

SOMMAIRE

Liste des experts et des groupes de travail

Introduction	2
Critères et principes à retenir pour la prise de décision et le suivi thérapeutique	4
1 - Critères cliniques	4
2 - Critères virologiques	4
3 - Critères immunologiques	7
4 - Adhésion au traitement et observance	9
Traitement initial	13
Traitement de deuxième intention	19
Nouveaux antirétroviraux et hydroxyurée	23
Immunothérapie	26
Problèmes thérapeutiques particuliers chez des personnes recevant des antirétroviraux	30
1 - Prophylaxie des Infections opportunistes	30
2 - Prise en charge de la co-infection VIH-VHC	31
3 - Antirétroviraux et toxicomanie	33
Interactions médicamenteuses	35
Effets métaboliques des traitements par les antiprotéases	39
Primo-Infection	42
Prévention de la transmission materno-foetale / Antirétroviraux et grossesse / Procréation et VIH	44
Diagnostic de l'infection par le VIH et stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant	53
Accidents d'exposition au risque de transmission du VIH	62

Annexes	67
1 - Bilan initial et suivi biologique d'une personne séropositive pour le VIH	68
2 - Interactions médicamenteuses des antirétroviraux : tableaux récapitulatifs	73
3 - Accidents d'exposition : annexe 2 de la circulaire DGS/DH/DRT/DSS n°98/228 du 9 avril 1998 relative aux recommandations de mise en oeuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH <i>[NB : s'agissant de l'enfant, voir chapitre "traitement antirétroviral chez l'enfant"]</i>	83
4 - Extrait de l'avis du Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la vie et de la Santé et du Conseil National du Sida sur les "problèmes éthiques posés par le désir d'enfant chez les couples où l'homme est séropositif et la femme séronégative".	98
5 - Classifications pédiatriques	102
Bibliographie	104

**LISTE DES EXPERTS DES GROUPES
"MESURES DE LA CHARGE VIRALE"
ET "PRISE EN CHARGE DES PERSONNES ATTEINTES PAR LE VIH"**

Sous la présidence de Jean DORMONT

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

Remerciements

Le président du groupe d'experts remercie : Françoise BRUN-VEZINET qui a rédigé ou revu les chapitres à dominante virologique ; Bruno HOEN, qui a actualisé les stratégies antirétrovirales ; Patrick YENI, qui a révisé à chaque étape l'ensemble du rapport et établi la bibliographie ; François BOURDILLON, responsable de la mission sida de la direction des hôpitaux, qui a organisé la coordination du travail ; Agnès BUIRETTE qui a assuré le secrétariat et la mise en forme du texte.

PARTICIPANTS AUX GROUPES THEMATIQUES

Groupe "Virologie"

Sous la direction du Pr. Françoise BRUN-VEZINET - Hôpital Bichat-Claude-Bernard

Henri AGUT	<i>Hôpital de la Pitié-Salpêtrière</i>
Claude BAZIN	<i>CHU de Caen</i>
Dominique COSTAGLIOLA	<i>INSERM SC 4</i>
Jacqueline PUEL	<i>CHU de Toulouse</i>
Christine ROUZIOUX	<i>Hôpital Necker-Enfants Malades</i>
Willy ROZENBAUM	<i>Hôpital Rothschild</i>
Jean-Marie SEIGNEURIN	<i>CHU de Grenoble</i>

Groupe "Antirétroviraux"

Sous la direction du Pr. Patrick YENI - Hôpital Bichat-Claude-Bernard

Jean-Pierre ABOULKER	<i>INSERA SC 10</i>
Françoise BRUN-VEZINET	<i>Hôpital Bichat-Claude-Bernard</i>
Bruno HOEN	<i>CHU de Besançon</i>
Christine KATLAMA	<i>Hôpital de la Pitié-Salpêtrière</i>
Jean-Michel MOLINA	<i>Hôpital Saint-Louis</i>
Gilles PIALOUX	<i>Hôpital de l'Institut Pasteur</i>
François RAFFI	<i>CHU de Nantes</i>
Christine ROUZIOUX	<i>Hôpital Necker-Enfants Malades</i>
Daniel VITTECOQ	<i>Hôpital Paul Brousse et Agence du Médicament</i>

