

SOMMAIRE

Liste des experts	1
Introduction	2
Critères et principes à retenir pour la prise de décision et le suivi thérapeutique	3
Traitement initial	8
Traitement de deuxième intention	12
Primo infection à VIH-1	15
Prévention de la transmission materno-foetale du VIH-1 - Antirétroviraux et grossesse	17
Accidents d'exposition au sang ou à un autre liquide biologique	21
<i>Bibliographie</i>	23

ABREVIATIONS

<i>IL-2</i>	<i>Interleukine 2</i>
<i>IN</i>	<i>Inhibiteurs Nucléosidiques (de la transcriptase inverse)</i>
<i>INN</i>	<i>Inhibiteurs Non Nucléosidiques (de la transcriptase inverse)</i>
<i>IP</i>	<i>Inhibiteurs de Protéase</i>
<i>MMWR</i>	<i>Morbidity and Mortality Weekly Report (publication du CDC d'Atlanta)</i>
<i>TMF</i>	<i>Transmission materno-foetale</i>

LISTE DES EXPERTS DES GROUPES
"MESURE DE LA CHARGE VIRALE"
et "PRISE EN CHARGE DES PERSONNES ATTEINTES PAR LE VIH"

Sous la présidence de Jean DORMONT

Jean-Pierre ABOULKER, *Inserm SC10* ; Henri AGUT, *Hôpital de la Pitié Salpêtrière*
Jean-Michel ALEXANDRE, *Agence du Médicament* ; Claude BAZIN, *CHU de Caen*,
Françoise BELINGARD-DEYBACH, *Division SIDA - Direction Générale de la Santé* ; François BOURDILLON, *Mission SIDA - Direction des Hôpitaux* ; Françoise BRUN-VEZINET, *Hôpital Bichat-Claude Bernard* ; Dominique COSTAGLIOLA, *Inserm SC 4* ; Jean-François DELFRAISSY, *Hôpital Bicêtre* ; Pierre DELLAMONICA, *CHU de Nice* ; Pierre-Marie GIRARD, *Hôpital Rothschild* ; Bruno HOEN, *CHU de Besançon* ; Christian JANOT, *Agence du Médicament* ; Christine KATLAMA, *Hôpital de la Pitié Salpêtrière* ; Michel KAZATCHKINE, *Hôpital Broussais* ; Myriam KIRSTETTER, *Association Aides* ; Roland LANDMAN, *Association Arcat SIDA* ; Didier LESTRADE, *Act Up* ; Charles MAYAUD, *Hôpital TEMON* ; Jean-Michel MOLINA, *Hôpital Saint Louis* ; Philippe MORLAT, *CHU de Bordeaux* ; Jean-Marc NADAL, *Mission SIDA - Direction des Hôpitaux* ; Gilles PIALOUX, *Hôpital de l'Institut Pasteur* ; Jacqueline PUEL, *CHU de Toulouse* ; François RAFFI, *CHU de Nantes* ; Christine ROUZIOUX, *Hôpital Necker-Enfants Malades* ; Willy ROZENBAUM, *Hôpital Rothschild* ; Jean-Marie SEIGNEURIN, *CHU de Grenoble* ; Maxime SELIGMANN, *Hôpital Saint-Louis* ; Alain SOBEL, *Hôpital Henri Mondor et Conseil National du SIDA* ; Jean-Louis VILDE, *Hôpital Bichat-Claude Bernard* ; Daniel VITTECOQ, *Hôpital Paul Brousse et Agence du Médicament* ; Patrick YENI, *Hôpital Bichat-Claude Bernard*.

Remerciements : Le président du groupe remercie : Françoise BRUN-VEZINET qui a rédigé ou revu les chapitres à dominante virologique : Bruno HOEN et Jean-Michel MOLINA qui ont réalisé, en tant que rapporteurs, un important travail d'analyse documentaire et de réflexion lequel a facilité et accéléré le travail du groupe d'experts ; Gilles BRUCKER, Sophie MATHERON, Elisabeth BOUVET pour leur contribution au chapitre sur les accidents d'exposition au sang ; François BOURDILLON, responsable de la Mission SIDA de la Direction des Hôpitaux qui a organisé la coordination du travail ; Isabelle LUCAS et Agnès BUIRETTE qui ont assuré le secrétariat et la mise en forme du texte.

STRATEGIES D'UTILISATION DES ANTIRETROVIRAUX DANS L'INFECTION PAR LE VIH - 1997

INTRODUCTION

Depuis la publication en janvier et septembre 1996 des recommandations concernant l'utilisation des mesures de charge virale et la prise en charge des personnes atteintes par le VIH, les connaissances cliniques et virologiques se sont accrues et les pratiques se sont diversifiées. Il a donc paru nécessaire de réviser les indications des antirétroviraux. Les recommandations qui suivent se limitent à quelques problèmes essentiels. Beaucoup d'autres sont abordés dans les recommandations antérieures (18,21) ou dans des publications récentes (2,5,9,22,24).

Les faits nouveaux intervenus depuis septembre 1996 qui amènent à changer les recommandations sont les suivants :

- (a) La confirmation de la valeur pronostique de la "charge virale" (ARN VIH plasmatique) et du taux de lymphocytes CD4 chez les personnes non traitées (12,17) et également chez les personnes traitées (3,13).
- (b) La confirmation de la valeur prédictive de la variation à court terme de la charge virale sous traitement quant à l'efficacité à long terme de celui-ci : un abaissement confirmé sur quelques mois est un élément favorable; inversement une modification minime ou transitoire (3,20) suggère que le traitement sera peu efficace à long terme.
- (c) L'intérêt d'abaisser l'ARN VIH plasmatique au dessous du seuil de détection (10), car ceci témoigne d'une réplication virale très réduite et limite, par là même, les risques de résistance aux antirétroviraux. Certains résultats se maintiennent depuis plus de deux ans. Bien qu'il soit difficile de prédire individuellement si un tel objectif peut être atteint, on sait que trois facteurs principaux y concourent : le niveau initial peu élevé d'ARN VIH plasmatique ; l'usage d'une multithérapie puissante ; l'observance parfaite du traitement.
- (d) La supériorité en terme d'évènements cliniques et de survie des traitements associant des inhibiteurs nucléosidiques (IN) de la transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase (IP) par rapport aux bithérapies par les nucléosides. (4,8,11). En parallèle avec ces résultats cliniques, ce sont aussi les multithérapies qui assurent la plus grande chance de rendre l'ARN VIH plasmatique "indétectable" (7,10).

(e) Le risque majeur que constitue la résistance aux antiprotéases, d'autant que beaucoup de ces résistances sont croisées (6), ce qui limite sérieusement les possibilités thérapeutiques ultérieures. L'observance est cruciale, car tout traitement appliqué de manière incomplète ou irrégulière accroît le risque de résistance.

(f) Le caractère incomplet de la restauration immunologique à court et moyen terme, malgré une amélioration importante obtenue sous multithérapie puissante (1). Bien que ce fait n'exclue pas une meilleure restauration à plus long terme, si la réplication virale est bien contrôlée, il constitue un argument pour commencer, chaque fois que possible, le traitement antiviral avant l'apparition d'une détérioration immunologique.

