

# I

## Infection à VIH et maladies associées

### 1

#### Quelques données chiffrées

Depuis la mise en place en France de la surveillance du sida en 1982, les caractéristiques de l'épidémie se sont assez profondément modifiées (rapport Direction générale de la santé, Agence nationale de recherches sur le sida, juin 1995).

Globalement, le taux de progression de l'incidence du sida diminue dans tous les groupes de transmission: homo/bi-sexuels, toxicomanes, hétérosexuels, hémophiles, transfusés ainsi que dans le groupe dont le mode de contamination est inconnu. Si la progression est ralentie, le nombre de cas de sida continue d'augmenter dans tous les groupes, à l'exception notable de celui des hémophiles et des transfusés.

En 1993, le poids de l'épidémie apparaît très variable selon les modes de transmission. Dans le groupe des toxicomanes, l'incidence des cas de sida, proche de 1 500/100 000 personnes, est 5 fois plus élevée que chez les homo/bisexuels et 645 fois plus importante que chez les hétérosexuels. L'analyse selon le sexe montre que sur l'ensemble des cas de sida, cinq hommes sont touchés pour une femme; cependant, l'évolution dans le temps révèle que la part des femmes dans l'épidémie tend à augmenter plus rapidement que celle des hommes. Une majorité importante (plus de 80 %) des cas de sida concerne des hommes et des femmes ayant entre 20 et 49 ans.

Trois régions sont particulièrement touchées l'Ile-de-France, la Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) et les Départements d'outre-mer (Antilles-Guyane). Cependant, l'accroissement des cas de sida tend à diminuer par rapport aux autres régions. À ces régions correspondent trois modèles de diffusion de l'infection liés à l'importance relative des comportements à risque. Ainsi, on constate une prédominance de l'infection chez les homo/bisexuels dans la région Ile-de-France, chez les toxicomanes dans la région PACA et chez les hétérosexuels dans les Antilles-Guyane.

Trois facteurs semblent corrélés de manière significative à la survie des sujets atteints de sida l'âge au moment du diagnostic, la manifestation clinique inaugurale et l'année du diagnostic.

La période sans sida s'est allongée et les sujets entrent dans la maladie sida à niveau d'immunodéficience plus élevé. Globalement, on ne constate pas d'augmentation de la survie des patients entrés dans la maladie.

Ces tendances générales sont confirmées par l'analyse des données de cohortes hospitalières dont la plus importante concerne les sujets séropositifs suivis à l'hôpital. Cette cohorte est constituée à partir d'une base de données clinico-épidémiologiques créée en 1989 et incluant plus de 33 000 sujets qui appartiennent aux différents groupes de transmission.

### **Description de la base de données clinico-épidémiologiques**

La base de données clinico-épidémiologiques gérée par le Service commun 4 (sc4) de l'INSERM est constituée à partir du logiciel DMI 2-Dossier médical, épidémiologique et économique de l'immunodéficience, logiciel qui est la propriété du ministère en charge de la santé. Cette base comprenait, en mai 1995, les données de 44 hôpitaux\*. Les critères d'inclusion dans la base sont l'infection par le VIH-1 ou le VIH-2, le fait d'être suivi dans un Centre d'Information et de Soins de l'Immuno-déficience Humaine (CISIH) et d'avoir donné son consentement éclairé par écrit. Lors du premier recours dans le CISIH, un " dossier patient " est établi, qui comprend les données invariables sur le sujet - groupe de transmission, date de première sérologie positive, notion de contage daté, antécédents cliniques de l'infection par le VIH... Les informations cliniques, biologiques et thérapeutiques sont recueillies à chaque hospitalisation - classique ou de jour - et à chaque consultation du sujet au CISIH, SI un événement clinique et/ou thérapeutique s'est produit. D'autres informations médico-économiques sont recueillies - examens prescrits, posologie, type de recours..., mais elles ne sont pas transmises au sc4; elles sont présentes dans les bases locales et dans la base médico-économique constituée à la Direction des hôpitaux. Dans la base de données, les sujets représentent 35 % des sujets séropositifs pris en charge à l'hôpital (41 % pour les sujets atteints de sida et 31 % pour les sujets sans sida).

