

- p.313 **Estimation de l'exhaustivité de la surveillance des cas de sida par la méthode capture-recapture, France, 2004-2006**
Estimation of completeness of AIDS surveillance with capture-recapture method, France, 2004-2006
- p.316 **Estimation du nombre de nouveaux diagnostics d'infection par le VIH chez les enfants en France entre 2003 et 2006**
Estimation of the number of new HIV diagnoses in children in France from 2003 to 2006
- p.320 **Tuberculose associée au VIH : incidence et facteurs de risque en France, 1997-2008**
HIV-associated tuberculosis in France: incidence trends and risk factors, France, 1997-2008

Estimation de l'exhaustivité de la surveillance des cas de sida par la méthode capture-recapture, France, 2004-2006

Guillaume Spaccaferri¹, Françoise Cazein¹, Laurence Lièvre², Pascale Bernillon¹, Stéphane Geffard³, Florence Lot¹, Anne Gally¹, Josiane Pillonel (j.pillonel@invs.sante.fr)¹

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2/ Inserm U943 ; UPMC, Université Paris 6 ; UMR S943, Paris, France 3/ Inserm U897, Bordeaux, France

Résumé / Abstract

Introduction – La surveillance du sida repose en France sur la déclaration obligatoire (DO), dont l'exhaustivité n'avait pas été évaluée depuis le début des années 1990. L'objectif de cette étude est de fournir une nouvelle estimation du nombre total de cas de sida en France et d'évaluer l'exhaustivité des bases de données utilisées.

Méthodes – La méthode capture-recapture à deux sources a été utilisée sur les cas de sida diagnostiqués de 2004 à 2006. La première source est la base nationale de la déclaration obligatoire (DO) du sida. La seconde source est composée de deux bases : la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH-ANRS-CO4), qui ne comprend pas l'Aquitaine, et la base du groupe d'épidémiologie clinique du sida en Aquitaine (GECSA-ANRS-CO3). La comparaison de la base DO du sida (n=3 816) avec les bases FHDH et GECSA réunies (n=3 328) a permis d'identifier les cas communs (n=2 204).

Résultats – Le taux d'exhaustivité de la DO du sida en France a été estimé à 66,1% (IC95% [65,1-67,2]), celle de la FHDH à 55,6% (IC95% [54,7-56,5]), et celle du GECSA sur la région Aquitaine à 90,3% (IC95% [86,4-94,5]). Le nombre total de cas de sida diagnostiqués chez les adultes de 18 ans et plus entre 2004 et 2006 a été estimé à 5 770 (IC95% [5 679-5 861]).

Conclusion – Par comparaison avec l'étude réalisée sur la période 1990-1993, l'exhaustivité de la FHDH a augmenté, passant de 47,6% à 55,6%, alors que celle de la DO du sida a diminué de 83,6% à 66,1%, diminution probablement liée à la mise en place de la DO du VIH en 2003.

Estimation of completeness of AIDS surveillance with capture-recapture method, France, 2004-2006

Introduction – AIDS surveillance relies on mandatory reporting (DO), whose completeness was not been estimated since the beginning of the 1990s. The aim of this study was to supply a new estimate of the total number of AIDS cases in France and to estimate the completeness of the databases used.

Methods – The two sources capture-recapture method was used on AIDS cases diagnosed between 2004 and 2006. The first source is the database from the AIDS' DO. The second is composed of two databases: the French Hospital database on HIV (FHDH-ANRS-CO4) that does not include the Aquitaine region, and the database of the AIDS Aquitaine epidemiological group (GECSA-ANRS-CO3). The comparison between the AIDS'DO database (n=3,816) and the FHDH and GECSA database (n=3,328) contributed to match common cases (n=2,204).

Results – The completeness of the AIDS'DO in France was estimated at 66.1% (CI95% [65.1-67.2]), the one of the FHDH at 55.6% (CI95% [54.7-56.5]), and the one of the GECSA in Aquitaine region at 90.3% (CI95% [86.4-94.5]). The number of AIDS cases diagnosed in patients aged 18 or older between 2004 and 2006 was estimated at 5,770 (CI95% [5,679-5,861]).

Conclusion – Compared with the study carried out over the 1990-1993 period, the completeness of the FHDH increased from 47.6% to 55.6%, while the one of the AIDS'DO decreased from 83.6% to 66.1%. This decrease is probably linked to the implementation in 2003 of HIV case reporting.

Mots clés / Key words

Capture-recapture, sida, surveillance, estimation, nombre de cas / Capture-recapture, aids, epidemiological, surveillance, estimation, cases

Introduction

La connaissance de l'exhaustivité d'un système de surveillance et de son évolution est nécessaire à l'interprétation des données recueillies. Un défaut de couverture peut être source de biais, notamment pour l'estimation de l'incidence et de la prévalence de l'infection que l'on surveille et pour suivre son évolution spatio-temporelle. La méthode capture-recapture permet d'estimer la taille d'une population non observée dans sa totalité et d'en déduire ainsi l'exhaustivité des systèmes de surveillance qui recensent cette population. Cette méthode a permis d'évaluer la prévalence et l'incidence d'un certain nombre de maladies [1].

Nous avons employé cette méthode pour estimer l'exhaustivité de la déclaration obligatoire (DO) du sida en France, ainsi que celle des deux autres bases de données utilisées.

Notre étude a été réalisée en collaboration avec les cohortes FHDH-ANRS-CO4 et GECSA-ANRS-CO3, détaillées ci-après. Cette étude a reçu un avis favorable de la Cnil (dossier n° 902305).

Méthodes

Bases de données

Nous appliquons dans cette étude une méthode capture-recapture à deux sources. La première source est composée des données issues de la DO du sida, qui couvre l'ensemble de la France. Afin d'avoir la même zone géographique, la seconde source est composée de deux bases de données : celle de la FHDH (Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH), qui couvre l'ensemble de la France sauf l'Aquitaine, et celle du GECSA (Groupe d'épidémiologie clinique du sida en Aquitaine) pour l'Aquitaine.

La base de données issue de la déclaration obligatoire (DO) du sida

Le sida est une maladie à DO depuis 1986, et la base de données de l'Institut de veille sanitaire (InVS) contient les cas de sida recensés depuis le début de l'épidémie [2]. La fiche de déclaration comporte des données sociodémographiques et des informations médicales. Les variables de la DO utilisées dans notre étude sont les suivantes : année de naissance, sexe, nationalité, département de domicile au moment de la déclaration, hôpital source de la notification, dates de première sérologie positive et de diagnostic du sida (mois et année), pathologies inaugurales, mode probable de contamination, nombre et date de mesure des CD4 (mois et année) et, le cas échéant, la date de décès (jour, mois et année).

La base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH-ANRS-CO4)

La FHDH, gérée au sein de l'unité Inserm U943, a été créée en 1992 [3]. La FHDH inclut les informations relatives aux patients infectés par le VIH vus en consultation ou hospitalisés dans un service hospitalier appartenant à l'un des 29 Comités de coordination régionale de la lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine (Corevih) ; elle collige les données de toutes les régions sauf l'Aquitaine. Les variables retenues sont les mêmes que pour la DO du sida à l'exception de la variable « nationalité », non recueillie dans la FHDH, et qui a été approchée pour notre étude à partir de la variable « séjour hors de France de plus de six mois ».

La base du Groupe d'épidémiologie clinique du sida en Aquitaine (GECSA)

Il s'agit d'un système d'information créé en 1987, commun au GECSA et au Corevih d'Aquitaine, qui a permis la constitution de la cohorte ANRS-CO3 Aquitaine coordonnée par l'Inserm U897 [4].

Le GECSA recense les patients infectés par le VIH, vus en consultation ou hospitalisés dans un des services aquitains participants. Les variables retenues sont les mêmes que pour la DO.

Population d'étude

Elle est constituée de tous les nouveaux diagnostics de sida selon la définition de 1993 [5], chez des adultes de 18 ans et plus, diagnostiqués entre le 01/01/2004 et le 31/12/2006, et recensés par au moins une des deux sources (DO et FHDH+GECSA). La période d'étude s'arrête à 2006 afin de permettre l'inclusion des cas déclarés dans les deux ans suivant leur diagnostic.

Principe de la méthode capture-recapture à deux sources

Cette méthode consiste à croiser les cas de deux systèmes afin d'identifier le nombre de cas communs. Le nombre total de cas N est estimé à l'aide du nombre de cas présents dans chacune des sources N_I et N_{II} et du nombre de cas communs n_{11} , selon la formule suivante :

$$N = \frac{N_I \times N_{II}}{n_{11}}$$

L'exhaustivité est calculée en rapportant le nombre de cas de chaque source (N_I et N_{II}) au nombre total de cas estimé (N).

Une stratification a été effectuée sur les variables « année de diagnostic » et « région de notification », afin d'étudier une éventuelle hétérogénéité de capture. L'estimation de l'exhaustivité de chacune des sources a tenu compte de l'hétérogénéité de capture selon l'année du diagnostic. L'estimation du nombre total de cas était égale à la somme des estimations faites pour chacune des trois strates d'année de diagnostic du sida. La stratification combinée « année » et « région » n'a pas été possible compte tenu des effectifs insuffisants dans la plupart des strates.

Nous avons calculé l'exhaustivité de la base DO du sida à l'échelle nationale en la croisant avec les deux bases réunies FHDH et GECSA. Pour disposer d'une estimation de la couverture nationale de la FHDH et pour pouvoir comparer nos résultats avec ceux d'une étude antérieure [6], nous avons calculé l'exhaustivité nationale de la base FHDH en la croisant avec la totalité de la base DO du sida. En revanche, pour la base GECSA spécifique à la région Aquitaine, l'exhaustivité a été calculée à l'échelle régionale en la croisant avec les cas diagnostiqués en Aquitaine de la base DO du sida.

La validité des résultats est conditionnée au respect de certaines conditions [7] :

- tous les cas identifiés sont des vrais cas ;
- les cas sont recensés sur la même période et la même zone géographique pour les deux sources ;
- la population étudiée est close ;
- tous les vrais cas communs et seulement les vrais cas communs aux sources sont identifiés ;
- les sources sont indépendantes ;
- et tous les cas de la population ont la même probabilité d'être identifiés au sein d'une même source (homogénéité de capture).

Identification des cas communs aux sources

En premier lieu, un ensemble de couples potentiels a été défini à partir de l'égalité stricte sur le sexe et l'année de naissance. Parmi ces couples potentiels, les vrais cas communs ont été identifiés en vingt étapes principales, en partant de l'égalité de l'ensemble des variables puis en acceptant des différences de plus en plus importantes. Par exemple, dans une 2^{ème} étape, nous avons autorisé une différence sur le nombre de CD4 et dans une étape ultérieure, nous avons également toléré des différences dans les pathologies classantes sida en gardant cependant au moins une pathologie commune. L'algorithme de détermination des cas communs est disponible dans le rapport complet [8]. Afin de décider à quel moment cesser d'élargir les critères d'identification des cas communs, nous avons utilisé une variable très spécifique : la date de décès. Les différences observées pour chaque variable des cas communs vivants, ne pouvant donc pas être identifiées à partir de la date de décès, ne devaient pas être plus importantes que celles observées pour les cas communs identifiés à partir de la date de décès.

Évaluation qualitative de la dépendance entre les sources

En l'absence d'une troisième source de données, la dépendance entre les sources n'a pas pu être évaluée quantitativement. Une évaluation qualitative de cette dépendance a été réalisée à l'aide d'une enquête auprès des services chargés de renseigner les bases FHDH et GECSA. Un questionnaire papier a été diffusé dans ces services, afin d'évaluer si la notification d'un nouveau diagnostic de sida dans l'un des systèmes de surveillance avait un impact sur la notification dans un autre système. Il s'agissait notamment de savoir si une même personne renseignait à la fois la DO du sida et la FHDH (ou le GECSA) ou si la notification dans un des systèmes entraînait la notification dans l'autre. Le questionnaire a été envoyé aux 29 Corevih (56 hôpitaux qui avaient déclaré des cas sur la période d'étude aux services hospitaliers participant à la FHDH) et aux sept hôpitaux participant au GECSA.