(g) La difficulté de gérer la thérapeutique antirétrovirale, car, si le nombre de médicaments s'est beaucoup accru, le nombre d'options est moins grand qu'il ne paraît, compte tenu des limites et des contraintes à respecter.

Les recommandations qui suivent concernent essentiellement l'adulte.

CRITERES ET PRINCIPES A RETENIR POUR LA PRISE DE DECISION ET LE SUIVI THERAPEUTIQUE

L'objectif thérapeutique est d'abaisser au maximum la charge virale, de prévenir la sélection de mutants résistants, de restaurer ou maintenir la fonction immunitaire et, par voie de conséquence d'améliorer l'état clinique. Les critères de décision et de suivi seront donc cliniques, virologiques et immunologiques. S'ils n'ont pas changé sur le fond, quelques précisions et quelques additions sont nécessaires. Les décisions thérapeutiques doivent être individualisées en tenant compte notamment de l'évolutivité de l'infection, des thérapeutiques antérieures, des souhaits du patient et des contraintes qu'il est en mesure d'intégrer dans sa vie.

1 - Critères cliniques

Ils demeurent essentiels, qu'il s'agisse des symptômes liés à la maladie VIH, ou des signes d'intolérance aux médicaments qu'il ne faut pas sous-estimer si l'on veut favoriser l'observance.

2 - Critères virologiques

a) Charge Virale

La mesure de l'ARN VIH plasmatique (charge virale) constitue le paramètre le plus important dans la décision de débiter ou de changer le traitement antirétroviral. Les méthodes de mesure ont déjà été décrites (18). Les conditions de prélèvement, de transport et l'expression des résultats par le laboratoire restent inchangées ; la conservation des échantillons est obligatoire*, pendant 1 an à - 80°C. Il faut cependant rappeler ou ajouter ce qui suit.

* Arrêté du 30/07/1997, JO du 12/08/1997

- La décision de débiter ou de changer le traitement antirétroviral justifie un contrôle de la charge virale, en se rappelant que le résultat chez un même patient, peut varier sans signification particulière d'un facteur 3 ($0,5 \log_{10}$) sur deux prélèvements successifs. La variabilité peut même être plus importante dans les valeurs basses. Pour interpréter correctement les résultats, il faut encore s'assurer de l'observance du traitement dans les 48 h précédant la mesure.
- Des infections intercurrentes ou une vaccination peuvent induire une augmentation transitoire de la charge virale : on évitera donc toute mesure au cours de tels événements et dans le mois qui suit.
- Les trois tests disponibles ont une limite de détection équivalente, variant de 200 à 800 copies/ml. Nous retiendrons le seuil des 500 copies/ml, en considérant qu'au dessous de cette valeur, l'ARN VIH est "indétectable" par les techniques habituellement utilisées. Cependant des versions plus sensibles des techniques actuelles (seuils de détection de 20 à 80 copies/ml) seront disponibles prochainement et on peut prédire que la thérapeutique antirétrovirale s'efforcera, si possible, d'abaisser l'ARN VIH au dessous de ces nouveaux seuils.
- Il est apparu récemment des divergences entre les titres d'ARN plasmatique lorsqu'un même échantillon est analysé par des troussees différentes : ainsi, l'analyse comparée par les troussees Chiron et Roche montre très souvent des titres plus élevés avec cette dernière. Mais la différence des résultats obtenus par deux troussees est variable d'un échantillon à l'autre, ce qui ne permet pas d'indiquer un facteur de conversion. Cette constatation renforce la recommandation antérieure (18) d'utiliser le même test pour l'étude séquentielle des titres d'ARN VIH plasmatique chez un même patient.
- Les différents tests n'ont pas la même capacité à quantifier les sous-types non B qui représenteraient 10 à 20 % des VIH-1 circulant en France. Le test Quantiplex Chiron possède les meilleures performances dans ce domaine ; les autres firmes développent des versions modifiées qui devraient permettre d'améliorer leur sensibilité dans cette détection. Aucun des tests actuels n'est capable de quantifier VIH-2.
- Dans les études de l'histoire naturelle de la maladie, comme dans les essais cliniques contrôlés, le taux d'ARN VIH-1 plasmatique est le facteur prédictif le plus puissant de l'évolution clinique sur un suivi de 1 à 10 ans. Il existe une augmentation continue du risque de progression en fonction des titres d'ARN VIH plasmatique, sans réelle valeur seuil inférieure ; on peut retenir cependant qu'un titre de charge virale inférieur à 10 000 copies par ml est associé à un faible risque évolutif.
- D'autres méthodes de mesure de la réplication virale sont disponibles mais ne sont pas recommandées en dehors des protocoles de recherche. Il s'agit de la mesure dans les lymphocytes sanguins de l'ADN proviral ou des ARN messagers viraux et de la quantification virale dans les ganglions, les sécrétions génitales ou le liquide céphalo-rachidien.

b) Résistance

La résistance est une cause majeure de l'échec thérapeutique. La sélection de mutants résistants est une conséquence directe de la persistance de la réplication virale en présence de l'antirétroviral. La prévention de l'émergence de résistances suppose donc que l'on parvienne à abaisser durablement l'ARN VIH plasmatique en dessous du seuil de détection même si cela ne signifie pas l'arrêt de toute multiplication virale dans l'organisme. La probabilité de voir apparaître une "résistance croisée" entre les inhibiteurs de protéase est élevée ; elle doit être prise en compte dans la stratégie thérapeutique de première intention, puis lors des changements.

Une modification de la sensibilité du virus aux antirétroviraux peut être recherchée par des tests phénotypiques et génotypiques¹. La sensibilité phénotypique est quantifiée en terme de CI50 et CI90 ou mesure de la concentration d'antiviraux nécessaire pour inhiber 50% et 90% de la réplication virale in vitro. La résistance est liée à la présence de mutations au niveau des gènes codant pour les enzymes cibles du traitement : transcriptase inverse ou protéase. La mise en évidence de ces mutations se fait par les tests génotypiques.

Dans l'état actuel du développement de ces tests de résistance, il n'est pas recommandé de les utiliser comme guide de la prise en charge thérapeutique individuelle. Ils sont réservés aux études épidémiologiques et aux essais thérapeutiques. Néanmoins, les études de résistance ont potentiellement de nombreuses indications dans l'optimisation des traitements. Il est donc recommandé d'accélérer le développement des techniques, de favoriser les recherches sur l'interprétation des résultats comparativement à ceux de la charge virale, puis d'envisager la mise à disposition des tests dans les laboratoires de virologie dans des conditions qui restent à définir.