Groupe "Immunologie"

Jean-François DELFRAISSY	<i>Hôpital Bicêtre</i>
Michel KAZATCHKINE	<i>Hôpital Broussais</i>
Maxime SELIGMANN	<i>Hôpital Saint-Louis</i>

Groupe "Infections opportunistes"

Sous la direction du Pr. Philippe MORLAT - CHU de Bordeaux

Geneviève CHENE	<i>INSERM U330</i>
Dominique COSTAGLIOLA	<i>INSERM SC 4</i>
Charles MAYAUD	<i>Hôpital Tenon</i>
Dominique SALMON	<i>Hôpital Cochin</i>

Groupe "Observance"

Sous la direction du Pr. Jean-Louis VILDE - Hôpital Bichat-Claude-Bernard

Dominique BESSETTE	<i>Division Sida - Direction Générale de la Santé</i>
François BOURDILLON	<i>Mission Sida - Direction des Hôpitaux</i>
Sophie FEGUEUX	<i>Division Sida - Direction Générale de la Santé</i>
Myriam KIRSTETTER	<i>Aides</i>
Maryvonne MOLINA	<i>Act-Up</i>
Alain SOBEL	<i>Hôpital Henri Mondor</i>

Groupe "Hépatite C"

Sous la direction du Dr. Gilles PIALOUX - Hôpital de l'Institut Pasteur

Claude BAZIN	<i>CHU de Caen</i>
Jean-François DELFRAISSY	<i>Hôpital Bicêtre</i>
Pierre DELLAMONICA	<i>CHU de Nice</i>
Philippe MORLAT	<i>CHU de Bordeaux</i>
Stanislas POL	<i>Hôpital Necker-Enfants malades</i>
Jacqueline PUEL	<i>CHU de Toulouse</i>

Groupe "Interactions médicamenteuses" et "Effets indésirables métaboliques"

Sous la direction du Pr. Pierre-Marie GIRARD - Hôpital Rothschild

Claude BAZIN	<i>CHU de Caen</i>
Pascal BEUNIAN	<i>Hôpital Saint-Antoine</i>
Nathalie CHEMINOT	<i>Agence du Médicament</i>
Jean-Michel DARIOSECQ	<i>Hôpital Rothschild</i>
Roland LANDMAN	<i>Arcat-Sida</i>
Anne-Marie TABURET	<i>Hôpital Bicêtre</i>

Groupe "Primo-Infection"

Bruno HOEN	<i>CHU de Besançon</i>
Daniel SERENI	<i>Hôpital Saint-Louis</i>

Groupe "Transmission materno-foetale, antirétroviraux et grossesse, procréation et VIH"

Sous la direction du Pr. Jean-François Delfraissy - Hôpital Bicêtre

Alain BERREBI	<i>CHU de Toulouse</i>
Stéphane BLANCHE	<i>Hôpital Necker-Enfant malades</i>
André BONGAIN	<i>CHU de Nice</i>
Jean-François DELFRAISSY	<i>Hôpital Bicêtre</i>
Laurent MANDELBROT	<i>Groupe hospitalier Cochin-Port-Royal</i>
Christian ROUZIOUX	<i>Hôpital Necker-Enfants malades</i>
Alain SOBEL	<i>Hôpital Henri Mondor</i>
Jodle TRICOIRE	<i>CHU de Toulouse</i>
Jean-Louis VILDE	<i>Hôpital Bichat Claude-Bernard</i>

Groupe "Pédiatrie"

Coordonné par le Pr. Stéphane BLANCHE, le Pr Christine ROUZIOUX, Hôpital Necker-Enfants Malades et le Dr Albert FAYE, Hôpital Robert Debré