Résultats

Identification des cas communs

Le croisement de la base DO du sida ($n=3816$) avec les bases FHDH-GECSA ($n=3328$) a permis l'identification de 2 204 cas communs sur la période 2004-2006 (tableau 1).

Taux d'exhaustivité pour la période 2004-2006

En tenant compte de l'hétérogénéité de capture concernant l'année de diagnostic, l'application de la méthode capture-recapture a permis d'estimer le nombre total de cas de sida diagnostiqués sur la période 2004-2006 à 5 770 (IC95% [5 679-5 861]) en France (tableau 1). L'exhaustivité de la DO du sida est estimée à 66,1% (IC95% [65,1-67,2]), celle de la FHDH à 55,6% (IC95% [54,7-56,5]) sur l'ensemble du territoire et celle du GECSA à 90,3% sur la région Aquitaine (IC95% [86,4-94,5]) (tableaux 1 et 2).

Taux d'exhaustivité par année

La stratification sur l'année de diagnostic du sida (tableaux 1 et 2) a mis en évidence une diminution

Tableau 1 Taux d'exhaustivité de la déclaration obligatoire (DO) du sida et nombre de cas de sida estimé selon l'année de diagnostic, France, 2004-2006 / **Table 1** Completeness of AIDS' mandatory reporting and number of AIDS' cases estimated according to the year of diagnosis, France, 2004-2006

Année	Nombre de cas observés			Nombre de cas estimés		Taux d'exhaustivité de la DO	
	DO	FHDH-GECSA	Cas communs	N	[IC95%]	%	IC95%
Global	3 816	3 328	2 204	5 762	[5 671-5 853]	66,2	[65,2-67,3]
2004	1 373	1 263	853	2 033	[1 985-2 080]	67,5	[66,0-69,2]
2005	1 317	1 152	765	1 983	[1 930-2 036]	66,4	[64,7-68,2]
2006	1 126	913	586	1 754	[1 695-1 813]	64,2	[62,1-66,4]
Total	3 816	3 328	2 204	5 770	[5 679-5 861]	66,1	[65,1-67,2]
p=0,032 *							
* χ^2 de tendance.							

significative de l'exhaustivité de la DO du sida au cours de notre période d'étude (χ^2 de tendance, p=0,032), passant de 67,5% (IC95% [66,0-69,2]) en 2004 à 64,2% (IC95% [62,1-66,4%]) en 2006. Cette diminution est plus marquée pour la FHDH [χ^2 de tendance, p<10⁻⁴], avec une exhaustivité de 60,0% (IC95% [58,6-61,5]) en 2004 et de 49,7% (IC95% [48,1-51,6]) en 2006. Pour le GECSA, l'exhaustivité est stable au cours des trois années.

Taux d'exhaustivité par région

Les taux d'exhaustivité de la DO du sida variaient de 51,2% à 94,7% selon les régions. Pour certaines régions, le nombre de cas présents dans les bases étant trop faible, nous avons procédé à des regroupements géographiques (tableau 3). Après stratification sur la région, le nombre total de cas a été estimé à 5 730 pour la période 2004-2006 ; ce nombre est inclus dans l'intervalle de confiance à 95% du nombre total de cas estimé en ne prenant en compte que la stratification par année.

Évaluation qualitative de la dépendance entre les sources

Le taux de réponse des Corevih est de 72,4% (21/29) : pour 12 d'entre eux, les cas de sida dans la FHDH et la DO du sida sont déclarés par des personnes différentes et la notification de la DO n'est pas liée à la présence du cas dans la base de données hospitalière. Pour 9 Corevih, la majorité des participants à l'enquête déclare établir des DO du sida suite à la saisie ou à la consultation de la base de données hospitalière, suggérant une dépendance positive. Les 12 centres pour lesquels les sources de données ont été considérées comme indépendantes représentent 56,3% des cas de sida, contre 43,7% pour les neuf centres qui semblent en situation de dépendance positive. Pour la base du GECSA, l'enquête suggère qu'il n'y a pas de dépendance positive avec la DO du sida pour cinq hôpitaux, et qu'il existe une dépendance positive pour les deux autres.

Discussion

L'application sur la période 2004-2006 de la méthode capture-recapture à deux sources a permis de donner de nouvelles estimations d'exhaustivité des systèmes de surveillance du sida en France : l'exhaustivité de la DO du sida est estimée à 66,1%, celle de la FHDH à 55,6% sur l'ensemble du territoire et celle du GECSA à 90,3% dans la région Aquitaine.

La validité et la précision de ces différentes estimations dépendent du respect de plusieurs conditions d'applications [7].

La définition de cas unique et commune aux trois bases de données [5] assure que tous les cas étaient des vrais cas. La période d'étude est identique pour les trois bases, avec un recensement des cas de sida diagnostiqués en France du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2006. Le regroupement des bases du GECSA et de la FHDH a permis de respecter une zone géographique identique à celle de la DO du sida. Le statut de migrant de certains patients pouvait invalider la condition d'une population close, si la durée limitée de leur présence en France entraînait une probabilité de capture des cas différente dans chaque source. Dans notre étude, il suffisait d'être diagnostiqué une seule fois, sans nécessité de suivi, pour être intégré dans l'une des bases. La probabilité de capture identique pour chacune des sources semble donc être une hypothèse raisonnable.

Le risque de ne pas identifier des cas communs ou *a contrario* de considérer à tort des cas comme communs, peut biaiser les estimations du nombre total de cas de sida [9]. Dans notre étude, l'algorithme d'identification des cas communs ne repose pas sur un identifiant unique mais sur une combinaison de plusieurs critères et n'exclut donc pas les erreurs de classement. Afin d'éviter ces erreurs, nous avons vérifié que les différences entre les cas appariés par l'algorithme ne sont pas plus importantes que celles entre les cas appariés grâce à la date de décès, variable permettant de façon quasi-certaine d'identifier des cas communs. De plus, notre algorithme a permis la détection de doublons intra-base, et ce malgré les procédures de détection

de doublons au sein de chaque système, ce qui est en faveur de sa robustesse.

L'homogénéité de capture suppose que la capture ne doit pas être liée à certaines caractéristiques des cas recensés dans ce système. Nous avons pris en compte l'hétérogénéité de capture pour l'année de diagnostic, qui montre cependant que l'estimation est proche de celle estimée globalement. La stratification sur la région de notification des cas met en évidence des disparités importantes, mais la faiblesse des effectifs dans certaines strates nous a contraints à faire des regroupements de région. L'idéal aurait été de stratifier sur les deux variables (année et région) pour avoir une estimation prenant en compte à la fois ces deux variables d'hétérogénéité, mais la faiblesse des effectifs dans un grand nombre de strates ne nous a pas permis de le réaliser.

La condition d'indépendance des sources dans notre étude était très importante, puisqu'en présence de deux sources, une dépendance positive ou négative ne pouvant être ni quantifiée ni prise en compte dans les estimations peut biaiser en surestimant ou en sous-estimant le nombre de nouveaux diagnostics de sida. En l'absence d'une troisième source qui aurait permis de mieux tester la dépendance, nous avons réalisé une étude qualitative auprès des déclarants qui n'a pas montré de dépendance positive entre la FHDH et la DO du sida pour plus de la moitié des cas déclarés, mais en suggère une dans certains centres. Par ailleurs, l'étude réalisée ne permet pas de mettre en évidence une éventuelle dépendance négative, qui se serait produite si un déclarant ayant notifié un cas dans une base avait jugé superflu de le notifier dans l'autre. Il est possible que le taux d'exhaustivité de la DO du sida en région Aquitaine (51,2%), particulièrement faible, soit sous-estimé du fait d'une dépendance négative entre les sources DO du sida et GECSA. *A contrario*, il n'est pas surprenant de retrouver un taux d'exhaustivité très élevé (90,3%) pour la base du GECSA, car une recherche des perdus de vue est réalisée chaque année, ce qui n'est pas le cas pour la DO du sida et la FHDH. L'appréciation qualitative de la dépendance entre les sources conduit à faire l'hypothèse que l'impact des dépendances se compense partiellement et tendrait à limiter les biais de nos estimations.

Malgré ces limites, cette étude a permis de donner une nouvelle estimation du nombre de cas de sida en France, d'actualiser les estimations d'exhaustivité pour la DO du sida et la FHDH, et de fournir une première estimation de l'exhaustivité de la base de données du GECSA. Par rapport aux estimations

Tableau 2 Taux d'exhaustivité de la base FHDH (France, 2004-2006) et de la base du GECSA (Aquitaine 2004-2006) selon l'année de diagnostic / **Table 2** Completeness of the FHDH database (France, 2004-2006) and the GECSA database (Aquitaine, 2004-2006) according to the year of diagnosis

Année	Taux d'exhaustivité de la FHDH		Taux d'exhaustivité du GECSA	
	%	[IC95%]	%	[IC95%]
Global	55,7	[54,8-56,6]	90,3	[86,4-94,5]
2004	60,0	[58,6-61,5]	93,8	[88,6-99,7]
2005	56,2	[54,7-57,8]	89,4	[82,7-97,4]
2006	49,7	[48,1-51,6]	87,7	[80,9-95,6]
Total	55,6	[54,7-56,5]	90,3	[86,4-94,5]
p<10 ⁻⁴ *		p=0,30*		
* χ^2 de tendance.				

Tableau 3 Taux d'exhaustivité de la déclaration obligatoire du sida et nombre de cas de sida estimé par région, France, 2004-2006 / Table 3 Completeness of the AIDS' mandatory reporting and number of AIDS cases estimated by region, France, 2004-2006

Région	Nombre de cas estimés		Taux d'exhaustivité de la DO	
	N	[IC95%]	%	[IC95%]
Global	5 762	[5 671-5 853]	66,2	[65,2-67,3]
Alsace	92	[83-100]	75,2	[68,8-82,8]
Aquitaine	203	[184-222]	51,2	[46,9-56,4]
Auvergne – Limousin*	113	[87-139]	63,0	[51,2-81,8]
Bourgogne – Franche-Comté*	93	[82-104]	68,9	[61,5-78,4]
Bretagne	127	[105-150]	55,0	[46,8-66,7]
Centre	95	[80-109]	65,5	[56,7-77,6]
Île-de-France	2 571	[2 509-2 633]	65,9	[64,4-67,6]
Languedoc-Roussillon	159	[139-179]	54,8	[48,7-62,6]
Lorraine – Champagne-Ardenne*	94	[85-103]	94,7	[86,6-100]
Midi-Pyrénées	194	[175-213]	52,5	[47,9-58,2]
Nord-Pas-de-Calais – Picardie*	147	[141-152]	90,7	[87,4-94,2]
Basse-Normandie	60	[53-67]	70,2	[63,1-79,1]
Haute-Normandie	97	[88-106]	77,4	[71,7-84,8]
Pays de Loire – Poitou-Charente*	160	[146-174]	78,2	[71,9-85,8]
Provence-Alpes-Côte d'Azur – Corse*	589	[554-624]	51,9	[49,0-55,2]
Rhône-Alpes	348	[332-364]	83,0	[79,4-86,9]
DOM	588	[571-604]	73,7	[71,7-75,8]
Total	5 730	[5 639-5 821]	66,6	[65,5-67,7]
				p<10 ⁻⁴ **

* Effectifs trop faibles ayant nécessité des regroupements.
** χ^2 global.

effectuées sur la période 1990-1993 avec une méthode comparable à celle utilisée ici [6], l'exhaustivité de la FHDH a progressé, passant de 47,6% (IC95% [46,9-48,3]) en 1990-1993 à 55,6% (IC95% [54,7-56,5]) en 2004-2006. Cela pourrait s'expliquer par l'inclusion dans la base de nouveaux centres déclarants.

À l'inverse, l'exhaustivité de la DO du sida a diminué, passant de 83,6% (IC95% [82,9-84,3]) en 1990-1993 à 66,1% (IC95% [65,1-67,2]) en 2004-2006. Cette diminution pourrait être en partie expliquée par les modifications de la DO

du sida entre les deux périodes. En 2003, la mise en place de la DO de l'infection à VIH et l'instauration d'une procédure d'anonymisation obligeant les déclarants à calculer un code d'anonymat ont pu amener certains médecins à délaisser la DO du sida au profit de celle du VIH. L'exhaustivité de la DO du sida estimée dans notre étude était comparable à celle de la DO du VIH sur la même période (environ 65%). De plus, l'augmentation annuelle de l'exhaustivité de la DO du VIH entre 2004 et 2006, passant de 63% en 2004 à 66% en 2006, alors que celle du sida diminue dans le

même temps, renforce cette hypothèse. Afin d'améliorer l'exhaustivité de la DO du sida, de nouvelles fiches de DO permettant de déclarer un sida sur le même formulaire que l'infection VIH ont été diffusées en 2007. L'impact de cette modification sur l'exhaustivité de la DO du sida devra être évalué.