¹ *Les tests génotypiques s'effectuent sur l'ARN viral plasmatique. La séquence partielle ou complète des gènes codant pour la transcriptase inverse ou la protéase, en utilisant des séquenceurs automatiques est actuellement la technique de référence. La technologie des "chips", coûteuse et en cours de développement, devrait permettre à terme une généralisation des techniques de séquençage. D'autres tests génotypiques comme la PCR différentielle ou le Line Probe Assay (LIPA) n'étudient pas tout le gène mais permettent de détecter des mutations spécifiques. L'interprétation des tests génotypiques reste à ce jour le plus souvent difficile, du fait de l'absence de corrélation entre certaines mutations et une réduction de sensibilité aux antirétroviraux, de l'interaction de certaines mutations entre elles, d'un manque de connaissance de toutes les mutations associées à la résistance aux différentes associations d'antirétroviraux, du polymorphisme naturel du gène protéase. Les tests phénotypiques ont un développement plus lent, car ils reposent sur des techniques complexes. Les méthodes classiques de culture, longues et lourdes s'adressent au virus cellulaire. L'étude du virus plasmatique nécessite la création d'un virus recombinant avec un plasmide délété au niveau de la transcriptase inverse et/ou de la protéase. Ce virus recombinant infectieux est ensuite placé en cultures cellulaires en présence de plusieurs concentrations d'antirétroviraux, permettant de déterminer les CI50 et CI90. Ce test appelé RVA ou Recombinant Virus Assay nécessite une technologie encore très lourde et sa standardisation doit être finalisée. Dans tous les cas, même avec une automatisation, il suppose un investissement important en équipement et personnel.*

3 - Critères immunologiques

Le nombre des lymphocytes CD4 reflète l'importance de la destruction du système immunitaire par le VIH. L'objectif, à terme, du traitement de la maladie VIH est de prévenir la diminution du nombre de lymphocytes CD4 chez les patients dont le nombre de lymphocytes CD4 n'est pas abaissé, ou de restaurer le nombre et la fonction des lymphocytes CD4 chez les patients ayant un déficit immunitaire (CD4 350 mm³).

L'augmentation sous antirétroviraux du nombre des lymphocytes CD4 est prédictive, indépendamment de la baisse du taux d'ARN plasmatique, de l'efficacité clinique du traitement. Dans les zones relativement basses (moins de 350/mm³) cette valeur prédictive s'élève. La surveillance du nombre de lymphocytes CD4 est essentielle pour commencer, s'il y a lieu, la prophylaxie des infections opportunistes. On rappellera que la variabilité de cette mesure est plus forte que celle de l'ARN VIH plasmatique. Chez les patients traités, il existe parfois des dissociations majeures entre l'évolution de la charge virale et celle du nombre de lymphocytes CD4.

Beaucoup d'autres explorations immunologiques ont été réalisées depuis quelques années chez des malades traités, notamment l'étude des sous-populations de lymphocytes CD4 (naïve et mémoire), l'étude des proliférations cellulaires en présence d'antigènes de rappel, et l'analyse du répertoire T. Elles ont permis de mieux comprendre la séquence des événements et sont essentielles dans les essais associant l'IL-2 aux antirétroviraux. Dans l'état actuel des connaissances, ces tests ne sont pas recommandés pour le suivi habituel des personnes car ils sont délicats, exigent de grands volumes de sang et n'apportent pas d'aide à la décision pour le maniement des seuls antirétroviraux.

4 - Adhésion au traitement et observance

Même dans des essais cliniques relativement simples, l'observance thérapeutique est loin d'être parfaite : oublis occasionnels d'un médicament, prises groupées, arrêts plus ou moins longs d'une partie ou de la totalité du traitement (19). Ce qui n'était pas trop dangereux dans un traitement à base d'inhibiteurs nucléosidiques (IN) le devient quand on utilise les inhibiteurs de protéase (IP), car la diminution de l'effet antiviral favorise les résistances et, celles-ci étant souvent croisées, compromet l'avenir à long terme.

Il s'agit donc de créer les conditions de l'observance et de son maintien en vue d'un traitement donné à vie. Pour y parvenir on ne peut se fonder que sur un accompagnement de la personne, qui doit être proposé au patient de manière souple et en respectant sa liberté. Cet accompagnement doit commencer très tôt, en amont de la décision thérapeutique, pour permettre la construction progressive par le patient d'une démarche volontaire d'adhésion au traitement. Ceci suppose que la personne parvienne à appréhender sa santé dans ses trois dimensions physique, psychologique et sociale et décide de recomposer sa vie pour adhérer à un traitement de durée indéfinie. Le soutien nécessaire sollicite des acteurs médicaux et non médicaux aux compétences diverses et complémentaires.

Dans le domaine de l'observance proprement dite le rôle du médecin est essentiel, car la qualité du contact entre le prescripteur et le patient va permettre une bonne transmission de l'information et favoriser les adaptations au long cours. Il convient d'être particulièrement attentif aux aspects suivants :

- l'exposé des objectifs du traitement : maintien d'un état asymptomatique prolongé afin de prévenir la "maladie" proprement dite ;
- les effets secondaires à prévoir : ils doivent être expliqués pour éviter un découragement intempestif;
- les adaptations du traitement à la vie familiale et professionnelle du patient : des nuances dans le choix des médicaments et des modalités de suivi en dépendent ;
- l'organisation de la surveillance : éviter tout risque inutile mais savoir aussi faire preuve de souplesse, ce qui suppose un contact facile entre soignant et soigné; il est souhaitable que le prescripteur s'inquiète de l'observance à chaque consultation pour que le patient perçoive l'importance que le médecin y attache ;
- les stratégies à adopter en cas de difficulté de vie majeures mais peut-être momentanées du patient : préconiser plutôt un arrêt complet du traitement que sa diminution ou un traitement intermittent ; éventuellement (mais c'est une décision difficile), proposer un traitement moins lourd qui risque d'être plus efficace s'il est bien suivi, qu'un traitement plus complexe et mal suivi.

Si les médecins et les pharmaciens hospitaliers sont en première ligne en tant que "facilitateurs" de l'observance, ils sont loin d'être les seuls acteurs. Les médecins de ville, qui ont maintenant la possibilité de renouveler les antirétroviraux et les pharmaciens d'officine chargés de leur dispensation devront agir dans le même sens. D'autres acteurs seront également sollicités (psychologues, travailleurs sociaux, représentants associatifs) pour l'accompagnement psycho-social, le soutien émotionnel, l'intervention de crise. Les messages transmis individuellement devraient être également relayés dans le cadre d'une communication globale. La vulnérabilité particulière de certaines personnes, tant psychologique que sociale ne doit pas induire ou renforcer les inégalités d'accès à l'information et aux traitements : pour celles-ci, encore plus que pour d'autres, on sollicitera activement les relais permettant l'adhésion au traitement puis l'observance.

TRAITEMENT INITIAL

1 - Quand débiter un traitement antirétroviral ?

Tout en tenant compte des réserves exposées ci-dessus à propos des seuils d'ARN VIH plasmatique et de la nécessité d'une certaine souplesse d'interprétation, les propositions suivantes paraissent actuellement raisonnables :

1.1 - Le traitement est recommandé chez toutes les personnes symptomatiques et chez la plupart des personnes dont le nombre de lymphocytes CD4 est $< 500/\text{mm}^3$. On peut envisager néanmoins de différer le traitement pour les patients ayant de manière stable entre 350 et 500 lymphocytes CD4/ mm^3 et un ARN VIH plasmatique faible ($< 10\,000$ copies/ml).