Christian COURPOTIN	<i>Hôpital Armand Trousseau</i>
Danièle DOUARD	<i>CHU de Bordeaux</i>
Ghislaine FIRTION	<i>Hôpital Port-Royal</i>
Eric LACHASSINE	<i>Hôpital Jean Verdier</i>
Gérard MICHEL	<i>CHU de Marseille</i>
Fabrice MONPOUX	<i>CHU de Nice</i>
Joëlle TRICOIRE	<i>CHU de Toulouse</i>

Groupe "Accident d'exposition au risque de transmission du VIH"

Elisabeth BOUVET	<i>Hôpital Bichat Claude-Bernard</i>
Pierre-Marie GIRARD	<i>Hôpital Rothschild</i>
Suzanne GUGLIELMI	<i>Direction Générale de Santé</i>

INTRODUCTION

Depuis les recommandations publiées en 1996 (1,2) et 1997 (3) il n'est pas apparu d'innovation majeure qui amènerait à bouleverser la thérapeutique antirétrovirale ou la prise en charge des personnes atteintes. Toutefois, l'expérience acquise en clinique, l'apparition de molécules nouvelles et les progrès de la virologie amènent à compléter ou à nuancer les recommandations précédentes. Les réflexions menées indépendamment dans différents pays aboutissent d'ailleurs à des conclusions proches (4). Les principales constatations ayant influencé le jugement des experts sont les suivantes :

1 - La nécessité d'un traitement intensif, continu et prolongé, se confirme.

En effet, il n'a pas été encore possible d'éradiquer le virus par un traitement même intensif au cours des primo-infections (5-6). De plus, les tentatives d'allègement après une trithérapie réduisant la virémie plasmatique à moins de 500 ou 50 copies par ml, n'ont pas non plus été couronnées de succès (7-8). Sans doute d'autres tentatives, dans d'autres conditions, sont-elles légitimes, mais la conclusion provisoire doit être la prudence : le traitement, une fois entrepris, doit être intensif et de durée indéfinie.

2 - Le bilan des multithérapies avec antiprotéases est nuancé.

Malgré des échecs de mécanisme non univoque, nul ne conteste les bénéfices majeurs apportés (depuis 2 à 3 ans) par les traitements associant deux inhibiteurs nucléosidiques (IN) et un inhibiteur de protéase (IP) : forte diminution de la morbidité et de la mortalité, amélioration spectaculaire de l'état clinique (9-10). Le caractère souvent incomplet et retardé de la restauration immunologique, qui paraissait inquiétant, n'a pas empêché les améliorations cliniques car l'incidence des infections opportunistes a considérablement diminué chez ceux dont la réplication virale a été convenablement contrôlée par le traitement. Enfin, on constate même des situations paradoxales et mal expliquées où il n'existe pas de détérioration immunologique malgré l'absence de contrôle de la charge virale plasmatique sous traitement (11-12).

A côté de ces aspects positifs, on doit reconnaître davantage chaque année la lourdeur de la thérapeutique et ses effets secondaires dont les plus récemment décrits sont les troubles du métabolisme des lipides et les lipodystrophies (13). L'observance incomplète entraîne, comme on l'a déjà souligné l'an passé, un risque de résistance aux IP et l'expérience confirme que cette résistance, tout au moins après un certain délai, est croisée entre toutes les molécules de cette famille (14). Ces constatations ont amené à réexaminer les stratégies thérapeutiques et les modes de prise en charge. Il n'y a pas de solution totalement satisfaisante, mais la réflexion s'est engagée sur plusieurs pistes :

- Ne pas engager trop tôt un traitement antirétroviral, lequel, de toutes façons, n'est jamais urgent (sauf vraisemblablement dans le cas de primo-infection symptomatique) ;
- Effectuer, avec la personne atteinte, un travail préparatoire d'information et de choix concerté qui lui permette d'adhérer plus correctement au traitement. Ensuite, continuer le dialogue et l'accompagnement pour favoriser l'observance ;