Références

- [1] Hall HI, Song R, Gerstle JE 3rd, Lee LM. HIV/AIDS Reporting System Evaluation Group. Assessing the completeness of reporting of human immunodeficiency virus diagnoses in 2002-2003: Capture-recapture methods. *Am J Epidemiol.* 2006;164:391-7.
- [2] Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, Lot F, Pinget R, David D, et al. Surveillance de l'infection à VIH-sida en France, 2007. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008;(45-46):433-43.
- [3] Mary-Krause M, Fichou J, Lanoy E, Lièvre L, Costagliola D. L'infection à VIH après 10 ans de traitements antirétroviraux actifs dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (ANRS CO4 FHDH). *Bull Epidemiol Hebd.* 2007;(46-47):394-7.
- [4] Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, Neau D, Mercie P, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'épidémiologie du sida en Aquitaine (GECSA). *AIDS.* 2000;14(8):971-8.
- [5] Révision de la définition du sida en France. *Bull Épidémiol Hebd.* 1993;(11):47-8.
- [6] 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 Centre d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine. *Int J Epidemiol.* 2000;41:495-501.
- [7] Galloway A, Nardone A, Vaillant V, Desenclos JC. La méthode capture-recapture appliquée à l'épidémiologie : principes, limites et applications. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 2002;50:219-32.
- [8] Spaccaferri G, Cazein F, Lièvre L, Geffard S, Galloway A, Pillonel J. Estimation de l'exhaustivité de la surveillance du sida par la méthode capture-recapture, France 2004-2006. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, juillet 2010, 36 p. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/2010/sida_capture_recapture_2004_2006/index.html
- [9] Brenner H. Application of capture-recapture methods for disease monitoring: potential effects of imperfect record linkage. *Methods Inf Med.* 1994;33(5):502-6.

Estimation du nombre de nouveaux diagnostics d'infection par le VIH chez les enfants en France entre 2003 et 2006

Florence Lot¹ (f.lot@invs.sante.fr), Maxime Esvan¹, Pascale Bernillon¹, Karima Hamrene², Françoise Cazein¹, Vanina Bousquet¹, Josiane Warszawski^{2,3}, Anne Galloway¹

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2/ AP-HP, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France 3/ Inserm CESP 1018 ; Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France

Résumé / Abstract

Introduction – Le mode de contamination de l'enfant par le VIH est le plus souvent une transmission materno-fœtale. L'objectif de notre étude était d'estimer le nombre de nouveaux diagnostics d'infection à VIH chez l'enfant de moins de 13 ans, en France métropolitaine, sur la période 2003-2006.

Méthodes – La méthode capture-recapture a été utilisée à partir de trois sources d'informations : le système de déclaration obligatoire du VIH (DOVIH), l'Enquête périnatale française (EPF) et la surveillance de l'activité de dépistage des laboratoires d'analyses de biologie médicale (LaboVIH).

Estimation of the number of new HIV diagnoses in children in France from 2003 to 2006

Introduction – HIV infections in children are mostly due to a mother-to-child transmission. The objective of our study was to estimate the number of new HIV diagnoses in children under 13 years of age in mainland France from 2003 to 2006.

Methods – The capture-recapture method was used from three sources: the mandatory HIV notification system (DOVIH), the French Perinatal Cohort

Les estimations ont été produites par des modèles log-linéaires prenant en compte les dépendances entre les sources et les variables d'hétérogénéité.

Résultats – Deux cent treize (213) cas ont été recensés par l'une au moins des trois sources sur la période d'étude. Le modèle log-linéaire retenu a pris en compte les dépendances entre les sources DOVIH et EPF, et EPF et LaboVIH, ainsi que les interactions entre EPF et la région de diagnostic, EPF et le pays de naissance et DOVIH et l'année de diagnostic. Ce modèle estimait à 364 le nombre de nouveaux diagnostics d'infection à VIH chez les enfants pour la période 2003-2006, dont 62% étaient nés à l'étranger. Le taux d'exhaustivité de la DOVIH était estimée à 28,3%.

Conclusion – Malgré une surestimation possible, qui nécessiterait de confronter les résultats aux données de terrain, cette étude a permis d'estimer pour la première fois un nombre annuel moyen de 90 nouveaux diagnostics d'infection à VIH chez l'enfant en France métropolitaine. Les recommandations pour le dépistage des femmes enceintes, répété si besoin en fin de grossesse, ont toute leur place pour optimiser la prévention de la transmission materno-foetale. La prévalence élevée dans certaines régions du monde, notamment en Afrique subsaharienne, justifierait de proposer un dépistage du VIH aux enfants qui arrivent en France, afin qu'ils bénéficient d'une prise en charge adaptée. L'implication des biologistes depuis 2007 et la sensibilisation des pédiatres devraient augmenter l'exhaustivité du système de déclaration obligatoire du VIH chez l'enfant.

Mots clés / Key words

Capture-recapture, modèles log-linéaires, VIH, diagnostic, enfant / Capture-recapture, log-linear models, HIV, diagnoses, children

Introduction

Les infections par le VIH chez les enfants sont quasiment toutes secondaires à une transmission de la mère à l'enfant [1], pendant la grossesse ou le plus souvent durant l'accouchement.

En France, grâce aux stratégies prophylactiques et thérapeutiques, le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant est désormais très faible (1,3%) [2]. Mais la prévention de la transmission mère-enfant (TME) nécessite un diagnostic de la séropositivité chez la mère le plus tôt possible au cours de la grossesse. C'est pourquoi la loi du 27 janvier 1993 stipule qu'un test de dépistage de l'infection par le VIH soit systématiquement proposé aux femmes enceintes, lors du premier examen prénatal [3].

Il est communément admis que le nombre d'enfants vivant avec le VIH en France est d'environ 1 500. Quant au nombre de nouveaux diagnostics chaque année, il est estimé entre 15 et 20 chez les nouveau-nés en France, auxquels il faudrait rajouter les diagnostics chez les enfants nés en pays de forte endémie qui arrivent en France après leur naissance, pour lesquels aucune estimation n'existe [4].

La méthode capture-recapture a été utilisée afin d'estimer le nombre de nouveaux diagnostics d'infection à VIH chez les enfants de moins de 13 ans, en France métropolitaine, entre 2003 et 2006, à partir de trois sources de données : la déclaration obligatoire du VIH (DOVIH), l'enquête LaboVIH et l'Enquête périnatale française (EPF-ANRS CO1/CO10/CO11) [5]. L'objectif secondaire de l'étude était d'évaluer l'exhaustivité de la DOVIH chez l'enfant et celle de l'EPF.

Méthodes

La méthode capture-recapture permet, en croisant plusieurs sources d'information d'une même maladie, d'estimer le nombre total de cas de la maladie et ainsi l'exhaustivité de chaque source [6].

(EPF) and the laboratory network (LaboVIH). Log linear modelling provided estimations taking into account dependencies between sources and variables of heterogeneity.

Results – At least one of the three sources collected 213 new HIV diagnoses in children during the study period. The selected model included dependencies between sources DOVIH and EPF, EPF and LaboVIH and the interactions EPF*region of diagnosis, EPF*country of birth and DOVIH*year of diagnosis. The number of new HIV diagnoses in children was estimated at 364 during 2003-2006, including 62% were born in a foreign country. The exhaustiveness of the DOVIH source was estimate to be 28.3%.

Conclusion – Even if an overestimation is possible which would require comparing the results with field data, this study estimated for the first time the average annual number of 90 new HIV diagnoses in children in mainland France. Recommendations for screening pregnant women, repeated if necessary at the end of pregnancy, are important to optimize the prevention of mother-to-child transmission. As HIV prevalence is quite high in some regions of the world, like in sub-Saharan Africa, HIV screening should be proposed to children who emigrate in France in order to access to appropriate health care. The exhaustiveness of the mandatory notification system should be improved with the biologist notifications implemented in 2007 and the sustained effort of raising paediatricians' awareness.

Définition de cas

Les cas étaient les nouveaux diagnostics d'infection à VIH, définis sur des critères biologiques [4], réalisés chez les enfants âgés de moins de 13 ans en France métropolitaine sur la période 2003-2006.

Description des trois sources d'informations

La déclaration obligatoire du VIH

La déclaration obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection à VIH (DOVIH) a été mise en place en 2003 par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Elle permet de suivre l'évolution des tendances temporelles et spatiales de l'épidémie et de décrire les caractéristiques des cas [1]. La DOVIH chez les enfants de moins de 13 ans reposait jusqu'en 2007 uniquement sur les pédiatres, qui complétaient une fiche de déclaration.

La base constituée pour l'étude a sélectionné les cas à partir du fichier disponible en mai 2008, qui incluait les notifications reçues jusqu'au 30/09/2007.

L'Enquête périnatale française

L'Enquête périnatale française (EPF) est une cohorte de mères séropositives, incluses au plus tard à l'accouchement, ayant donné leur accord de participation pour leur inclusion et le suivi de leurs enfants infectés ou non. Cette cohorte, initiée en 1985, est coordonnée par l'équipe VIH-IST de l'Inserm-CESP 1018 [2], et repose sur la participation volontaire d'une centaine de services de maternité et de pédiatrie sur l'ensemble du territoire français. Son objectif est d'étudier les facteurs associés à la TME du VIH, la tolérance des antirétroviraux administrés en périnatal chez les mères et leurs enfants et le pronostic de l'infection pédiatrique. La base constituée pour l'étude a sélectionné les cas à partir du fichier disponible en avril 2008.

L'enquête LaboVIH

Afin d'évaluer l'activité de dépistage du VIH en France, l'InVS a mis en place depuis 2001 l'enquête LaboVIH auprès de l'ensemble des laboratoires d'analyses biologiques et médicales (4 200 laboratoires). Cette enquête recense le nombre de personnes testées et le nombre de personnes confirmées positives chaque année [7]. Parmi les laboratoires participants (taux de participation de 85%), 137 laboratoires métropolitains avaient signalé en avril 2008 au moins un diagnostic VIH confirmé chez un enfant de moins de 15 ans sur la période 2003-2006. Un questionnaire leur a été envoyé afin de recueillir des données individuelles pour chacun de ces diagnostics. Seuls les diagnostics concernant les enfants de moins de 13 ans ont été retenus pour l'étude.

Identification des cas communs aux sources

En premier lieu, les doublons intra-source ont été éliminés, ce qui était utile notamment au sein de la source LaboVIH, dans la mesure où la base avait été créée spécifiquement pour l'étude.

En l'absence d'un identifiant unique pour chaque nouveau diagnostic, des algorithmes d'identification des cas communs aux sources ont été construits en fonction des critères communs et disponibles dans chacune des bases. L'année de naissance, le sexe, l'hôpital de suivi (ou son département) et la date de diagnostic (ou de prise en charge) étaient renseignés dans les trois sources. L'algorithme pour l'identification des cas communs à la DOVIH et à l'EPF a également pris en compte la maternité de naissance pour les enfants nés en France ou le pays de naissance, l'origine géographique de la mère et le statut vital de l'enfant.

L'identification des cas communs a été réalisée par la procédure « SQL » de SAS® version 9.1 et a été complétée par une vérification manuelle.

Réaffectation proportionnelle du pays de naissance dans la source LaboVIH

Le pays de naissance de l'enfant n'était pas disponible dans l'enquête LaboVIH. Afin de disposer d'une estimation selon cette donnée (naissance en France *versus* à l'étranger), une réaffectation proportionnelle de la variable «pays de naissance» a été réalisée à partir des données de la DOVIH et l'EPF. La distribution de l'âge au diagnostic était très liée au pays de naissance dans ces deux sources. Sous l'hypothèse d'une distribution similaire de l'âge au diagnostic en fonction du pays de naissance dans la source LaboVIH, une réaffectation proportionnelle de la fréquence de distribution observée du pays de naissance dans les sources DOVIH et EPF pour les deux classes d'âge (≤ 1 an ; > 1 an) a été réalisée pour les cas notifiés uniquement dans LaboVIH.