1.2 - Le traitement peut être proposé chez les personnes ayant plus de 500 lymphocytes CD4/ mm^3 et un ARN VIH supérieur à 10 000 copies/ml.

1.3 - Le traitement est possible mais n'est pas recommandé chez les personnes ayant plus de 500 CD4 et un ARN VIH plasmatique inférieur à 10 000 copies/ml, sous réserve d'une surveillance tous les 3 ou 6 mois.

La primo-infection VIH est étudiée dans un chapitre particulier.

2 - Quel traitement proposer ?

L'objectif du traitement initial doit être de réduire la charge virale plasmatique au maximum (afin de la rendre si possible "indétectable" en utilisant les tests de mesure disponibles) et de façon durable afin de prévenir toute évolution clinique ou altération immunologique. L'association de plusieurs molécules antirétrovirales est la seule façon d'atteindre cet objectif et d'empêcher ainsi l'émergence de résistance du VIH aux antirétroviraux.

Le choix des molécules antirétrovirales utilisées lors de l'institution du traitement doit être minutieux dans la mesure où il influencera les options thérapeutiques ultérieures. Il faut donc envisager d'emblée une alternative thérapeutique si l'objectif virologique n'est pas atteint ou si le traitement est mal toléré. Répétons une fois de plus la nécessité primordiale de créer les conditions de l'observance thérapeutique par un accompagnement de la personne. Cet enjeu est particulièrement stratégique lorsqu'un inhibiteur de protéase est utilisé car il n'existe pas aujourd'hui d'alternative thérapeutique satisfaisante en cas d'échappement virologique avec résistance à ce type d'inhibiteur.

2.1 - La stratégie qui répond le mieux aujourd'hui aux objectifs définis ci-dessus consiste (Table 1) à associer deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (IN) et un inhibiteur de protéase (IP), bien qu'on ne soit pas encore certain de la tolérance et de l'efficacité de cette stratégie à long terme.

Les associations de deux IN recommandées sont celles pour lesquelles on dispose de bons arguments d'efficacité (cliniques ou virologiques) et de tolérance : AZT + ddI, AZT + ddC, AZT + 3TC, d4T + ddI, d4T + 3TC. Toutefois, on ne sait pas si ces associations sont équivalentes entre elles lorsqu'elles sont associées à un IP. D'autres associations ne sont pas recommandées en raison d'incertitudes sur leur effet antirétroviral ou leur toxicité : AZT + d4T, ddI + ddC, d4T + ddC, ddC + 3TC.

Parmi les IP, l'indinavir, le ritonavir, et le nelfinavir ont une activité antivirale d'intensité comparable. Seuls leurs profils de tolérance et leur mode d'administration sont différents. Bien qu'elle ait démontré son efficacité dans les essais cliniques, la formulation actuelle du saquinavir n'est pas prioritairement recommandée en première intention car la réduction de la charge virale obtenue avec cet IP en association avec deux IN est moins importante que celle obtenue avec d'autres combinaisons triples, en raison probablement de sa faible biodisponibilité. Une nouvelle formulation du saquinavir à biodisponibilité améliorée est actuellement à l'étude.

Les inconvénients de cette multithérapie sont qu'une stricte observance est essentielle pour assurer l'efficacité du traitement, et que la qualité de vie du patient peut être altérée par les contraintes et les effets indésirables de ce traitement. Enfin, une attention toute particulière doit être portée aux interactions médicamenteuses en présence d'IP (en particulier le ritonavir).

2.2 - Autres associations triples

Ce sont des associations probablement moins puissantes que les précédentes, bien qu'aucune étude comparative ne permette d'en juger. Elles ne sont cependant pas à exclure chez les personnes refusant les IP ou ne les tolérant pas.

- l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques (2IN) et d'un inhibiteur non nucléosidique* (INN) de la transcriptase inverse a fait l'objet d'études assez nombreuses, mais seule l'association AZT/ddI/névirapine est relativement bien connue. Bien qu'exerçant une activité virale importante, cette association ne permet pas d'obtenir une charge virale indétectable aussi régulièrement que l'association de deux IN et d'un IP, et son efficacité clinique n'est pas encore démontrée. Enfin, ce traitement entraîne chez 5 à 15 % des patients, des rashes cutanés parfois sévères, le plus souvent au cours des quatre premières semaines. Les INN sont des molécules avec lesquelles une seule mutation du virus peut entraîner un haut niveau de résistance : si la réduction de charge virale est incomplète, l'association risque donc de devenir rapidement inefficace.

* *Inactif, rappelons-le, sur l'IH-2*

- on ne peut que citer l'association de trois inhibiteurs nucléosidiques (14) car l'expérience est limitée ; l'association AZT + ddI + 3TC a été correctement tolérée dans de petits essais cliniques.

2.3 - Association de deux inhibiteurs nucléosidiques

Les associations de deux IN ne sont généralement plus recommandées en première intention. En effet, malgré la démonstration d'un bénéfice clinique avec ces associations, on constate que l'ARN VIH diminue à moins de 500 copies/ml dans un pourcentage de patients et pendant une durée inférieurs à ceux que l'on obtient avec les multithérapies décrites ci-dessus. On peut cependant être amené à utiliser cette stratégie lorsque les conditions d'observance au traitement ne sont pas réunies et qu'on estime qu'il serait imprudent de retarder le traitement, ou lorsqu'il y a intolérance aux solutions précédentes.

Pour certains, cette solution est également applicable à des patients ayant une charge virale faible et des lymphocytes CD4 peu ou pas diminués, à condition que l'ARN VIH diminue rapidement au dessous de 500 copies/ml et s'y maintienne.

Si le 3 TC est utilisé en bithérapie, la mutation entraînant la résistance au 3TC risque d'apparaître chez la plupart des patients alors que ce risque est minimisé dans une association triple comportant un IP. Certains considèrent donc qu'il est préférable en première intention d'éviter les associations contenant du 3TC pour éviter de diminuer l'efficacité ultérieure de cet IN. Cependant, il n'existe pas actuellement d'argument clinique pour conforter cette attitude.

Des combinaisons variées de deux nouvelles molécules sont à l'étude qui pourraient être assez puissantes pour trouver une indication en première ligne si elles étaient bien tolérées et efficaces à long terme.

2.4 - Monothérapies

Des monothérapies avec les molécules actuellement disponibles sont maintenant déconseillées (sauf dans le cadre de la prévention de la transmission materno-foetale : voir ce chapitre) car on considère que leur efficacité est insuffisante.

Tableau 1

ANTIRETROVIRAUX

STRATEGIES THERAPEUTIQUES INITIALES

1 - Recommandées en priorité : associations de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'un inhibiteur de protéase.