- Considérer les possibilités de simplification des schémas thérapeutiques en terme de nombre de comprimés, de nombre de prises et des horaires ;
- Concevoir tout traitement comme une stratégie à long terme et donc prévoir à l'avance l'attitude la plus appropriée si le résultat n'était pas satisfaisant à court ou moyen terme ;
- Etudier la possibilité de stratégies initiales de multithérapies ne comportant pas nécessairement d'IP, en fonction de la charge virale et du déficit immunitaire (avec une individualisation du choix thérapeutique de première intention) ;
- Essayer de préciser l'ordre chronologique optimal d'introduction des nucléosides dans une stratégie thérapeutique ;
- Eviter les changements thérapeutiques trop modestes (une molécule à la fois) car ils risquent, sauf cas particuliers, de se heurter, sans bénéfice stable, à une résistance rapide.

3 - Les études immuno-virologiques continuent de progresser et de faciliter l'optimisation du traitement.

3.1 - Les travaux publiés confirment (a) la valeur prédictive de la charge virale (ARN-VIH plasmatique) quant à la vitesse de progression de la maladie ; (b) la valeur prédictive de la variation de la charge virale sous traitement quant à l'efficacité à long terme de celui-ci ; (c) l'intérêt d'abaisser la charge virale au-dessous du seuil de détection des trousses virologiques. Le nombre de lymphocytes CD4/ml et leur variation sous traitement ont également une valeur prédictive, indépendante de celle de la charge virale.

3.2 - S'agissant de la mesure de la charge virale, l'augmentation de sensibilité des trousses virologiques permet maintenant de détecter 20 à 50 copies d'ARN VIH par ml de plasma. Des études récentes montrent que la durée de l'efficacité virologique est plus longue si l'on abaisse l'ARN VIH au-dessous du seuil le plus exigeant (50 copies) que si l'on choisit le seuil de 500 copies (15-16).

Faut-il recommander une stratégie aussi stricte dans tous les cas est un premier débat. Comment définir, d'autre part, l'échappement virologique, c'est-à-dire le moment où l'on va considérer que le traitement est insuffisant et qu'un changement s'impose : entre 50 et 500 copies ou au-dessus de 500 copies ? Autant de questions difficiles car les options maximalistes sont intéressantes si elles facilitent réellement un meilleur résultat à long terme, mais dangereuses si elles aboutissent à utiliser rapidement presque tous les médicaments disponibles.

3.3 - Les études de résistance génotypique et phénotypique ont aussi été l'objet de grands progrès, mais leur interprétation reste délicate. C'est pourquoi l'indication de ces études reste pour le moment limitée, comme il sera précisé au chapitre correspondant.

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

Les décisions thérapeutiques doivent être individualisées en tenant compte notamment de l'évolutivité de l'infection, des souhaits du patient et des contraintes qu'il peut accepter. Les critères de décision et de suivi sont toujours cliniques, virologiques et immunologiques. S'ils n'ont pas changé sur le fond, quelques précisions et quelques additions sont nécessaires.

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

2.1 - Charge virale

La mesure de l'ARN VIH plasmatique (charge virale) constitue un des paramètres importants avec le taux des lymphocytes CD4 dans la décision de débiter ou de changer le traitement antirétroviral. Les conditions de prélèvement, de transport et l'expression des résultats par le laboratoire ont déjà été décrites (2,3) ; le stockage des échantillons est obligatoire, 1 an à -80°C¹. Il faut cependant ajouter ce qui suit :

- Les trois tests utilisés jusqu'à maintenant, ont une limite de détection équivalente, variant de 200 à 800 copies/ml (en moyenne 500 copies/ml). Des tests de charge virale avec une limite de quantification de 20 à 80 copies/ml (en moyenne 50 copies/ml), sont ou seront bientôt disponibles. Selon les caractéristiques indiquées par les firmes, il s'agit des tests suivants :

- Ultrasensible de la firme Roche avec une limite de détection à 20 copies pour un volume de plasma de 0,5 ml (17).
- Nuclisens 2.0 de la firme Organon avec une limite de détection à 40 ou 80 copies/ml selon le volume d'échantillon : 2 ou 1 ml (18).
- Quantiplex 3.0 de la firme Chiron, dont la limite de détection est de 50 copies/ml pour un volume de plasma de 1 ml (19).