Estimations par la méthode capture-recapture

La fiabilité des estimations obtenues dépend du respect de conditions d'application, que sont notamment l'indépendance entre les sources et l'homogénéité de capture [6]. Les sources sont indépendantes si la probabilité de recensement d'un cas dans une source n'est pas conditionnée à sa probabilité de recensement dans les autres sources. L'homogénéité de capture est vérifiée si tous les cas ont la même probabilité d'être recensés au sein d'une même source.

La dépendance entre les sources considérées deux à deux a été approchée dans un premier temps par le calcul du rapport de cotes (OR) de Wittes [5], puis confirmée par les huit modèles log-linéaires disponibles avec trois sources. Les variables d'hétérogénéité ont été identifiées *a priori* (pays de naissance, année et région de diagnostic). Pour chaque variable d'hétérogénéité, les interactions entre les sources et cette variable ont été testées grâce à une stratégie pas à pas descendante et sélectionnées d'après le test de Wald. Le modèle final, comprenant les dépendances entre les sources et les interactions source-variable présélectionnées, a été retenu selon la même stratégie. Le critère d'information d'Akaike (AIC) et l'adéquation du modèle avec les données observées, basée sur la statistique du rapport de vraisemblance G^2 , ont permis de valider le choix du modèle retenu [8]. L'exhaustivité a été obtenue en rapportant le nombre de cas observés au nombre total de cas estimés dans le modèle final.

Les régressions log-linéaires ont été réalisées avec le logiciel Stata 9®, à l'aide de la commande « GLM » dédiée aux modèles linéaires généralisés, en spécifiant un lien logarithmique et une distribution de Poisson.

Résultats

Entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2006, 213 nouveaux diagnostics d'infection à VIH chez des enfants âgés de moins de treize ans en France métropolitaine ont été recensés par au moins l'une des trois sources (figure 1).

Parmi les 148 diagnostics des sources DOVIH et EPF, tous renseignés pour le pays de naissance, 91,3% des enfants âgés de 1 an ou moins et 19,6% des

enfants âgés de plus de 1 an étaient nés en France. L'application de cette fréquence de distribution à la source LaboVIH a permis d'estimer que, parmi les enfants uniquement recensés dans cette source, 22 étaient nés en France (11 enfants ≤ 1 an et 11 enfants > 1 an) et 43 étaient nés à l'étranger (1 enfant ≤ 1 an et 42 enfants > 1 an).

Les dépendances mises en évidence par le test de Wittes entre les sources DOVIH et EPF (OR=5,3 ; IC95% [2,3-11,2]) et, à la limite de la significativité, entre les sources LaboVIH et EPF (OR=2,0 ; IC95% [0,9-4,6]) ont été confirmées par l'analyse log-linéaire (tableau 1). Les modèles prenant en compte ces deux dépendances et, indépendamment les uns des autres, chaque variable d'hétérogénéité ont donné des estimations très proches, autour de 366 nouveaux diagnostics VIH sur la période 2003-2006. Le modèle final retenu a tenu compte des deux dépendances et des interactions entre la source EPF et la région de diagnostic, la source EPF et le pays de naissance et la source DOVIH et l'année de diagnostic. Ce modèle estime à 364 le nombre total de diagnostics VIH chez des enfants sur la période d'étude, dont 62% étaient nés à l'étranger (tableau 2).

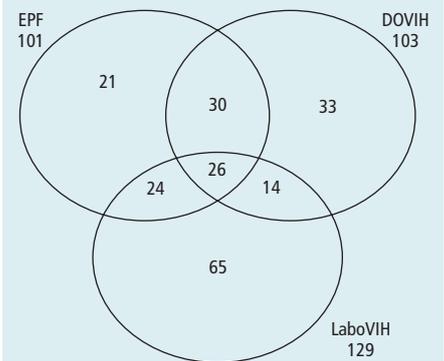
L'exhaustivité globale des trois systèmes d'information est de 59% et varie selon la source (tableau 2). La source LaboVIH a la meilleure exhaustivité (35%), tandis que celle des sources DOVIH (28%) et EPF (28%) est plus faible. Quelle que soit la source, les diagnostics réalisés en Île-de-France (IDF) sont mieux déclarés que dans les autres régions. L'exhaustivité de la source EPF est meilleure pour les enfants nés en France (34%), alors qu'elle est meilleure pour les enfants nés à l'étranger dans la source DOVIH (30%) (tableau 2).

Discussion

Notre étude a permis pour la première fois de fournir une estimation du nombre de nouveaux diagnostics d'infection à VIH chez les enfants âgés de moins de 13 ans en France métropolitaine. Cette estimation, réalisée sur la période 2003-2006, s'élève à 364 [347-419], soit un nombre moyen d'environ 90 cas par an. Les trois sources conjuguées ont permis de recenser plus de la moitié des cas, alors que l'exhaustivité du système de déclaration obligatoire (28%) et celle de la cohorte EPF (28%) sont relativement faibles.

Parmi les 90 diagnostics annuels, environ 35 concerneraient des enfants nés en France, soit le double du nombre souvent cité [4]. Le nombre de 15 à 20 enfants est basé sur une estimation d'environ 1 500 accouchements annuels de femmes infectées par le VIH (sous l'hypothèse que les 1 000 accouchements de femmes séropositives incluses chaque année dans l'EPF représentent 70% de la totalité) et un taux de TME de 1 à 2% lorsque l'infection de la femme est diagnostiquée pendant la grossesse [2]. Mais cette estimation ne tient pas compte des femmes dont la séropositivité n'est pas connue à l'accouchement (non dépistées ou ayant présenté une séroconversion pendant la grossesse après un dépistage prénatal négatif), et dont le taux de TME est plus élevé puisqu'elles ne peuvent bénéficier d'une stratégie de prévention. Ces situations ont été observées chez certains des enfants diagnostiqués pour une infection à VIH à l'hôpital

Figure 1 Distribution du nombre de nouveaux diagnostics d'infection à VIH chez les enfants de moins de 13 ans recensés dans les trois sources (DOVIH, EPF et LaboVIH), France métropolitaine, 2003-2006 / *Figure 1 Distribution of new diagnoses of HIV infection in children under 13 y of age identified by the three sources ((DOVIH, EPF and LaboVIH), mainland France, 2003-2006*



DOVIH : Système de déclaration obligatoire du VIH. EPF : Enquête périnatale française ; LaboVIH : Surveillance de l'activité de dépistage du VIH des laboratoires.

Necker [9]. L'enquête nationale périnatale² réalisée en 2003 indique que seules quatre femmes sur cinq déclarent avoir été testées pour le VIH durant la grossesse et 1,5% déclarent avoir refusé le dépistage proposé [10].

Notre étude présente certaines limites concernant les conditions d'application de la méthode capture-recapture, qui ont pu biaiser les estimations en les minorant ou en les majorant [6]. Sur la base d'un algorithme combinant plusieurs critères, le nombre de cas communs aux sources a pu être surévalué (faux positifs) ou minimisé (faux négatifs), entraînant respectivement une sous-estimation ou une surestimation du nombre total de cas. Il a cependant été possible de vérifier manuellement les cas communs et de limiter ainsi le nombre de faux positifs, ce qui laisse penser que le nombre total de cas n'est pas sous-estimé. À l'inverse, plusieurs limites liées à la source LaboVIH pourraient être à l'origine d'une surestimation du nombre total de cas. Tous les cas communs entre la source LaboVIH et les deux autres sources n'ont peut-être pas été identifiés, en raison du nombre restreint de variables communes disponibles. Par ailleurs, l'enquête complémentaire réalisée auprès des laboratoires a pu manquer des cas diagnostiqués dans les laboratoires non participants à LaboVIH (15%). De plus, le nombre de diagnostics chez les enfants non renseignés par les laboratoires participant à LaboVIH a pu être interprété à tort comme une absence de cas. Enfin, parmi les laboratoires sollicités pour les besoins spécifiques de notre étude, 20% n'ont pas répondu. Cette surestimation du nombre total de cas serait alors à l'origine d'une sous-estimation de l'exhaustivité des sources DOVIH et EPF.

L'exhaustivité de la DOVIH chez les enfants est faible (28%) comparativement à l'exhaustivité estimée sur l'ensemble de la population (63% en 2004) [1]. Cette différence pourrait être expliquée par la par-

² L'enquête nationale périnatale sur la morbidité et les pratiques médicales a lieu à intervalle régulier (1995, 1998 et 2003). Elle recueille des informations à partir d'un échantillon représentatif des naissances. Elle est menée conjointement par l'Inserm U149, la Drees et la DGS.

Tableau 1 Estimations du nombre de nouveaux diagnostics d'infection à VIH chez les enfants âgés de moins de treize ans en France métropolitaine sur la période 2003-2006, méthode capture-recapture, modèles log-linéaires / **Table 1** Estimates of the number of new diagnoses of HIV infection in children under 13 years of age in mainland France over the period 2003-2006, capture-recapture method, log-linear models

Modèles	\hat{n}	\hat{N}	[IC95%]	ddl	G ²	p	AIC
Prise en compte des dépendances entre les sources							
LaboVIH*DOVIH, LaboVIH*EPF, DOVIH*EPF	116	329	[253-544]	0	0	1	0
LaboVIH*DOVIH, LaboVIH*EPF	23	236	[222-260]	1	16,70	<10 ⁻⁴	14,70
LaboVIH*DOVIH, DOVIH*EPF	57	270	[240-323]	1	3,01	0,08	1,01
LaboVIH*EPF, DOVIH*EPF	153	366	[290-523]	1	0,48	0,49	-1,52
LaboVIH*DOVIH, EPF	29	242	[227-265]	2	18,06	<10 ⁻⁴	14,06
LaboVIH*EPF, DOVIH	53	265	[242-298]	2	28,42	<10 ⁻⁴	24,42
DOVIH*EPF, LaboVIH	85	298	[265-345]	2	5,68	0,06	1,68
LaboVIH, DOVIH, EPF	51	264	[244-290]	3	28,45	<10 ⁻⁴	22,45
Prise en compte des dépendances et des variables d'hétérogénéité							
LaboVIH*EPF, DOVIH*EPF, EPF*Pays ^a	153	366	[307-479]	6	11,38	0,08	-0,62
LaboVIH*EPF, DOVIH*EPF, DOVIH*Année ^a	153	366	[323-451]	16	22,36	0,13	-9,65
LaboVIH*EPF, DOVIH*EPF, EPF*Région ^a	153	366	[309-472]	6	7,33	0,29	-4,64
LaboVIH*EPF, DOVIH*EPF, EPF*Pays, EPF*Région, DOVIH*Année	151	364	[347-419]	96	119,45	0,06	-72,51

LaboVIH : Surveillance de l'activité de dépistage du VIH des laboratoires ; DOVIH : Système de déclaration obligatoire du VIH ; EPF : Enquête périnatale française.

Région : région de diagnostic ; Année : année de naissance ; Pays : pays de naissance.

\hat{n} : Estimation du nombre de diagnostics recensés dans aucune des trois sources ; \hat{N} : Estimation du nombre de diagnostics ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; ddl : Degré de liberté ; G² : Déviance ; p : p-value ; AIC : Critère d'information d'Akaike.

^a Modèles retenus pour chaque variable d'hétérogénéité d'après la stratégie pas à pas descendante.

participation des biologistes à la DO chez l'adulte, qui permet de relancer le clinicien en cas de non-envoi de son feuillet médical. C'est pourquoi le système a été modifié en 2007, afin d'impliquer aussi les biologistes sur la DOVIH concernant l'enfant.