#### **\* Hôpitaux de la cohorte DMI 2**

*Hôpitaux de Province métropolitaine:* Antibes, Besançon, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Grenoble, Lyon (4), Montpellier, Nancy, Nantes, Nîmes, Rennes, Rouen, Saint-Etienne, Strasbourg, Toulon, Toulouse, Tourcoing, Tours.

*Hôpitaux de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris:* Antoine Beclère, Bichat-Claude Bernard, Broussais, Cochin, Henri Mondor, Jean Verdier, Kremlin Bicetre, Laennec, Louis Mourrier, Necker adultes, Paul Brousse, Pitié-Salpêtrière, Rothschild, Saint-Antoine, Saint-Louis, Tenon.

*Hôpitaux de la Région Parisienne hors AP-HP:* Pasteur, Saint-Denis.

*Hôpitaux des départements d'outre-mer:* Guadeloupe, Guyane, La Réunion, Martinique.

Les données relatives à 33 585 sujets âgés de 15 ans et plus, suivis en moyenne 16,8 mois (suivi médian 11,5 mois), étaient incluses dans la base en mai 1995. Parmi les sujets, 78 % sont de sexe masculin; sur l'ensemble, 10 % environ ont un contage daté À l'entrée dans la base, 25 % des sujets ont déjà développé le sida et 18 % sont dans un stade précoce de l'infection ( $CD4^+ > 500/ml$ ). Ceux qui ont au moins deux suivis à six mois d'intervalle minimum entrent dans une cohorte hospitalière. Avec ce critère, 20 963 sujets suivis en moyenne 26 mois ont intégré la cohorte hospitalière définie à partir du DMI 2.

Les modes de transmission présumés sont les relations homo/bisexuelles pour 40 %, la toxicomanie pour 24 % et les relations hétérosexuelles pour 22 %. Au cours de la période 1989-1993, la fraction des sujets présentant un sida avéré est restée stable (34 % en 1989, 32 % en 1994); en revanche, la fraction des sujets asymptomatiques ayant moins de 200  $cD4^+/ml$  est passée de 15 % en 1989 à 22 % en 1994; en parallèle, la fraction des sujets sans sida ayant plus de 500  $cD4^+/ml$  est passée de 19 % en 1989 à 13 % en 1994. En 1993, environ 33 % des sujets avaient développé un sida et 22 % des sujets sans sida avaient moins de 200  $cD4^+/ml$ .

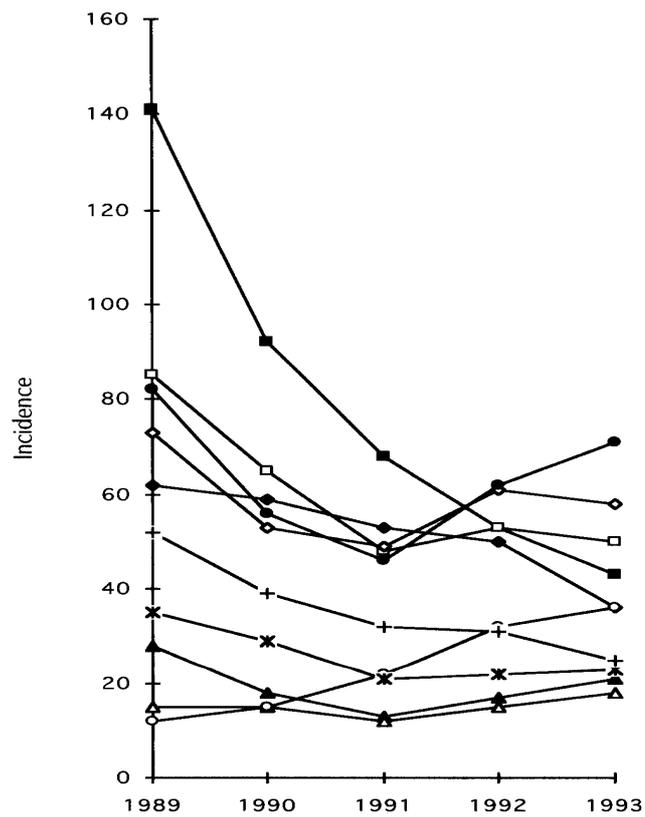
### **Incidence des manifestations cliniques**