<u>Association de deux inhibiteurs nucléosidiques</u>		<u>Inhibiteurs de protéase</u>	
AZT + ddI AZT + ddC AZT + 3TC d4T + ddI d4T + 3TC	l'une des 5	indinavir nelfinavir ritonavir	l'un des 3

2 - Multithérapies moins puissantes ou moins bien évaluées :

- 2 inhibiteurs nucléosidiques + saquinavir
- 2 inhibiteurs nucléosidiques + 1 inhibiteur non nucléosidique,
- 3 inhibiteurs nucléosidiques

3 - Bithérapies associant deux inhibiteurs nucléosidiques

- si les conditions d'observance aux traitements précédents ne sont pas réunies ou en cas d'intolérance
- envisageable aussi pour certains chez des personnes à charge virale faible et chiffre de lymphocytes CD4 peu ou pas diminué.

4 - Monothérapies : déconseillées.

TRAITEMENT DE DEUXIÈME INTENTION

Chez toute personne sous antirétroviraux dont l'ARN VIH est inférieur à 500 copies/ml et en l'absence de déficit immunitaire notable, il n'y a pas lieu de changer le traitement quel qu'il soit, pourvu que la situation soit stable

1 - Circonstances faisant envisager un changement thérapeutique

Plusieurs circonstances peuvent conduire à modifier le traitement en cours :

1.1 - Toxicité ou intolérance : il convient d'analyser attentivement la nature des troubles et le ou les médicaments que l'on peut incriminer, car de cette analyse dépend la stratégie à adopter.

1.2 - Réponse virologique non optimale.

C'est le cas si la charge virale, après être devenue indétectable ne l'est plus ou bien est toujours restée un peu supérieure au seuil et se met à augmenter progressivement. Il convient de vérifier que les chiffres sont valides et de contrôler la pente des courbes, ce qui peut demander une surveillance rapprochée. Certains ont tendance à temporiser tant que l'ARN VIH plasmatique n'atteint pas au moins 5 000 à 10 000 copies. Néanmoins, ces situations correspondent probablement dans la plupart des cas à l'installation progressive de résistances, et on a sans doute intérêt, après avoir vérifié l'observance, à tenter le changement thérapeutique tant que la charge virale est encore faible pour donner toutes ses chances au traitement alternatif

A l'opposé, notamment chez les personnes ayant initialement une charge virale élevée (entre 5 et 6 \log_{10}), il arrive que la charge virale ne devienne pas tout à fait indétectable, même en attendant 4 à 6 mois (délai raisonnable si la charge virale était initialement élevée), tout en restant basse et stable. Dans ces cas il est justifié d'attendre, sous surveillance stricte car de telles situations peuvent se prolonger sans détérioration et on n'est pas certain de pouvoir proposer une meilleure alternative.

1.3 - Echec virologique

En prescrivant deux IN associés à un IP, on peut espérer que l'ARN VIH plasmatique chute d'au moins 1 \log_{10} en un mois, devienne inférieur à 500 copies/ml en deux à trois mois et s'y maintienne de façon prolongée. On constate parfois une réponse très incomplète ou une chute de l'ARN VIH plasmatique suivie d'un retour rapide au niveau antérieur. C'est un échec virologique qui s'accompagne habituellement d'une absence de restauration immunologique et parfois d'anomalies cliniques. Le premier réflexe doit être d'examiner l'observance. Si celle-ci est imparfaite, la reprise du traitement optimal complet avec proposition d'accompagnement psycho-social et suivi intensif peuvent redresser la situation à condition qu'une résistance à l'IP n'ait pas déjà eu le temps de s'installer. En cas d'insuccès dans le dernier cas ou si l'observance n'est pas en cause, un changement thérapeutique est nécessaire.

1.4 - Evolution du nombre de lymphocytes CD4.

Le plus souvent l'évolution du nombre des lymphocytes CD4 s'effectue en miroir de celle de la charge virale, avec un décalage dans le temps. Mais il existe parfois sous traitement antirétroviral optimal des évolutions discordantes qui posent des problèmes thérapeutiques difficiles. Ainsi la restauration immunitaire peut être modeste malgré un ARN VIH plasmatique inférieur à 500 copies/ml ; des infections opportunistes peuvent survenir au-dessus du seuil habituel de lymphocytes CD4 qui permet leur apparition, d'où la nécessité de maintenir en principe* les traitements une fois qu'ils ont été débutés ; l'usage de l'IL-2 pour aider à une meilleure restauration en présence des antirétroviraux est l'objet d'essais cliniques. Plus troublante encore est la situation inverse qui associe une bonne restauration immunologique avec un nombre de lymphocytes CD4 élevé malgré un mauvais contrôle de la charge virale.

2 - Conduite à tenir

2.1 - Toxicité ou intolérance

Si la toxicité est facilement attribuable à un médicament précis, il convient de le changer. Sinon il est préférable d'arrêter en bloc la totalité du traitement, afin de permettre à l'effet toxique de s'apaiser. Ensuite on réintroduira selon les cas, soit le même traitement soit un traitement différent. Il ne faut jamais diminuer les doses d'IP ou d'INN.

2.2 - Personnes sous bithérapie nucléosidique ayant une charge virale mal contrôlée

L'attitude recommandée est de proposer un traitement triple comportant au moins un et si possible deux IN nouveaux et un IP. Si la prescription d'un IP est impossible, une alternative pourrait être l'association de deux IN avec un INN, à condition que la charge virale soit peu élevée ; mais aucune étude ne permet encore de valider cette proposition.

2.3 - Personnes en échec de traitement triple.

. Si le traitement associe deux IN et un INN de la transcriptase inverse, il convient de proposer au moins un et si possible deux IN nouveaux et de substituer un IP à l'INN.

. Si le traitement comportait déjà un inhibiteur de protéase, il n'existe pas de solution très satisfaisante en raison des résistances croisées entre les IP. Malgré tout l'attitude recommandée est de changer si possible les deux IN et l'IP. A la place d'un seul IP nouveau, l'association saquinavir + ritonavir est utilisée par certains (de préférence chez les personnes jamais traitées par le saquinavir). Une alternative à tenter seulement si la charge virale est peu élevée est de remplacer le nouvel IP par un INN. En cas d'échec, malgré le changement, des traitements plus complexes sont parfois proposés tels que : 2 IN + IP + INN (névirapine). Ce type d'association doit tenir compte des interactions entre névirapine et inhibiteur de protéase, qui diminue le taux sanguin de l'IP.

* Des études sont en cours pour évaluer les conditions d'arrêt éventuel des prophylaxies.

Dans ces situations difficiles, il est nécessaire de revoir en détail tous les traitements reçus antérieurement car certaines personnes peuvent avoir abandonné certains médicaments après un usage bref alors que leur virus y est resté sensible.

En l'absence de solution satisfaisante et si l'état clinique et immunologique reste correct, la sagesse est parfois de maintenir le traitement en cours, si imparfait soit-il, car il n'est pas exclu qu'il exerce un certain contrôle sur la réplication virale et la virulence des souches.

