par le VIH en janvier était 149 (intervalle de confiance à 95 % : 142-156). L'exhaustivité de l'enquête a été estimée à 69 % pour le mois de janvier (IC à 95 % : 62-78). La répartition des causes des 38 décès non retrouvés dans l'enquête était : VIH/ sida (50 %), cancer (16 %), hépatite C (11 %), sepsis (8 %), ce qui était comparable à la répartition des causes dans l'enquête. L'activité principale des médecins ayant signé ces certificats n'était pas la prise en charge de l'infection par le VIH dans 90 % des cas et ils n'étaient donc pas ciblés par cette enquête.

DISCUSSION

Cette enquête réalisée quatre ans après la mise à disposition des traitements antirétroviraux hautement actifs a décrit 964 décès chez des adultes infectés par le VIH. La moitié restait due au sida. Les autres causes les plus fréquentes étaient les hépatites virales, les cancers non classant sida et non liés aux hépatites, et les atteintes cardiovasculaires.

Tableau 1

Fréquence des pathologies classant sida parmi les personnes décédées de cause sida en France en 2000, enquête « Mortalité 2000 »
(en gras la cause la plus fréquente pour chaque catégorie)

	Total (N = 456)		Infection à VIH connue depuis < 6 mois (N = 81)		Infection à VIH connue depuis ≥ 6 mois (N = 358)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lymphome malin non-hodgkinien	105	(23,0)	11	(13,6)	89	(24,9)
Infection à cytomégalovirus	89	(19,5)	17	(21,0)	72	(20,1)
Infection à mycobactérie atypique	65	(14,3)	7	(8,6)	56	(15,6)
Pneumocystose pulmonaire	64	(14,0)	31	(38,3)	30	(8,4)
Toxoplasmose cérébrale	55	(12,1)	14	(17,3)	40	(11,2)
Leuco-encéphalopathie multifocale progressive	49	(10,7)	5	(6,2)	43	(12,0)
Sarcome de Kaposi	46	(10,1)	9	(11,1)	36	(10,1)
Candidose oesophagienne ou pulmonaire	38	(8,3)	6	(7,4)	32	(9,0)
Tuberculose	35	(7,7)	6	(7,4)	28	(7,8)
Encéphalopathie VIH	35	(7,7)	5	(6,2)	30	(8,4)
Cryptococcose	22	(4,8)	5	(6,2)	16	(4,5)
Cryptosporidiose	21	(4,6)	3	(3,7)	18	(5,0)
Cachexie	18	(3,9)	4	(4,9)	14	(3,9)
Histoplasmose	11	(2,4)	4	(4,9)	7	(2,0)
Herpès	8	(1,8)	1	(1,2)	7	(2,0)
Cancer cervical	5	(1,1)	-	-	5	(1,4)
Isosporidiose	1	(0,2)	-	-	1	(0,3)
Pneumopathie bactérienne récurrente	1	(0,2)	-	-	1	(0,3)

Cette enquête réalisée auprès des médecins prenant en charge l'infection par le VIH n'a pas permis de recenser l'ensemble des cas, toutefois la représentativité paraît préservée du point de vue de la répartition des causes de décès. Le croisement effectué avec la base des certificats de décès du CépiDc-Inserm pour le mois de janvier permet, si l'on fait l'hypothèse d'une stabilité des données au cours de l'année, d'estimer le nombre de décès chez les personnes infectées par le VIH en France en 2000 à 1 397 (964 / 0,69), et d'estimer le nombre de décès parmi les personnes atteintes du sida à 974 (672 / 0,69). Cette dernière estimation est supérieure à celle donnée par le système de surveillance des maladies à déclaration obligatoire : 595 décès chez des personnes atteintes du sida [4], ce qui est concordant avec l'estimation d'une exhaustivité de 60 % pour la déclaration des décès après le sida [4].

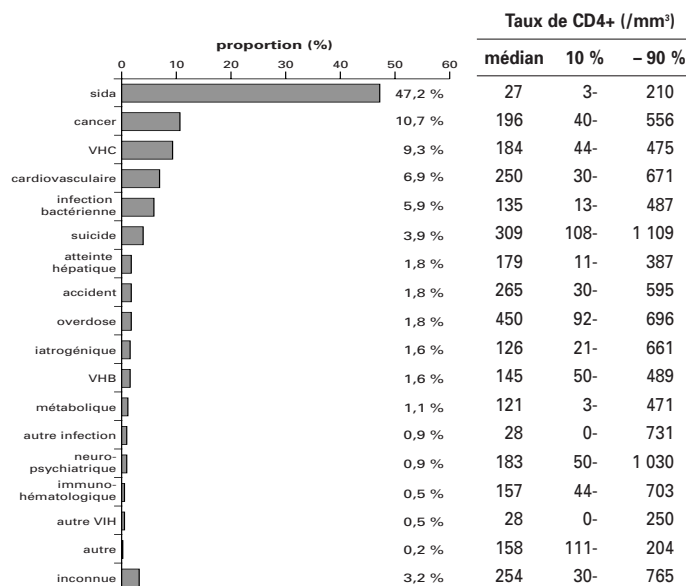
La méthode de capture-recapture est utilisée pour cette estimation sous l'hypothèse d'une indépendance entre les deux sources. Un travail ultérieur de croisement avec une troisième source, la Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (BHF-VIH), est envisagé et permettra de tester cette hypothèse.