Chaque année, 20 à 25 % des sujets séropositifs indus dans la base développent le sida. La figure 1-1 représente l'évolution de l'incidence de différentes pathologies au cours de l'infection par le VIH, qu'elles soient ou non inaugurales. Entre 1989 et 1993, l'incidence des pneumocystoses à *Pneumocystis carinii* a diminué de plus de 50 % et celle de la toxoplasmose de 42 %. Cette évolution est probablement liée à la généralisation des prophylaxies primaires. L'incidence de la tuberculose a diminué de 53 %; en parallèle, l'incidence des infections à mycobactéries atypiques et celle des cachexies a été multipliée par trois. Cette évolution est en partie due à une amélioration du diagnostic des infections à mycobactéries atypiques.

Après une baisse initiale de 1989 à 1991, l'incidence des sarcomes de Kaposi et des encéphalopathies dues au VIH s'est stabilisée respectivement à 5,0 pour 100 patients-années et 2,3 pour 100 patients-années.

Après une baisse initiale de 1989 à 1991, l'incidence des infections par le cytomegalovirus (CMV), des infections par les Herpesvirus (HSV) et des cryptosporidioses est remontée sur la période 1991-1993. Dans le même temps, l'incidence des lymphomes est restée stable.

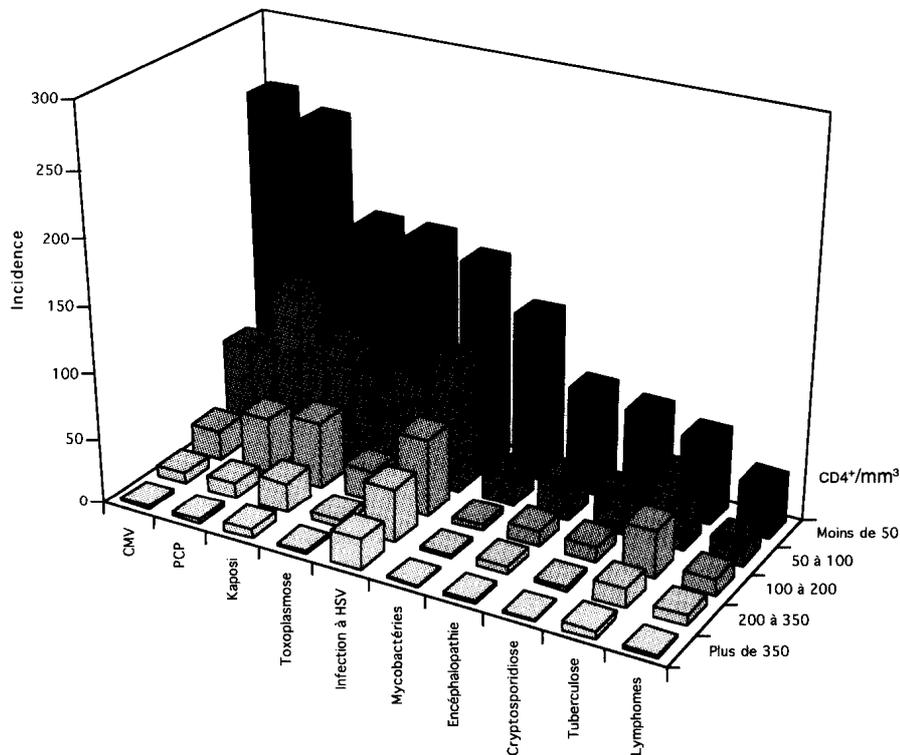
La figure 1-2 représente le risque de développer un premier épisode d'une pathologie en fonction du niveau d'immunodéficience. Cette analyse est utile pour mettre en œuvre des prophylaxies au moment le plus opportun.