Tableau 2

**ANTIRETROVIRAUX
SCHEMAS THERAPEUTIQUES DE DEUXIEME INTENTION
(en cas d'échec)**

<u>Traitement initial</u>	<u>Traitement de 2e intention*</u>
2 IN	2 IN nouveaux** + IP <u>ou</u> (si un IP ne peut être prescrit) 2 IN nouveaux + névirapine
2 IN + névirapine	2 IN nouveaux + IP
2 IN + IP	2 IN nouveaux + IP nouveau <u>ou</u> saquinavir + ritonavir (<i>de préférence chez des personnes n'ayant jamais reçu de saquinavir</i>) + 2 IN nouveaux si possible <u>ou</u> 2 IN nouveaux + 1 INN (si la charge virale est faible) <u>ou</u> 2 IN nouveaux + IP nouveau + INN

* la plupart de ces schémas thérapeutiques sont incomplètement validés et n'ont pas été comparés entre eux.

** c'est-à-dire non encore utilisés par le patient. Ne pas remplacer ddI par ddC ou vice versa

Abréviations :

IN *Inhibiteurs Nucléosidiques (de la transcriptase inverse)*
INN *Inhibiteurs Non Nucléosidiques (de la transcriptase inverse)*
IP *Inhibiteurs de Protéase*

PRIMO - INFECTION A VIH-1

1 - Primo-infection symptomatique

Le traitement de la primo-infection symptomatique a déjà été recommandé dans le précédent rapport (21). Il est justifié par le pronostic réservé de cette variété de primo-infection. Le traitement proposé actuellement est une association de deux IN et d'un IP. Cependant les incertitudes qui demeurent sont nombreuses :

- peut-on envisager d'éradiquer le virus par un traitement intensif et prolongé ? On n'en a toujours pas la démonstration dans les cas bien traités et bien suivis pendant deux ans. Mais, personne ne sait combien de temps il faut traiter dans cette perspective, ni avec quels moyens.

- si l'espoir d'éradication est illusoire, le traitement est-il capable de diminuer le risque d'évolutivité à long terme ? Cet objectif est peut être raisonnable, mais on n'a pas la preuve qu'il soit atteint et cette preuve sera difficile à établir.

- enfin le problème de l'observance est très sérieux dans un contexte qui amène à traiter les personnes "en urgence" sans préparation suffisante. Une fraction non négligeable des patients abandonne le traitement ou le suit mal. A-t-on raison d'imposer à tous un traitement aussi lourd ?

Il est donc crucial de continuer d'inclure le maximum de personnes dans des essais cliniques d'évaluation du traitement de la primo-infection à VIH, car c'est le seul moyen de faire progresser les connaissances et le mode de prise en charge à ce stade de l'infection à VIH.

2 - Primo-infection asymptomatique

Dans le précédent rapport (21), les experts avaient déjà considéré que "par extension" ces primo-infections pouvaient être traitées comme les formes symptomatiques. En effet, même si elles n'en partagent pas le pronostic réservé, elles constituent une phase de diffusion virale majeure. Toutefois les mêmes problèmes que ceux énumérés ci-dessus se posent. Il serait donc souhaitable que des essais cliniques soient proposés dans ces situations.

3 - Décours immédiat de la primo-infection (4ème -6ème mois)

On sait que le taux d'ARN-VIH plasmatique qui a une valeur prédictive de l'évolutivité à long terme est celui du 4ème-6ème mois post-primo-infection. On en conclut que les premiers mois après le virage de la sérologie constituent une période instable qui aboutit peu à peu à une sorte d'équilibre entre la prolifération virale et la réaction immunitaire. On peut en déduire, là encore, qu'un traitement est justifié, avec l'espoir d'induire un "plateau" de charge virale d'un niveau très bas et d'améliorer le pronostic à long terme. Nous manquons, cependant, d'arguments solides pour le recommander avec certitude. Il faut souhaiter que des essais cliniques se développent pour ce profil de patients, encore à peu près inexploré.

PREVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE DU VIH-1 ANTIRETROVIRAUX ET GROSSESSE

Ce chapitre se limite à l'examen des indications des antirétroviraux, la prise en charge des femmes enceintes et des enfants ayant été décrite dans le précédent rapport (21). Le nombre de grossesses menées à terme par des femmes infectées par le VIH est stable, de l'ordre de 600 par an en France.

1 - Diversité et complexité des situations

La transmission materno-foetale (TMF) du VIH est aujourd'hui la principale cause de contamination de l'enfant. Le risque de TMF est corrélié à la charge virale de la mère, mais il n'existe pas de valeur seuil au-dessous de laquelle ce risque serait inexistant (15, 23). L'application de la prévention par la zidovudine (qui est correctement réalisée en France) et la suppression de l'allaitement maternel ont considérablement réduit le risque, mais on ne peut jamais garantir à la mère que l'enfant ne sera pas contaminé. Peut-on espérer annuler le risque, telle est la question qui reste posée. Une autre question essentielle est l'avenir à long terme des enfants non infectés, mais exposés aux antirétroviraux durant la vie foetale (c'est-à-dire 95 % d'entre eux).

Tout différent est le problème des femmes traitées par les antirétroviraux qui deviennent enceintes ou, ce qui est proche, celui des femmes chez lesquelles on découvre en même temps une grossesse et une indication à un traitement par les antirétroviraux. Ces situations difficiles sont en nombre croissant à cause de l'élargissement des indications des multithérapies puissantes.

La prise en charge de la femme enceinte infectée par le VIH suppose une collaboration étroite entre le spécialiste du VIH qui suivait cette femme avant sa grossesse, son obstétricien, et la femme elle-même. Il paraît également important que la femme ait la possibilité de discuter avec un pédiatre spécialisé dans la prise en charge des infections à VIH de l'enfant.

2 - Prévention de la transmission materno-foetale chez une femme ne nécessitant pas un traitement pour elle-même selon les indications actuelles.

Si la femme a plus de 500 lymphocytes CD4/mm³ et moins de 10 000 copies par ml d'ARN VIH en début de grossesse, on peut considérer que le traitement antirétroviral ne s'impose pas immédiatement chez elle.

La seule stratégie de prévention qui ait fait ses preuves dans un essai clinique (ACTG076/ANRS024) est l'administration d'AZT à partir de la 14^{ème} semaine de grossesse. Elle reste donc recommandée comme prophylaxie de référence (21).

L'efficacité de ce traitement préventif conjugué à l'absence d'allaitement maternel a été confirmée dans la cohorte mère-enfant en France (16) puisque, sur la période 1994-1995, le taux de transmission est passée de 14 % chez les femmes non traitées à 5 % chez les femmes traitées. Par contre, on ignore toujours quelle est la période de traitement la plus efficace (fin de grossesse, accouchement, premières semaines de la vie), et s'il existe un risque à long terme pour les enfants non infectés ayant reçu de l'AZT pendant la grossesse. Dans un souci de surveillance et pour pouvoir réaliser à l'avenir des études cas-témoin, un registre des femmes ayant reçu des antirétroviraux durant la grossesse a été mis en place dans les pharmacies hospitalières depuis le 15 janvier 1995. Cependant il apparaît en 1997 que ce registre ne recueille qu'une fraction des cas d'exposition. Il est donc demandé aux pouvoirs publics de réexaminer ce problème et de lui trouver une solution plus satisfaisante.