La meilleure exhaustivité en Île-de-France (IDF) peut résulter d'une déclaration plus active des pédiatres de cette région, en raison de leur sensibilisation particulière au système. L'IDF étant la région à plus forte concentration de migrants, les enfants nés à l'étranger sont également mieux déclarés dans cette région. Du fait des délais de déclaration des cas dans les sources DOVIH et EPF (jusqu'à deux ans), les bases de données pouvaient être incomplètes pour l'année 2006, au moment de la réalisation de l'étude, expliquant la baisse d'exhaustivité dans ces deux sources cette même année.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer la relative faible exhaustivité d'EPF pour les enfants infectés (28%), sachant que l'exhaustivité pour les femmes enceintes séropositives est de l'ordre de 70% environ. L'inclusion d'enfants infectés concernait au départ uniquement les enfants nés de mères

connues comme séropositives à l'accouchement et ayant accouché dans une maternité d'EPF. Ce n'est qu'à partir de 2005 que les inclusions ont aussi concerné des enfants infectés dont les mères avaient accouché à l'étranger ou dont la séropositivité était restée méconnue pendant la grossesse. Concernant ces inclusions, le consentement des deux parents est requis, un rattrapage rétrospectif a été effectué pour les années 2003 et 2004, et toutes les maternités d'EPF n'y participent pas. Ceci conduit à une moindre inclusion des enfants de mères ayant échappé au dépistage prénatal, situation la plus à risque de transmission, et expliquerait également la meilleure exhaustivité pour les enfants nés en France qu'à l'étranger.

La dépendance positive retrouvée entre les sources DOVIH et EPF peut s'expliquer par la sensibilisation des médecins, participant déjà à la cohorte EPF, au système de la DOVIH lors de sa mise en place en 2003. La dépendance entre les sources LaboVIH et EPF peut résulter de l'interaction entre la région de diagnostic et l'EPF, liée à la participation de deux grands laboratoires d'IDF à l'enquête LaboVIH fai-

sant également partie des centres participant à la cohorte EPF. Ces dépendances ont été prises en compte dans les modèles et n'ont donc pas biaisé les estimations.

Conclusion

Cette étude originale a permis de fournir pour la première fois une estimation du nombre annuel de diagnostics d'infection à VIH chez les enfants de moins de 13 ans. Il est néanmoins possible que ce nombre soit surestimé, ce qui nécessiterait de le confronter aux données de terrain.

Les recommandations en matière de dépistage des femmes enceintes, répété en fin de grossesse en cas de situations à risque, ont toute leur place pour optimiser la prévention de la TME.

La prévalence élevée dans certaines régions du monde, notamment en Afrique subsaharienne, et la proportion importante de diagnostics chez des enfants nés à l'étranger dans notre étude justifierait de proposer un dépistage à ces enfants qui arrivent en France, afin qu'ils bénéficient des traitements nécessaires le plus tôt possible.

Par ailleurs, une incitation à la déclaration des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH chez l'enfant est nécessaire, afin d'améliorer l'exhaustivité du système de déclaration obligatoire et de mieux décrire l'épidémiologie de l'infection chez les enfants.

Remerciements

L'enquête EPF-ANRS C01/C010/C011 est soutenue par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS).

Nous remercions tous les biologistes qui participent à LaboVIH, et plus particulièrement ceux qui ont été sollicités pour renseigner des données sur les diagnostics d'infection à VIH chez les enfants.

Nous remercions tous les pédiatres qui participent à l'Enquête périnatale française (EPF), ainsi qu'au système de déclaration obligatoire de l'infection par le VIH chez les enfants.

Références

- [1] Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, Lot F, Pinget R, David D, et al. Surveillance de l'infection à VIH-sida en France, 2007. Bull Epidemiol Hebd. 2008;(45-46):434-43.
- [2] Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. AIDS. 2008;22:289-99.
- [3] Loi n° 93-121 du 27 janvier 1993 portant diverses mesures d'ordre social, publiée au Journal officiel du 31 janvier 1993.

Tableau 2 Estimations de l'exhaustivité de chaque source selon l'année de diagnostic, le pays de naissance et la région de diagnostic, nouveaux diagnostics d'infection à VIH chez les enfants de moins de 13 ans, France métropolitaine, 2003-2006 / **Table 2** Estimates of exhaustiveness of each source by year of diagnosis, country of birth and region of diagnosis, new diagnoses of HIV infection in children under 13 years of age, France, 2003-2006

Strate	\hat{N}	[IC95%]	Total		DOVIH		EPF		LaboVIH	
			N _{obs}	Exh (%)						
Année de diagnostic										
2003	104,2	[91,4-130,9]	61	58,5	29	27,8	28	26,9	31	30,0
2004	90,0	[80,3-110,3]	58	64,4	36	40,0	32	35,5	34	37,8
2005	85,2	[76,2-109,9]	51	60,0	25	29,3	27	31,7	34	39,9
2006	84,9	[72,5-110,7]	43	50,6	13	15,3	14	16,5	30	35,3
Pays de naissance										
France	137,9	[129,6-163,5]	88	63,8	35	25,4	47	34,1	55	40,0
Étranger	226,4	[203,2-269,9]	125	55,2	68	30,0	54	23,9	74	32,7
Région de diagnostic										
Île-de-France	214,0	[198,0-249,3]	136	63,6	72	33,6	79	36,9	82	38,3
Province	150,3	[136,9-187,0]	77	51,2	31	20,6	22	14,6	47	31,3
Total	364,3	[346,7-418,7]	213	58,5	103	28,3	101	27,7	129	35,4

DOVIH : Système de déclaration obligatoire du VIH ; EPF : Enquête périnatale française ; LaboVIH : Surveillance de l'activité de dépistage du VIH des laboratoires.

\hat{N} : Estimation du nombre de diagnostics ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; N_{obs} : Nombre de cas observé ; Exh : Exhaustivité (N_{obs} / \hat{N}).

[4] Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2006.

[5] Esvan M, Lot F, Bernillon P, Hamrene K, Bousquet V, Cazein F, *et al.* Estimation du nombre de diagnostics d'infection par le VIH chez les enfants âgés de moins de 13 ans par la méthode de capture-recapture, France métropolitaine, 2003-2006. Rapport de stage. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/2010/diagnostics_vih_enfants/index.html

[6] Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev.* 1995;17(2):243-64.

[7] Cazein F, Pillonel J, Imounga L, Le Strat Y, Bousquet V, Spacciferri G, *et al.* Surveillance du dépistage et du diagnostic de l'infection VIH et du sida, France, 2008. BEHWeb 2009(2). Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/behweb/2009/02/r-1.htm>

[8] Hook EB, Regal RR. Validity of methods for model selection, weighting for model uncertainty, and small

sample adjustment in capture-recapture estimation. *Am J Epidemiol.* 1997;145(12):1138-44.

[9] Macassa E, Burgard M, Veber F, Picard C, Neven B, Malhaoui N, *et al.* Characteristics of HIV-infected children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Pediatr.* 2006;165(10):684-7.

[10] Vilain A, de Peretti C, Herbet JB, Blondel B. La situation périnatale en France en 2003. Premiers résultats de l'enquête nationale périnatale. *Études et Résultats (Drees)* 2005;(383).

Tuberculose associée au VIH : incidence et facteurs de risque en France, 1997-2008

Sophie Abgrall (sophie.abgrall@ccde.chups.jussieu.fr)^{1,2,3}, Pascal Del Giudice⁴, Giovanna Melica⁵, Dominique Costagliola^{1,2,6} et le groupe FHDH-ANRS CO4⁷

1/ Inserm U943, Paris, France 2/ Université Pierre et Marie Curie Université, UMR S 943, Paris, France 3/ AP-HP, Hôpital Avicenne, Service des maladies infectieuses et tropicales, Bobigny, France 4/ Centre hospitalier intercommunal de Fréjus-Saint-Raphaël, Service des maladies infectieuses, Fréjus, France 5/ AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Service d'immunologie clinique, Créteil, France 6/ AP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service des maladies infectieuses et tropicales, France 7/ <http://www.ccde.fr>

Résumé / Abstract

Afin d'examiner les taux d'incidence (TI) de tuberculose associée au VIH en France, nous avons sélectionné 72 580 patients suivis entre le 01/01/1997 et le 31/12/2008 dans la base de données hospitalières française sur l'infection à VIH, et avons comparé les TI à différentes périodes par rapport à 2002-2003.

Un premier épisode de tuberculose a été diagnostiqué chez 1 693 patients pendant le suivi. Le TI de tuberculose était de 0,40/100 personnes-années. Le risque ajusté de tuberculose était 2,01 fois (IC95% [1,79-2,26]) plus élevé chez les migrants que chez les non migrants. Les TI ajustés de tuberculose augmentaient entre 1997 et 2002-2003 chez les migrants et les non migrants, et continuaient d'augmenter, après 2002-2003, de façon significative chez les migrants et non significative chez les non migrants, avec un risque ajusté de 1,49 (IC95% [1,04-2,14]) et 1,21 (IC95% [0,86-1,70]) en 2008 par rapport à 2002-2003 respectivement. Les autres facteurs indépendamment associés au risque de tuberculose étaient un suivi ≤ 6 mois, pas de traitement antirétroviral antérieur, des CD4 bas, une charge virale élevée. Les patients non migrants non homosexuels, résidant en Île-de-France ou dans les départements français d'Amérique, ou au stade sida, étaient également plus à risque de tuberculose.

Si l'incidence brute de tuberculose liée au VIH ne varie pas, l'incidence ajustée a augmenté en France entre 1997 et 2008, après prise en compte des autres facteurs de risque de tuberculose.

Mots clés / Key words

Tuberculose, VIH/sida, migrant, épidémiologie, France / Tuberculosis, HIV/AIDS, migrant, epidemiology, France

Introduction

L'incidence de la tuberculose (TB) diminue progressivement depuis 15 ans dans la population générale en France, avec toutefois une stagnation voire une augmentation dans la période la plus récente (respectivement 16,5, 11,4, 8,4 et 9,0/100 000 personnes-années en France en 1993, 1997, 2006 et 2008) [1,2,3]. Néanmoins, alors que les taux d'incidence (TI) de la plupart des infections opportunistes chutent dans les pays industrialisés depuis 1996 [4], l'analyse des données issues de cohortes européennes et nord-américaines montre un triplement du risque ajusté de TB en 2002-2003 par rapport à 1998 chez les patients infectés par le VIH débutant une combinaison antirétrovirale puissante (CAP) [5]. L'hypothèse proposée est que ces variations peuvent être au moins en partie expliquées par l'augmentation du nombre de migrants issus des pays à forte

endémie de TB, dont l'Afrique subsaharienne, parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH [5]. La cohorte CHIC (*UK Collaborative HIV Cohort Study*) portant sur les patients infectés par le VIH au Royaume-Uni montre également une augmentation du risque ajusté de TB de 2,20 (IC95% [1,31-3,69]) en 2002-2006 par rapport à 1996-1998 [6].

En France, parmi les pathologies inaugurales de sida, la fréquence de la TB a progressivement augmenté chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne entre 1997 (32%) et 2003 (49%), pour diminuer ensuite (39% en 2007), alors qu'il n'y avait pas de variation pour les autres régions de naissance, le nombre maximal de cas ayant été atteint en 2002 [7]. En Europe de l'Ouest, les données du réseau EuroTB montrent que le nombre de cas de TB associée à l'infection par le VIH diminue également régulièrement entre 2000 (2 346 cas déclarés) et 2006 (1 417 cas déclarés) [8].

L'objectif de l'étude était d'examiner les TI et les facteurs de risque de TB en France parmi une cohorte de patients infectés par le VIH au cours de la période d'utilisation extensive des CAP (jusqu'en 2008) ; les variations relatives de ces TI au cours du temps, par rapport à la période 2002-2003 à partir de laquelle la fréquence des diagnostics de TB parmi les pathologies inaugurales du sida diminuait ; et la contribution de l'immigration dans la survenue de TB chez les patients infectés par le VIH.

Méthodes

Patients de l'étude

La base de données hospitalières françaises sur l'infection à VIH (BDHFV) est une cohorte prospective incluant les données cliniques, thérapeutiques et biologiques de patients infectés par le VIH âgés d'au moins 15 ans et suivis dans l'un des 62 hôpi-

taux universitaires français participants. Les patients figurant au moins une fois dans la base avec au moins une valeur de CD4 et de charge virale plasmatique entre le 01/01/1997 et le 31/12/2008 ont été sélectionnés pour l'étude. La date d'entrée dans l'étude est la date de première visite de suivi dans la base si le patient était inclus à la date du ou après le 1^{er} janvier 1997, sinon le 1^{er} janvier 1997 pour les patients inclus dans la base auparavant. Les patients pour lesquels un épisode de TB était rapporté avant le 1^{er} janvier 1997 ou avant leur inclusion dans la base ont été exclus. La date de fin d'étude était le 31 décembre 2008 et la date de sortie était la date du diagnostic de TB, la date du décès, la date de dernière visite ou la date de fin d'étude selon les cas.