L'intérêt d'une telle enquête pour l'étude des causes de décès chez les personnes infectées par le VIH peut être discuté en comparaison des systèmes de recueil de données existants. Le système de déclaration de la séropositivité VIH, effectif en France depuis janvier 2003, n'inclut pas la déclaration des décès survenus avant le sida, et un tiers des personnes décédées n'avait pas atteint le stade sida dans l'enquête. Par rapport aux certificats de décès, cette étude a permis de recueillir de façon plus détaillée les pathologies au moment du décès, de décrire des caractéristiques des patients décédés et d'identifier des décès non liés au VIH. La BHF-VIH ne couvre pas l'ensemble des patients suivis [5]. Certains décès survenus hors des services hospitaliers universitaires peuvent ne pas y figurer. Il s'agit toutefois d'un système déjà en place qui permet le recueil de caractéristiques des patients et leur évolution au cours du temps. Le croisement entre BHF-VIH et Mortalité 2000 envisagé permettra d'évaluer l'apport respectif des deux systèmes.

Le sida représentait en 2000 la cause initiale de la moitié des décès de personnes infectées par le VIH, avec deux phénomènes distincts. D'une part, le diagnostic de l'infection par le VIH datait de moins de six mois pour un cas sur cinq. Dans ce contexte, les personnes avec un risque de transmission hétérosexuelle et celles nées à l'étranger sont celles pour qui l'amélioration des stratégies de dépistage est prioritaire. Une large mise à disposition des traitements hautement actifs à

Figure 1

Cause initiale de décès des personnes infectées par le VIH en France en 2000, enquête « Mortalité 2000 » (n = 964)



VHC : virus de l'hépatite C, VHB : virus de l'hépatite B, Cancer : autre que classant sida et lié aux hépatites, Infection bactérienne : confirmée ou probable, non classant sida

l'échelon international est une condition supplémentaire à l'amélioration de la situation. Ce phénomène est retrouvé par les données de surveillance du sida en France : en 2001, la moitié des personnes avec un nouveau diagnostic de sida découvrait leur séropositivité, et était pour la plupart hétérosexuels [4]. Le deuxième phénomène concerne les patients dont l'infection était plus anciennement connue et pour qui la pathologie la plus fréquemment en cause était le lymphome malin non-hodgkinien. Depuis 1996, la diminution de l'incidence des lymphomes apparaît moins marquée que celle des autres pathologies opportunistes [1].

Les décès par cancer, par VHC et par atteinte cardiovasculaire, ainsi que les caractéristiques des patients décédés incitent à intensifier les actions de prévention vis-à-vis des facteurs de risque comme le tabagisme et la consommation d'alcool et à améliorer les stratégies de diagnostic précoce et de prise en charge des hépatites virales et des cancers. La part des effets secondaires des traitements antirétroviraux restait faible, mais l'augmentation de la durée de traitement et l'évolution constante des stratégies thérapeutiques justifie une surveillance régulière des causes de décès. Enfin, les situations de précarité socio-économique sont à prendre en compte dans les stratégies de dépistage et de prise en charge.

La liste du groupe Mortalité 2000 sera disponible sur le site de l'Unité Inserm 593:

<http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RECHERCHE/U593/FR-U593-Accueil.htm>

RÉFÉRENCES

- [1] Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356:291-6.
- [2] Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with Acquired Immunodeficiency Syndrome in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis* 2002; 186:1023-7.
- [3] Jouglé E, Pequignot F, Carbon C, et al. AIDS-related conditions: study of a representative sample of 1203 patients deceased in 1992 in France. *Int J Epidemiol* 1996; 25:190-7.
- [4] Institut de veille sanitaire. Surveillance du sida en France, situation au 31 mars 2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2002;133-9.
- [5] Bernillon P, Lievre L, Pillonel J, Laporte A, Costagliola D. Record-linkage between two anonymous databases for a capture-recapture estimation of underreporting of AIDS cases: France 1990-1993. The Clinical Epidemiology Group from Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine. *Int J Epidemiol* 2000; 29:168-74.