Par rapport à la monothérapie par l'AZT, certains médecins considèrent, qu'une bithérapie, d'effet antirétroviral plus puissant, serait préférable. Dans ce cas, il est hautement conseillé d'inclure la femme dans l'un des essais thérapeutiques en cours ou en projet, qui sont les suivants : addition à l'AZT du 3TC durant le dernier trimestre de la grossesse ; addition au traitement déjà reçu pendant la grossesse de la névirapine en prise unique au moment de l'accouchement. Le 3TC et la névirapine sont en effet les seuls antirétroviraux, en dehors de l'AZT, dont on connait bien la tolérance chez la femme enceinte et le fœtus en fin de grossesse. L'étude d'observation (ANRS 075) qui associe le 3TC à l'AZT à partir de la 32^{ème} semaine a commencé en France en 1997. Un essai international comparatif proposant la névirapine au moment du travail doit débuter en 1998. Cependant, rien ne permet encore d'affirmer que ces choix sont les meilleurs à la fois pour la prévention de la TMF et dans la perspective d'une prise en charge thérapeutique à long terme de la mère.

Après l'accouchement, la poursuite du traitement antirétroviral chez la mère ne fait pas l'objet d'un consensus. Les données concernant l'existence d'un éventuel rebond de la charge virale à l'arrêt du traitement sont encore fragmentaires. Il paraît donc logique de prendre des décisions individuelles, après discussion avec la femme, et en se fondant sur les critères cliniques, virologiques et immunologiques d'évolutivité dans les trois mois suivant l'accouchement.

3 - Conduite à tenir quand il existe une indication de traitement antirétroviral en début de grossesse chez la mère

3.1 - Si cette indication n'est ni formelle ni urgente, on peut différer le traitement au delà de la 14^{ème} semaine de gestation, ce qui évite le risque tératogène.

3.2 - Si l'indication est formelle, on ne peut ni attendre, ni prescrire un traitement qui serait non optimal pour la mère. On doit souligner cependant la difficulté de la décision médicale en raison du manque de connaissances de la pharmacocinétique et de la tolérance aux antirétroviraux pendant la grossesse sauf pour l'AZT et le 3TC. En l'absence de ces données, le choix des antirétroviraux doit être individualisé, discuté avec la patiente en fonction des études cliniques et pré-cliniques de chaque molécule antirétrovirale :

- Tous les IN, en dehors de la ddI, comportent un risque de toxicité embryonnaire ou foetale dans les études animales. Tous les IN traversent le placenta chez les primates. Lors des grossesses survenues alors que la mère recevait des IN, il n'a pas été décrit de malformations ou de phénomènes toxiques à court terme chez les enfants, mais les données sont peu nombreuses.

- La névirapine a été étudiée du point de vue pharmacocinétique après une dose unique chez la femme enceinte, au moment du travail. Il n'y a pas de données de tolérance après administration multiple au cours de la grossesse.

- S'agissant des antiprotéases, bien que des études soient actuellement en cours, il n'y a aujourd'hui aucune donnée disponible concernant leur tolérance et leur posologie au cours de la grossesse. Chez l'animal, l'indinavir et le ritonavir traversent le placenta. Il existe un certain nombre d'inquiétudes théoriques quant à l'utilisation de l'indinavir en fin de grossesse, car ce médicament entraîne certains effets indésirables (hyperbilirubinémie, et calculs rénaux) qui pourraient être problématiques chez le nouveau-né. Quelques dizaines de cas de grossesses survenues sous inhibiteurs de protéase sont actuellement recensés : aucun effet tératogène ou toxique à court terme n'a été décrit à ce jour chez l'enfant.

3.3 - En résumé trois solutions peuvent être considérées, mais sans qu'il y ait consensus parmi les spécialistes. Une modulation est possible en fonction du niveau de l'ARN VIH de la mère.

. Certains prescrivent deux IN, notamment quand la charge virale de la mère est faible. Les associations de nucléosides qui sont actuellement préconisées sont celles qui contiennent de l'AZT car l'AZT est la seule molécule ayant fait la preuve, à ce jour, de son aptitude à diminuer la transmission materno-foetale du VIH-1. Le deuxième IN choisi est souvent le 3TC, qui est, après l'AZT, l'IN le mieux connu lors d'administration chez la femme enceinte ; d'autres préfèrent la ddI pour éviter le risque de mutation de résistance au 3TC et préserver son utilisation ultérieure chez la mère.

. D'autres associent deux IN et un IP pour proposer d'emblée le traitement le plus puissant, de préférence après le 3ème mois de grossesse.

. L'association de 3 IN est envisageable : la combinaison AZT + ddI + 3TC est la seule pour laquelle on possède, en dehors de la grossesse, une expérience, d'ailleurs limitée.

4 - Conduite à tenir quand une grossesse survient chez une patiente déjà traitée

4.1 - Si la patiente reçoit deux IN, le traitement sera poursuivi. En fonction du résultat virologique et immunologique constaté, on peut cependant, considérer que ce traitement doit être modifié : changement d'un ou de deux IN, notamment pour introduire l'AZT s'il ne fait pas partie du traitement reçu jusqu'ici ; addition d'un IP, de préférence après le troisième mois de gestation.

4.2 - Si la patiente est déjà sous IP, il n'y a pas de consensus entre les spécialistes sur la conduite à adopter, faute de connaissances suffisantes. La surveillance de la charge virale est un élément essentiel pour orienter la conduite à tenir.

Certains considèrent que la multithérapie, ayant été jugée nécessaire pour la santé de la mère avant la grossesse, ne doit pas être modifiée si elle est correctement tolérée et suivie ; en effet, un traitement non optimal risque d'être préjudiciable à la mère et de favoriser la transmission materno-foetale. Il convient d'être particulièrement vigilant sur l'utilisation de l'indinavir dans les dernières semaines de grossesse.

D'autres spécialistes, inquiets de la toxicité potentielle des médicaments pour le fœtus, proposent plutôt de remplacer le traitement en cours par trois IN ou d'alléger le traitement en arrêtant l'IP, quitte à reprendre immédiatement l'IP si la charge virale de la mère redevenait détectable.

Ces incertitudes ne pourront être levées que par une amélioration des connaissances, d'où l'importance de la déclaration des effets indésirables et l'utilité d'une participation aux cohortes et/ou aux essais thérapeutiques.

ACCIDENTS D'EXPOSITION SEXUELLE

La prise en charge des personnes dans cette situation fera l'objet d'un rapport spécifique d'un groupe d'experts sous l'égide de la Direction Générale de la Santé (1997).

ACCIDENTS D'EXPOSITION AU SANG OU A UN AUTRE LIQUIDE BIOLOGIQUE

La prise en charge des personnes après accident d'exposition au sang a déjà été décrite dans le précédent rapport (21) et dans une note du Ministère du Travail et des Affaires Sociales². Ces documents indiquent également les critères de gravité qui dépendent principalement de la nature de l'accident et du statut du patient source. Si ce dernier est traité par les antirétroviraux, la crainte de transmission de virus résistant peut influencer la nature du traitement éventuellement administré au sujet soumis au risque.