Le diagnostic de TB a été posé sur la base des informations fournies par les cliniciens localement, en accord avec la classification des *Centers for Disease Control (USA)* de 1993. Tous les diagnostics, certains (documentation bactériologique de *Mycobacterium tuberculosis*) ou présomptifs (signes cliniques et radiologiques et réponse au traitement spécifique) ont été considérés pour l'étude.

Analyse statistique

Les TI de tuberculose entre l'entrée dans l'étude et le 31/12/2008, ainsi que ses facteurs de risque ont été estimés en utilisant des modèles de Poisson. Les personnes-années de suivi ont été calculées à partir de la date d'inclusion dans l'étude jusqu'à la date de sortie. Pour évaluer les variations des TI au cours du temps, sept périodes ont été individualisées autour de 2002-2003 : 1997, 1998-1999, 2000-2001, 2002-2003, 2004-2005, 2006-2007, 2008, et les TI bruts puis ajustés ont été calculés dans ces différentes périodes. Les variables d'ajustement utilisées pour l'estimation des TI ajustés et les facteurs de risque potentiels considérés pour l'analyse étaient des variables fixes (sexe et groupe de transmission du VIH, région de naissance, région de prise en charge médicale), des variables dépendantes du temps (période calendaire, stade sida, traitement antirétroviral) et des variables dont les valeurs successives étaient prises en compte dans le modèle, au fur et à mesure des visites de suivi des patients et des prélèvements (âge, durée de suivi, CD4, charge virale). En raison de l'épidémiologie de l'infection par le VIH en France, les régions de prise en charge ont été individualisées en Île-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA), départements français d'Amérique (Martinique, Guadeloupe, Guyane française) et les autres régions de France incluant l'île de la Réunion. Les régions de naissance ont été divisées en trois groupes : France, Afrique subsaharienne et autres (Afrique du Nord, Amérique, Asie et Europe). La migration internationale a été définie d'après la définition française et celle des Nations-Unies : toute personne née et ayant vécu en dehors de la France, et résidant maintenant en France, quelles que soient sa nationalité et la durée de son séjour en France [9]. Les facteurs de risque ont été d'abord évalués sur l'ensemble de la population, puis séparément chez les migrants et les non migrants. Les facteurs significativement associés au risque de TB au seuil de 10% lors de l'analyse univariée ont été inclus dans le modèle multivarié. Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel SAS® (version 9.1, SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Tableau 1 Caractéristiques des patients à l'entrée dans l'étude, France, 1997-2008 / Table 1 Patients' characteristics at study entry, France, 1997-2008

	Tous les patients (N = 72 580)	Non migrants (N = 58 089)	Migrants (N = 14 491)
Sexe masculin n (%)	48 939 (67,4)	42 351 (72,9)	6 588 (45,5)
Groupe de transmission n (%)			
Homosexuel	23 112 (31,8)	21 915 (37,7)	1 197 (8,2)
Usager de drogues IV	11 208 (15,4)	10 632 (18,3)	576 (4,0)
Hétérosexuel	30 986 (42,7)	19 653 (38,8)	11 333 (78,2)
Autre ou inconnu	7 274 (10,1)	5 889 (10,2)	1 385 (9,6)
Âge (ans) [médiane (IQR)]	36 (31-42)	36 (31-43)	34 (29-42)
Durée de suivi (mois)			
médiane (IQR)	0 (0-24)	0 (0-31)	0 (0-0)
Période n (%)			
1997	34 508 (47,5)	31 059 (53,5)	3 449 (23,8)
Inclusion avant 01/01/97	28 702 (39,6)	26 109 (45,0)	2 593 (17,9)
Inclusion en 1997	5 806 (7,9)	4 950 (8,5)	856 (5,9)
1998-1999	8 301 (11,4)	6 535 (11,3)	1 766 (12,2)
2000-2001	7 912 (10,9)	5 621 (9,7)	2 291 (15,8)
2002-2003	8 120 (11,2)	5 477 (9,4)	2 643 (18,2)
2004-2005	6 969 (9,6)	4 651 (8,0)	2 318 (16,0)
2006-2007	5 168 (7,1)	3 619 (6,2)	1 549 (10,7)
2008	1 602 (2,3)	1 127 (1,9)	475 (3,3)
Lieu de naissance n (%)			
France	58 089 (80,0)	58 089 (100,0)	–
Afrique subsaharienne	9 095 (12,5)	–	9 095 (62,8)
Autre	5 396 (7,5)	–	5 396 (37,2)
Région de soin n (%)			
Île-de-France	34 777 (47,9)	25 372 (43,7)	9 405 (64,9)
PACA	10 616 (14,6)	10 094 (17,4)	522 (3,6)
Département français d'Amérique	4 869 (6,7)	2 772 (4,7)	2 097 (14,5)
Autre/île de la Réunion	22 318 (30,8)	19 851 (34,2)	2 467 (17,0)
Antécédent de sida n (%)	4 047 (5,6)	3 743 (6,4)	304 (2,1)
CD4 (cellules/mm³) [médiane (IQR)]	330 (176-504)	337 (182-513)	300 (153-467)
CVp (log₁₀ cp/ml) [médiane (IQR)]	4,01 (2,69-4,88)	4,00 (2,69-4,87)	4,11 (2,78-4,90)
Traitement antirétroviral n (%)			
Naïf	53 668 (73,9)	40 716 (70,1)	12 952 (89,4)
Mono/bithérapie de NRTI	11 545 (15,9)	10 466 (18,0)	1 079 (7,4)
CAP	7 367 (10,2)	6 907 (11,9)	460 (3,2)

NRTI = Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor ; CAP = combinaison antirétrovirale puissante ; CVp = charge virale plasmatique ; IQR = intervalle interquartile.

Résultats

Population de l'étude

Entre les 01/01/1997 et 31/12/2008, 72 580 patients ont rempli les critères d'inclusion. Leurs caractéristiques à l'entrée dans l'étude figurent au tableau 1. Les migrants représentent respectivement 9,0% (n=2 593), 14,7% (n=856), 29,0% (n=2 291), 33,3% (n=2 318) et 29,7% (n=475) des patients avant le 01/01/1997, en 1997, en 2000-2001, en 2004-2005 et en 2008. Les patients originaires d'Afrique subsaharienne représentent respectivement 4,2% (n=1 200), 8,1% (n=472), 20,0% (n=1 584), 22,4% (n=1 558) et 21,4% (n=343) des patients pour ces mêmes périodes.

Incidence de la tuberculose au cours du suivi

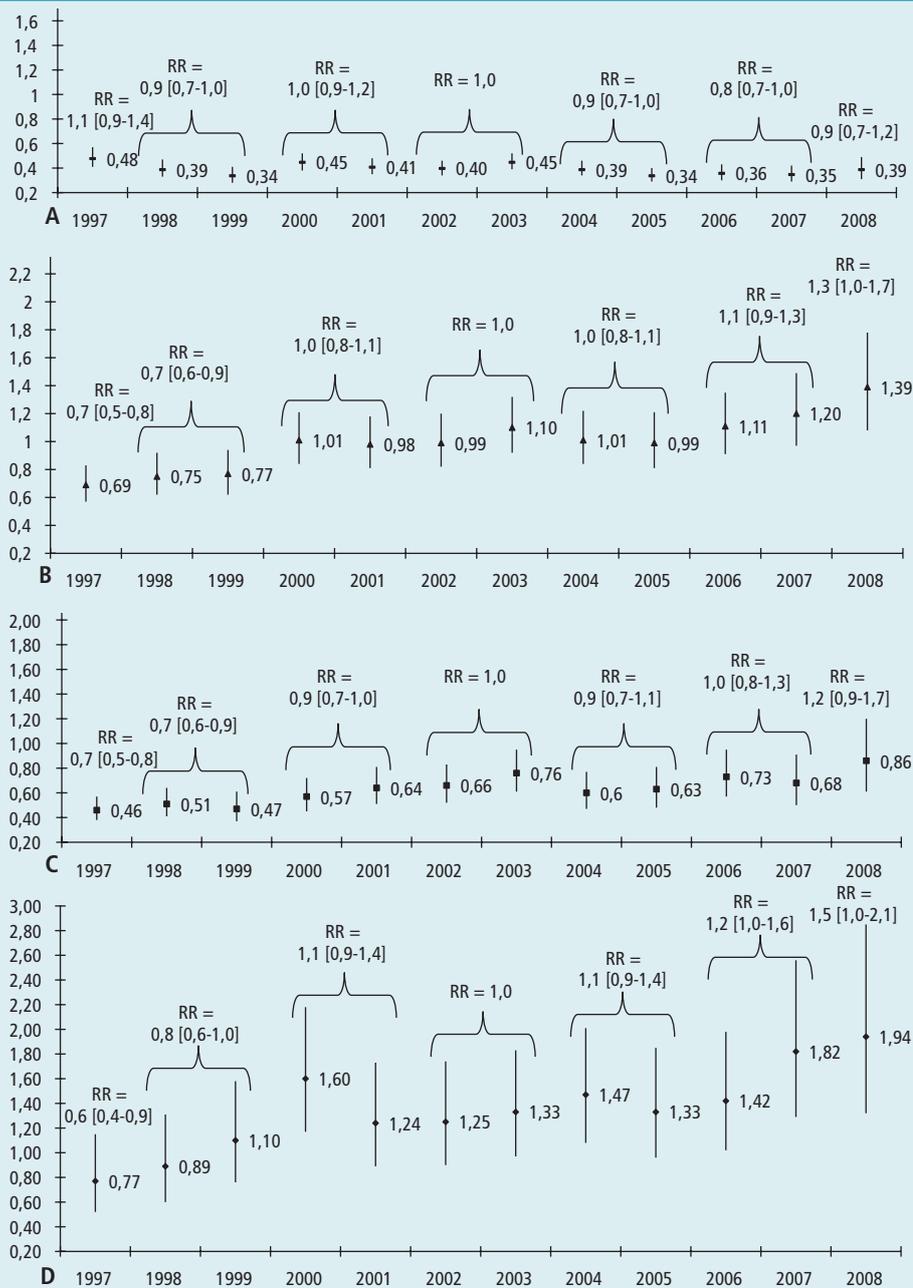
Au cours d'un suivi total de 427 957 personnes-années (PA), un premier épisode de TB a été diagnostiqué chez 1 693 patients. Les patients présentant une TB sont au stade sida pour 386 (22,8%) d'entre eux, ont une médiane de CD4 à 183, n'ont jamais reçu de traitement antirétroviral pour 522 (30,8%), sont nés en France pour 1 014 (59,9%), originaires d'Afrique subsaharienne

pour 430 (25,4%) d'entre eux, et suivis en Île-de-France pour 986 (58,2%) d'entre eux (tableau 2).

Le TI de tuberculose est de 0,40/100 PA (IC95% [0,38-0,42]) globalement, 0,28/100 PA (IC95% [0,26-0,30]) chez les patients non migrants, et 1,03/100 PA (IC95% [0,95-1,11]) chez les patients migrants. Après ajustement sur le sexe et le groupe de transmission du VIH, la région de naissance, la région du soin, l'âge au cours du temps, la durée de suivi, le traitement antirétroviral, le stade sida, les CD4 et la charge virale, le TI de tuberculose est de 0,69/100 PA en 1997 ; il augmente jusqu'en 2000 pour rester stable jusqu'en 2005 et augmenter à nouveau ensuite (TI ajustés : 1,01 en 2000 jusqu'à 1,39 en 2008), l'augmentation des risques de TB étant significative en 2008 par rapport à 2002-2003 (RR ajusté : 1,39; IC95% [1,03-1,70]) (figure 1).