**Figure 1-1 - Incidence des principales maladies opportunistes pour 1 000 patients-années. —■— Pneumocystose ; —□— Kaposi ; —◆— Toxoplasmose ; —◇— Infection à CMV ; —▲— Cryptosporidiose ; —△— Lymphomes ; —●— Infection à HSV ; —○— Infection à mycobactéries atypiques ; —\*— Encéphalopathie ; —+— Tuberculose.**

Seule l'infection par HSV présente un risque supérieur à 1 pour 100 personnes-années pour les sujets ayant un taux de CD4<sup>+</sup> supérieur à 350/ml. Entre 200 et 350 cD4<sup>+</sup>/ml ce niveau de risque est atteint pour le sarcome de Kaposi, la tuberculose et la pneumocystose. Pour la toxoplasmose et l'infection à CMV, ce seuil est atteint pour des taux de CD4<sup>+</sup> situés entre 100 et 200/ml. Pour les infections à mycobactéries atypiques, le risque devient supérieur à 1 pour 100 personnes-années entre 50 et 100 cD4<sup>+</sup>/ml.

À moins de 50 cD4<sup>+</sup>/ml, 1 sujet sur 4 court le risque de développer un premier épisode d'infection par le CMV, 1 sur 4 un premier épisode de pneumocystose, 1 sur 5 un premier épisode de sarcome de Kaposi ou de toxoplasmose.



**Figure 1-2 - Incidence du premier épisode de différentes maladies opportunistes pour 1 000 personnes-années, selon le nombre de CD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup>.**

Le tableau 1-I présente l'estimation du nombre de premiers épisodes de chacune des pathologies observés pour l'année 1993 en France. La répartition des diverses pathologies est assez différente de la répartition des pathologies au moment du diagnostic du sida. Ainsi, l'infection par le CMV apparaît la plus fréquente au cours de l'infection par le VIH, alors qu'elle n'est que la cinquième pathologie la plus détectée au moment du diagnostic du sida.

**Tableau 1-I – Estimation du nombre de premier épisode des pathologies les plus fréquentes chez les sujets vus à l’hôpital (1993)**

Pathologie	Estimation du nombre
Candidose buccale	6 000
Infection à hsv	2 300
Candidose autre que buccale	2 300
Infection à cmv	1 700
Sarcome de Kaposi	1 700
Pneumocystose à P. Carinii	1 500
Infection à mycobactérie atypique	1 300
Toxoplasmose cérébrale	1 300
Infection à Mycobacterium Tuberculosis	1 000
Encéphalopathie due au VIH	800
Cryptosporidiose	800
Syndrome cachectique	700
Lymphome	700

Entre 1989 et 1994, la proportion de sujets asymptomatiques ne recevant ni antirétroviraux ni prophylaxie contre la pneumocystose et la toxoplasmose et ayant moins de 200 cD4<sup>+</sup>/ml est passée de 34 % à 9 %, tandis que pour les sujets asymptomatiques ayant 200 à 350 cD4<sup>+</sup>/ml, cette proportion a diminué de 69 % à 36 %. En 1994, 8 % des sujets du premier groupe reçoivent, dans le cadre d'un essai, au moins un traitement (antirétroviral où prophylactique contre la pneumocystose et/ou la toxoplasmose), 61 % reçoivent ces deux traitements, 14 % ont seulement un traitement prophylactique et 8 % suivent un traitement antirétroviral. Pour les sujets ayant entre 350 et 200 cD4<sup>+</sup>/ml, ces pourcentages sont respectivement de 8 %, 24 %, 6 % et 26%.

En 1994, la zidovudine (AZT) restait l'antirétroviral le plus prescrit devant la didanosine (ddI); 2,3 % des patients ayant développé le sida et 2,5 % des patients exempts de sida ayant moins de 200 cD4<sup>+</sup>/ml recevaient de la lamivudine (3TC) seule ou associée à l’AZT.