Si l'évaluation du risque conduit à proposer un traitement prophylactique par les antirétroviraux, il est recommandé de débiter ce traitement le plus tôt possible, de préférence dans les heures qui suivent l'accident. La durée du traitement sera de quatre semaines. Une surveillance régulière clinique et biologique sera exercée pendant celui-ci et après sa terminaison.

Le choix du traitement à administrer sera fait au cas par cas, en tenant compte en première ligne des critères de gravité et du traitement reçu par le patient source, mais en faisant aussi intervenir l'acceptabilité du traitement par la personne exposée et les risques d'effets secondaires. Il est logique de considérer en priorité l'association de deux IN et d'un IP car c'est la plus puissante, en sachant toutefois qu'on ne dispose d'aucune donnée expérimentale ou clinique sur les effets d'un tel traitement dans cette indication. L'association AZT-3TC-indinavir est conseillée en raison de sa relativement bonne tolérance et des interactions médicamenteuses limitées qu'elle comporte. Une observance parfaite est nécessaire pour favoriser l'efficacité du traitement, laquelle ne peut d'ailleurs être garantie. D'autres types de multithérapies avec antiprotéases peuvent être choisies si l'on craint la transmission de virus résistants par un patient source déjà traité.

² *Note n° 666, DGS/DH/DRT du 28 octobre 1996 relative à la conduite à tenir pour la prophylaxie d'une contamination par le VIH en cas d'accidents avec exposition au sang ou un autre liquide biologique chez les professionnels de santé.*

Ailleurs, l'ensemble des arguments amène à prescrire l'association de deux IN sans antiprotéase. L'association AZT-3TC est conseillée en raison de sa bonne tolérance, mais d'autres peuvent être prescrites. L'efficacité et la tolérance des prescriptions de trois IN (AZT-3TC-ddI) ou de deux IN associés à un INN (névirapine) sont moins bien connues dans leurs effets et leur tolérance, comme on l'a indiqué dans les chapitres précédents.

Chez la femme enceinte, la discussion d'une prophylaxie doit conduire à l'évaluation au cas par cas du rapport bénéfice-risque, comme cela a déjà été indiqué précédemment (21). Bien que la tolérance des antirétroviraux pendant la grossesse soit mal connue (voir chapitre *transmission materno-foetale*), un traitement devra être prescrit à partir du moment où il sera jugé nécessaire. En fonction du risque couru ou appliquera de fait les mêmes stratégies que pour une femme non enceinte : deux IN ou deux IN associés à un IP.

BIBLIOGRAPHIE

(Liste limitée à quelques références récentes)

- 1 AUTRAN B, CARCELAIN G, LI TS et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4 T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997, 277, 112-116
- 2 BHIVA guidelines coordinating committee. British HIV association guidelines for antiviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1997,349, 1086-1092
- 3 BRUN-VEZINET F, BOUCHER CAB, LOVEDAY C et al. HIV-1 viral load phenotype and resistance in a subset of drug-naïve participants from the Delta trial. *Lancet*, 1997, 350,983-990
- 4 CAMERON DW, HEATH-CHIOZZI M, KRAVCIK S et al. Prolongation of life and prevention of AIDS complications in advanced HIV immunodeficiency with ritonavir : update. In XI international conference on Aids, Vancouver 7-12 July 1996, abstract MoB 411
- 5 CARPENTER CJ, FISCHL MA, HAMMER S.M et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the international AIDS society - USA Panel. *JAMA* 1997, 277, 1962-1968
- 6 CONDRA JH, SCHLEIF WA, BLAHY OM et al. In vivo emergence of HIV variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995, 374, 569-571
- 7 CONWAY B, MONTANER JSG, COOPER D et al. Randomized, double blind one year study of the immunologic and virologic effects of nevirapine, didanosine and zidovudine combinations among antiretroviral naïve AIDS-free patients with CD4 200-600. In Third international congress on drug therapy in HIV infection, Birmingham 3-7 november 1996, abstract OP7.1
- 8 Executive summary of SV 14604 international study (23 june 1997). A randomized multicentre, double blind phase III study of AZT + ddC, vs AZT + saquinavir, vs AZT + ddC + saquinavir, in untreated or minimally treated HIV infected patients : primary clinical endpoints results.
- 9 Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents. Sous la direction de AS. FAUCI, JG. BARTLETT, EP. GOOSBY, MD. SMITH. En cours de publication dans MMWR.
- 10 GULICK RM, MELLORS JW, HAVLIR D et al. Treatments with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med* 1997,337, 734-739

- 11 HAMMER SH, SQUIRES KE, HUGUES M.D et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N. Engl. J. Med.* 1997, 337, 725-733
- 12 HUBERT JB, MEYER L, DUSSAIXE et al. Prognostic value of early HIV-1 RNA levels on disease progression in 363 patients with a known risk of infection. In Fourth conference on retroviruses and opportunistic infections, Washington DC, January 22-26, 1997, abstract 478
- 13 HUGUES M.D, JOHNSON VA, HIRSCH MS et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4 lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. *Ann. Int. Med.* 1997, 26, 946-954
- 14 MATHEZ D, WINTER C, and LEIBOWITCH J. Triple nucleoside analogue combinations as first or second line treatment against HIV in patients with AIDS : preliminary results. In XI International conference on AIDS, Vancouver 7-12 July 1996, Abstract TuB 2115
- 15 MAYAUX MJ, DUSSAIX E, IZOPET et al for the Serogest Cohort Group. Maternal viral load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 : the French perinatal cohort studies. *J. Inf Dis.* 1997, 175, 172-175
- 16 MAYAUX MJ, TEGLAS JP, MANDELBROT L, et al. Acceptability and impact of zidovudine prevention on mother to child HIV-1 transmission in France. *J. Pediatrics* 1997, in press
- 17 MELLORS JW, MUNOZ A, GIORGI JV et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann. Int. Med.* 1997, 126, 939-954
- 18 Mesure de la charge virale dans le suivi des patients atteints par le VIH. Méthodes et indications. Rapport d'experts 1996 sous la direction de F. BRUN-VEZINET et J. DORMONT. Flammarion Médecine Sciences, Paris 1996
- 19 MUNZENBERGER N, CASSUTO JP, GASTAUT JA, SOUVILLE M, MORIN M, et MOATTI JP. L'observance au cours des essais thérapeutiques dans l'infection à VIH. *Presse Med.* 1997, 26, 358-365
- 20 O'BRIEN WA, HARTIGAN PM, DAAR ES, SIMBERKOFF MS, HAMILTON JD. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4 lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. *Ann. Int. Med.* 1997, 126, 939-945
- 21 Prise en charge des personnes atteintes par le VIH. Rapport d'experts 1996 sous la direction de J. DORMONT. Flammarion Médecine Sciences, Paris 1996
- 22 Report of the NIH Panel to define principles of therapy of HIV infection. En cours de publication dans MMWR.

- 23 SPERLING RS, SHAPIRO DE, COOMBS RW et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. N. Engl. J. Med, 1996, 335, 1621-1629
- 24 VOELKER R, Debating dual AIDS guidelines. JAMA, 1997, 278, 613-614