Quand les patients non migrants et migrants sont analysés séparément, le TI ajusté de tuberculose est environ deux fois plus faible chez les non migrants que chez les migrants (respectivement 0,46/100 PA et 0,77/100 PA en 1997, 0,57/100 PA et 1,60/100 PA en 2000, 0,64/100 PA et 1,24/100 PA en 2002, et 0,86/100 PA et 1,94/100 PA en 2008). Néanmoins,

Figure 1 Taux d'incidence de tuberculose pour 100 personnes-années, et intervalle de confiance à 95%, et risque de tuberculose, France, 1997-2008 / **Figure 1** Incidence rates of tuberculosis per 100 person-years and 95% confidence intervals, and risk ratio for tuberculosis, France, 1997-2008



(A) globalement, (B) ajusté sur le sexe et le groupe de transmission du VIH, le lieu de naissance, l'âge*, la durée de suivi*, la région du soin, le stade sida*, les CD4*, la Cvp*, le traitement antirétroviral*, (C) et (D) séparément chez les non migrants et les migrants respectivement ajusté sur le sexe et le groupe de transmission du VIH, l'âge*, la durée de suivi*, la région du soin, le stade sida*, les CD4*, la Cvp*, le traitement antirétroviral*.

*Variable dépendante du temps.

les TI ajustés augmentent au cours du temps avant 2000-2002 dans les deux populations, le risque de TB étant significativement plus bas en 1997 qu'en 2002-2003 dans les deux populations, puis augmente en 2008 par rapport à 2002-2003, non significativement chez les non migrants (+21% en 2008 par rapport à 2002-2003 ; RR ajusté : 1,21 ; IC95% [0,86-1,70]), et significativement chez les migrants (+49% en 2008 par rapport à 2002-2003 ; RR ajusté : 1,49 ; IC95% [1,04-2,14]).

Facteurs de risque de tuberculose

Après ajustement, les migrants ont un risque deux fois plus élevé que les non migrants d'avoir un

diagnostic de TB (RR ajusté : 2,01 ; IC95% [1,79-2,26]). Par rapport aux patients nés en France, le RR ajusté de TB est de 2,16 (IC95% [1,88-2,48]) chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne et 1,83 (IC95% [1,57-2,14]) chez les autres migrants. Dans les deux groupes de patients, le risque est associé à un suivi médical inférieur à 6 mois depuis l'inclusion dans la base, des CD4 plus bas, une charge virale plus élevée et l'absence de traitement antirétroviral. Néanmoins, chez les non migrants, le risque de TB est également plus élevé en Île-de-France et dans les départements français d'Amérique, chez les patients au stade sida, alors que les hommes homosexuels ont un risque plus faible (tableau 2).

Discussion

Au cours du suivi, l'incidence de la TB est de 0,40/100 PA globalement, avec un risque ajusté 2,01 fois plus élevé chez les migrants que chez les non migrants. L'incidence ajustée de TB augmente significativement à la fois chez les migrants et chez les non migrants entre 1997 et 2002-2003, et augmente encore en 2008 par rapport à 2002-2003, significativement chez les migrants, non significativement chez les non migrants. Les autres facteurs associés au risque de TB sont un suivi médical de moins de 6 mois, pas de traitement antirétroviral antérieur, des CD4 bas, une charge virale élevée ; les patients non migrants appartenant aux groupes de transmission du VIH autres que le groupe homosexuel, habitant en Île-de-France ou dans les départements français d'Amérique ou au stade sida, étaient également à risque plus élevé.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'évolution des taux d'incidence depuis 1997 et les facteurs de risque de TB chez les patients infectés par le VIH sans antécédent connu de TB, 1997 étant une date charnière d'accessibilité aux traitements antirétroviraux hautement efficaces pour tous les patients infectés par le VIH suivis en France. Seuls les patients infectés par le VIH suivis dans un des centres participant à la base ont été inclus dans l'étude, ce qui pourrait faire craindre un biais de sélection. Néanmoins, différentes études ont montré que la base contient les informations de 50 à 60% des patients infectés par le VIH en France [10] et que les caractéristiques des patients suivis dans la base sont très semblables aux caractéristiques de ceux infectés par le VIH observées dans Vespa, qui a inclus dans des centres participant à la base comme dans des centres n'y participant pas [11]. Les cas de TB étaient diagnostiqués au niveau des centres cliniques et n'étaient pas validés par un comité de validation. Il est donc possible que certains diagnostics présomptifs ne soient pas corrects, faisant craindre un biais de classement. Néanmoins, le diagnostic et les critères diagnostiques de TB ont été rajoutés à la définition des pathologies classant sida depuis 1993, bien antérieurement à notre étude. Il est donc probable que, s'il y avait eu une surestimation des diagnostics, cela aurait eu lieu de façon équilibrée entre les différents groupes comparés, rendant compte au maximum d'une sous-évaluation du lien entre les facteurs de risque étudiés et la TB. Nous n'avons pas non plus, dans la base, d'information sur le délai depuis l'arrivée en France des migrants, connu pour être très lié à la survenue de TB dans ces populations, ni sur l'existence d'une infection tuberculeuse latente. La base, de par le nombre et la durée du suivi des patients inclus, a l'intérêt de permettre l'étude d'événements devenus assez rares dans les pays industrialisés.

Les TI de tuberculose dans la population des patients infectés par le VIH de cette étude sont 40 fois supérieurs aux taux rapportés dans la population générale en France, et 20 fois supérieurs aux taux rapportés en Île-de-France, région de plus forte prévalence de TB en France avec la Guyane française [1]. Il est à noter que ces TI sont aussi élevés que les taux rapportés dans une population de patients non infectés par le VIH dans un pays à forte prévalence de TB comme l'Afrique du Sud [12], mais du même ordre de grandeur que ceux décrit dans une autre population de patients infectés par le VIH suivis au Royaume-Uni [6].

Tableau 2 Caractéristiques des tuberculoses incidentes et facteurs associés à la survenue de tuberculose au cours du suivi chez les non migrants et chez les migrants ; analyse multivariée de Poisson, France, 1997-2008 / **Table 2** Factors associated with tuberculosis occurrence during follow-up among non migrant and migrant patients; multivariate Poisson regression analysis, France, 1997-2008.

	Tous			Non migrants			Migrants		
	Personnes-années	Nombre de TB (N = 1 693)	Risque relatif [IC95%]	Personnes-années	Nombre de TB (N = 1 014)	Risque relatif [IC95%]	Personnes-années	Nombre de TB (N = 679)	Risque relatif [IC95%]
Sexe et groupe de transmission du VIH									
Hommes homosexuels	144 688	274 (16,18)	1,00	138 938	227 (22,4%)	1,00	5 750	47 (6,9%)	1,00
Hommes usagers de drogues IV	55 642	229 (13,53)	1,95 [1,62-2,33]	52 856	203 (20,0%)	2,13 [1,74-2,59]	2 786	26 (3,8%)	1,09 [0,67-1,76]
Hommes hétérosexuels	69 108	457 (26,99)	1,75 [1,48-2,05]	50 266	204 (20,1%)	1,91 [1,58-2,32]	18 842	253 (37,3%)	1,16 [0,85-1,60]
Hommes autres	24 143	111 (6,56)	1,62 [1,30-2,03]	21 605	71 (7,0%)	1,55 [1,18-2,02]	2 538	40 (5,9%)	1,37 [0,90-2,11]
Femmes usagères de drogues IV	21 478	70 (4,13)	1,80 [1,38-2,36]	20 747	63 (6,2%)	1,97 [1,48-2,62]	731	7 (1,1%)	1,12 [0,50-2,48]
Femmes hétérosexuelles	99 275	486 (28,71)	1,53 [1,29-1,80]	67 086	208 (20,5%)	1,88 [1,55-2,28]	32 189	278 (40,9%)	0,93 [0,68-1,28]
Femmes autres	13 623	66 (3,90)	1,66 [1,26-2,18]	10 445	38 (3,8%)	1,94 [1,37-2,74]	3 178	28 (4,1%)	0,97 [0,60-1,56]
Âge*									
< 30 ans	42 102	249 (14,71)	1,00	31 177	108 (10,6%)	1,00	10 925	141 (20,8%)	1,00
30-49 ans	181 967	747 (44,12)	0,92 [0,80-1,07]	153 708	456 (45,0%)	0,98 [0,79-1,21]	28 259	291 (42,8%)	0,88 [0,71-1,08]
40-49 ans	162 972	588 (34,73)	0,91 [0,78-1,07]	141 264	379 (37,4%)	0,98 [0,79-1,23]	21 708	209 (30,8%)	0,83 [0,66-1,04]
≥ 50 ans	40 916	109 (6,43)	0,92 [0,73-1,16]	35 794	71 (7,0%)	0,98 [0,72-1,34]	5 122	38 (5,6%)	0,83 [0,57-1,21]
Durée de suivi*									
≤ 6 mois	31 406	520 (30,71)	1,00	23 231	266 (26,2%)	1,00	8 175	254 (37,4%)	1,00
6 mois – 2 ans	60 669	310 (18,31)	0,57 [0,49-0,67]	46 534	156 (15,4%)	0,51 [0,41-0,63]	14 135	154 (22,7%)	0,66 [0,53-0,84]
2-4 ans	77 881	243 (14,36)	0,39 [0,33-0,47]	62 679	138 (13,6%)	0,35 [0,28-0,44]	15 202	105 (15,5%)	0,46 [0,35-0,59]
4-6 ans	72 666	216 (12,76)	0,39 [0,33-0,47]	61 606	144 (14,2%)	0,37 [0,29-0,46]	11 060	72 (10,6%)	0,42 [0,31-0,57]
> 6 ans	185 335	404 (23,86)	0,32 [0,27-0,38]	167 893	310 (30,6%)	0,30 [0,24-0,37]	17 442	94 (13,8%)	0,35 [0,26-0,47]
Période*									
1997	31 917	154 (9,09)	0,66 [0,54-0,81]	28 835	121 (11,9%)	0,65 [0,52-0,83]	3 082	33 (4,9%)	0,60 [0,40-0,89]
1998-1999	68 067	249 (14,71)	0,73 [0,61-0,86]	60 546	173 (17,1%)	0,69 [0,56-0,85]	7 521	76 (11,2%)	0,77 [0,58-1,02]
2000-2001	75 083	321 (18,96)	0,95 [0,81-1,10]	64 956	189 (18,6%)	0,86 [0,70-1,04]	10 127	132 (19,4%)	1,09 [0,86-1,39]
2002-2003	80 679	342 (20,20)	1,00	67 744	206 (20,3%)	1,00	12 935	136 (20,0%)	1,00
2004-2005	82 897	304 (17,96)	0,96 [0,82-1,12]	67 941	158 (15,6%)	0,86 [0,70-1,06]	14 956	146 (21,5%)	1,09 [0,86-1,37]
2006-2007	69 215	245 (14,47)	1,09 [0,93-1,29]	56 172	128 (12,6%)	1,00 [0,80-1,25]	13 043	117 (17,2%)	1,22 [0,95-1,57]
2008	20 099	78 (4,61)	1,32 [1,03-1,70]	15 749	39 (3,9%)	1,21 [0,86-1,70]	4 350	39 (5,8%)	1,49 [1,04-2,14]
Lieu de naissance									
France	361 943	1 014 (59,89)	1,00	–	–	–	–	–	–
Afrique subsaharienne	39 467	430 (25,40)	2,16 [1,88-2,48]	–	–	–	–	–	–
Autre	26 547	249 (14,71)	1,83 [1,57-2,14]	–	–	–	–	–	–
Région de soins									
Île-de-France	195 744	986 (58,24)	1,00	151 709	516 (50,9%)	1,00	44 035	470 (69,2%)	1,00
PACA	70 494	164 (9,69)	0,63 [0,53-0,75]	68 049	147 (14,5%)	0,59 [0,49-0,71]	2 445	17 (2,6%)	0,81 [0,50-1,31]
Département français d'Amérique	18 125	202 (11,93)	0,98 [0,83-1,17]	14 875	89 (8,8%)	0,95 [0,75-1,20]	3 250	113 (16,6%)	0,90 [0,73-1,11]
Autre/Île de la Réunion	137 594	341 (20,14)	0,69 [0,61-0,78]	127 310	262 (25,8%)	0,65 [0,56-0,76]	10 284	79 (11,6%)	0,81 [0,64-1,03]
Antécédent de sida*									
Non	361 387	1 307 (77,20)	1,00	304 056	755 (74,5%)	1,00	57 331	552 (81,3%)	1,00
Oui	66 570	386 (22,80)	1,22 [1,07-1,38]	57 887	259 (25,5%)	1,35 [1,16-1,58]	8 683	127 (18,7%)	1,00 [0,81-1,23]
CD4*									
≥ 500/mm ³	166 698	189 (11,16)	1,00	146 024	127 (12,5%)	1,00	20 674	62 (9,1%)	1,00
350-499/mm ³	103 785	231 (13,64)	1,63 [1,34-1,98]	87 038	140 (13,8%)	1,62 [1,28-2,07]	16 747	91 (13,4%)	1,65 [1,19-2,28]
200-349/mm ³	92 854	402 (23,75)	2,91 [2,44-3,47]	76 115	228 (22,5%)	2,81 [2,25-3,50]	16 739	174 (25,6%)	3,07 [2,29-4,12]
100-199/mm ³	38 007	353 (20,85)	5,58 [4,63-6,72]	30 953	217 (21,4%)	5,84 [4,64-7,35]	7 054	136 (20,0%)	8,64 [6,15-12,14]
50-99/mm ³	5 862	232 (13,71)	9,48 [7,71-11,67]	3 689	132 (13,0%)	9,07 [6,98-11,80]	2 173	100 (14,7%)	10,18 [7,23-14,33]
< 50/mm ³	14 751	286 (16,89)	7,91 [6,46-9,69]	12 124	170 (16,8%)	7,69 [5,97-9,91]	2 627	116 (17,2%)	5,29 [3,86-7,24]
CVp*									
< 500 cp/ml	240 414	495 (29,24)	1,00	205 290	315 (31,0%)	1,00	35 124	180 (26,5%)	1,00
500-9 999 cp/ml	84 858	265 (15,65)	1,20 [1,03-1,39]	70 831	160 (15,8%)	1,20 [0,98-1,45]	14 027	105 (15,5%)	1,19 [0,93-1,53]
10 000-99 999 cp/ml	71 632	419 (24,75)	1,62 [1,42-1,86]	59 523	244 (24,1%)	1,63 [1,37-1,94]	12 109	175 (25,8%)	1,62 [1,30-2,02]
≥ 100 000 cp/ml	31 053	514 (30,36)	2,90 [2,53-3,32]	26 299	295 (29,1%)	2,70 [2,27-3,22]	4 754	219 (32,2%)	3,19 [2,56-3,97]
Traitement antirétroviral*									
Naïf	68 904	522 (30,83)	1,00	54 549	275 (27,1%)	1,00	14 355	247 (36,3%)	1,00
Mono/bithérapie de NRTI	45 246	128 (7,56)	0,61 [0,50-0,75]	38 748	91 (9,0%)	0,65 [0,51-0,84]	6 498	37 (5,5%)	0,55 [0,38-0,79]
CAP ≤ 6 mois	34 033	355 (20,97)	0,75 [0,65-0,87]	27 300	194 (19,1%)	0,78 [0,64-0,95]	6 733	161 (23,7%)	0,71 [0,57-0,88]
CAP > 6 mois	279 774	688 (40,64)	0,54 [0,47-0,62]	241 346	454 (44,8%)	0,56 [0,47-0,68]	38 428	234 (34,5%)	0,51 [0,41-0,64]

TB = tuberculose ; NRTI = Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor ; CAP = combinaison antirétrovirale puissante ; CVp = charge virale plasmatique.
* Covariable dépendante du temps.

Comme dans d'autres études, l'augmentation d'incidence de la TB au cours du temps à partir de 1997 est probablement en partie due à une augmentation du nombre de patients infectés par le VIH originaires d'Afrique subsaharienne, la part des migrants issus de pays à forte endémie de TB dans notre population d'étude augmentant progressivement jusqu'en 2004-2005 pour se stabiliser ensuite [13]. L'incidence de TB augmente plus faiblement chez les patients non migrants infectés par le VIH, alors qu'elle diminue par ailleurs dans la population générale non migrante, montrant que l'incidence de la TB n'est pas uniquement due à l'immigration ou à des modifications de l'épidémiologie de l'infection par le VIH [1,7]. La place de la TB parmi les premiers diagnostics d'événements classant sida est restée stable en France depuis 2003, à environ 22% [7]. Néanmoins, l'incidence ajustée de TB augmente dans notre étude, soulignant l'interaction probable entre les différentes populations dans certaines régions comme l'Île-de-France et la Guyane où existe un fort taux de migration en provenance de pays endémiques pour la TB.

Outre l'immunodépression (CD4 bas et stade sida), les facteurs prédictifs de la réponse au traitement antirétroviral (charge virale) et le statut migratoire, le risque de TB est augmenté par des facteurs déjà connus comme la toxicomanie par voie intraveineuse [14,15]. Des conditions socio-économiques précaires constituent d'autres facteurs de risque de TB. Nous n'avions pas d'information dans la base sur des facteurs tels que l'absence de domicile ou l'incarcération, facteurs également liés à la survenue de TB [14], ni d'information sur l'utilisation actuelle de drogues. Les hommes homosexuels, qui tendent à avoir un meilleur niveau socio-économique, ont une incidence plus faible de TB dans notre étude.

La prophylaxie par isoniazide et les CAP réduisent, chacun indépendamment, le risque de TB [15]. Nous n'avions pas d'information dans la base sur l'existence d'une prophylaxie de la TB, mais celle-ci est rarement prescrite en France chez les patients infectés par le VIH. Une prise en charge diagnostique, au besoin en utilisant les nouveaux tests de détection de la production d'interféron γ peu influencés par l'existence d'une vaccination antérieure par le BCG [16], et une prise en charge thérapeutique plus stricte des TB latentes pourraient aider à réduire l'incidence de la TB dans nos régions [17,20]. En effet, si la performance de ces tests dans l'infection tuberculeuse latente est mal évaluée du fait d'absence de *gold standard*, sa sensibilité dans le dépistage de la tuberculose (70 à 90% selon les tests) est meilleure que les tests cutanés, avec une excellente spécificité aussi bien chez les patients vaccinés que chez les patients non vaccinés et ce quel que soit le niveau d'immunité chez les patients infectés par le VIH [16,18,19]. Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de traiter préventivement par isoniazide tous les patients infectés par le VIH dans les régions où la prévalence de la TB latente

dépasse 30% [17] pourraient être étendues à des populations sélectionnées dans les régions à plus faible prévalence. En effet, l'augmentation persistante des TI et des risques de TB dans les années récentes, malgré l'utilisation extensive des CAP, pourrait justifier des stratégies telles qu'une co-prescription d'une chimioprophylaxie antituberculeuse et d'une CAP ciblée aux patients sévèrement immunodéprimés parmi les sujets à fort risque de TB, comme les migrants ou les patients socialement défavorisés [21], après avoir soigneusement vérifié l'absence d'arguments cliniques en faveur d'une TB active afin de ne pas favoriser l'émergence de résistance à l'isoniazide [22].

En conclusion, l'incidence ajustée de la TB continue d'augmenter dans les années récentes chez les patients infectés par le VIH en France. Ceci est en partie lié à la plus forte population des migrants originaires d'Afrique subsaharienne ou d'Haïti parmi les patients infectés par le VIH, notamment en Île-de-France et en Guyane française ; ceci est possiblement lié aussi à un accès aux soins retardé, comme le suggèrent le lien entre survenue de la TB et un statut immunitaire plus mauvais ou un traitement antirétroviral plus tardif, ou encore à d'autres facteurs de risque connus, comme l'utilisation de drogue intraveineuse. L'amélioration des pratiques de dépistage de la TB chez les patients (à leur arrivée dans le système de soins, au sein de leurs lieux de vie comme les foyers de migrants) pourrait aider au contrôle de l'infection en réduisant la dissémination de l'infection à leur entourage. La co-prescription d'un traitement antituberculeux préventif et d'une CAP pourrait bénéficier, dans certaines régions de France, à certains patients comme les migrants originaires de pays endémiques pour la TB et les patients ayant un accès aux soins retardé.

Remerciements

À tous les participants à la base des données hospitalière française sur l'infection à VIH, en particulier aux techniciens d'étude clinique, sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible.

Références

- [1] Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2005. *Bull Epidemiol Hebd.* 2007;(11):85-9.
- [2] Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2007. *Bull Epidemiol Hebd.* 2009;(12-13):106-9.
- [3] http://www.invs.sante.fr/surveillance/tuberculose/diapo_tb_francais_2009.pdf
- [4] Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:27-34.
- [5] May MT, Sterne JAC, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, et al, and the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet.* 2006;368:451-8.
- [6] United Kingdom Collaborative HIV cohort Study Group. Tuberculosis among people with HIV infection in

the United Kingdom: opportunities for prevention? *AIDS* 2009;23:2507-15.

[7] Lot F, Pinget R, Cazein F, Pillonel J, Leclerc M, Haguy H, et al. Fréquence et facteurs de risque de la tuberculose inaugurale de sida en France. *Bull Epidemiol Hebd.* 2009;(12-13):110-3.

[8] EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006. Institut de veille sanitaire : Saint-Maurice, 2008. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/publications/2008/eurotb_2006/index.html

[9] Thierry X. Les migrations internationales en Europe : vers l'harmonisation des statistiques. *Population et Sociétés* 2008;44:2-1-4.

[10] Bemillon 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(1):168-74.

[11] Lert F, Obadia Y, Equipe de l'étude VESPA. Comment vit-on en France avec le VIH/SIDA ? *Population et Sociétés* 2004;40:6-1-4.

[12] Glynn JR, Murray J, Bester A, Nelson G, Shearer S, Sonnenberg P. Effects of duration of HIV infection and secondary tuberculosis transmission on tuberculosis incidence in the South African gold mines. *AIDS* 2008; 22:1859-67.

[13] Cazein F, Pillonel J, le Strat Y, Lot F, Pinget R, David D, et al. Surveillance de l'infection à VIH-Sida en France, 2007. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008;(45-46):434-43.

[14] Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis.* 2009;48:72-82.

[15] Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, Chaisson RE, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa. A novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005;22:2719-25.

[16] Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An update. *Ann Intern Med.* 2008;149:177-184.

[17] Report of a WHO joint HIV and TB Department Meeting. Report from WHO's Three I's Meeting: intensified case finding (ICF), isoniazid preventive therapy (IPT) and TB infection control (IC) for people living with HIV, 2-4 April 2008. Disponible à : http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO_3Is_meeting_report.pdf.

[18] Aichelburg MC, Rieger A, Breitenacker F, Pfistershammer K, Tittes J, Eltz S, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon- γ release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2009;48:954-62.

[19] Dheda K, Lalvani A, Miller RF, et al. Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS* 2005;19:2038-41.

[20] Yéni P et le groupe d'experts sur l'infection à VIH. Infections chez les personnes séropositives pour le VIH. In: *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.* 2008. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2008 ; pp. 286-317. Disponible à : <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/084000593/0000.pdf>

[21] Blumberg HM, Leonard MK, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005;22:2776-84.

[22] Ait-Khaled N, Alarcon E, Bissel K, Boillot F, Caminero JA, Chiang CY, et al. Isoniazid preventive therapy for people living with HIV: public health challenges and implementation issues. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13: 927-35.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Secrétaire de rédaction : Laetitia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub
Comité de rédaction : Dr Sabine Aitibol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Pierre-Yves Bello, InVS ; Catherine Buisson, InVS ; Dr Christine Chan-Chee, InVS ; Dr Sandrine Danet, Drees ; Dr Anne Gallay, InVS ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France Philippe Guilbert, Inpes ; Dr Rachel Haus-Cheyamol, Service de santé des Armées ; Eric Jouglu, Inserm CécipiDc Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.
N° AIP : AIP0001392 - N° INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Diffusion / Abonnements : Alternatives Économiques
12, rue du Cap Vert - 21800 Quétigny
Tél. : 03 80 48 95 36
Fax : 03 80 48 10 34
Courriel : ddorey@alternatives-economiques.fr
Tarifs 2010 : France et international 62 € TTC
Institut de veille sanitaire - Site Internet : <http://www.invs.sante.fr>
Imprimerie : Bialec
95, boulevard d'Austrasie - 54000 Nancy