Aucun de ces tests n'est aujourd'hui (Mai 1998) enregistré auprès de l'Agence du Médicament et leur spécificité et reproductibilité sont mal connues.

¹Arrêté du 30 juillet 1997, J.O. DU 12 août 1997

quantification est de 500 copies/ml, tous les patients répondeurs avaient une charge virale indétectable 12 semaines après l'instauration du traitement. En utilisant les tests dont le seuil est de 50 copies, l'indétectabilité peut, chez certains patients, n'être observée que 5 à 6 mois après le début du traitement. Il est possible que la durée nécessaire à rendre la charge virale indétectable soit un facteur prédictif de la durée de la réponse virale.

- Il existe des divergences entre les titres d'ARN plasmatique lorsqu'un même échantillon est analysé par des troussees différentes. La divergence des résultats obtenus par deux troussees est variable d'un échantillon à l'autre, ce qui ne permet pas d'indiquer de facteur de conversion. *La recommandation antérieure (2,3) d'utiliser le même test pour l'étude séquentielle des titres d'ARN VIH plasmatique chez un même patient demeure, d'autant qu'il n'existe pas de données disponibles comparant des tests dont la limite de quantification est de 20 à 50 copies/ml.*

- Le résultat chez un même patient, peut varier sans signification particulière d'un facteur 3 ($0,5 \log_{10}$) sur deux prélèvements successifs (2, 3). La variabilité est en général plus importante dans les valeurs basses et peut dépasser un facteur 3. Pour interpréter correctement les résultats, il faut de plus s'assurer de l'observance du patient dans les 48 heures 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 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. Il avait été noté que le test Quantiplex Chiron avait les meilleures performances dans ce domaine. On observe une amélioration de la quantification des sous-types non B avec la trousse de la firme Roche (17). Aucun des tests actuels n'est capable de quantifier VIH-2 ni VIH-1 groupe O.

- Rythme des prescriptions

Chez des personnes non traitées dont la charge virale et le nombre de lymphocytes CD4 sont stables, une surveillance tous les 3 à 6 mois semble suffisante.

La décision d'instaurer un traitement basée principalement sur les résultats de la charge virale justifie en règle deux mesures à quelques semaines d'intervalle. Après initiation du traitement, une première mesure devrait être réalisée à 1 mois, afin de vérifier que la diminution initiale de la charge virale est au minimum de $1 \log_{10}$. Des mesures au 3e et 6e mois se justifient pour vérifier l'absence de détectabilité de l'ARN VIH plasmatique par les méthodes les plus sensibles, qui est l'objectif du traitement.

Une surveillance régulière ultérieure tous les 3 mois semble raisonnable, sauf situations particulières (par exemple difficulté d'observance, résultat virologique insuffisant, absence d'accroissement du nombre de lymphocytes CD4).

Les changements thérapeutiques motivés par le rebond de la charge virale ne peuvent être envisagés qu'après vérification de la charge virale sur un deuxième prélèvement.

- D'autres méthodes de mesure de la réplication virale sont disponibles mais ne sont pas, pour le moment, 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 LCR.

2.2 - Résistance

La résistance est une cause majeure de l'échec thérapeutique, même si elle n'est pas la seule (22). La sélection de variants résistants est une conséquence directe de la persistance de la réplication virale en présence de l'antirétroviral. Il a été montré que la prévention de la résistance aux antirétroviraux nécessite que l'ARN VIH plasmatique s'abaisse durablement au dessous du seuil de détection des tests les plus sensibles (20-80 copies) même si cela ne signifie pas l'arrêt de toute multiplication virale dans l'organisme (23). Toutes les situations dans lesquelles les concentrations d'antirétroviral sont insuffisantes, quelle qu'en soit la cause, vont conduire à la sélection de variants résistants. La probabilité de voir apparaître une résistance croisée entre tous les inhibiteurs de protéase et encore davantage entre tous les inhibiteurs de transcriptase inverse (TI) non nucléosidiques (INN) est très élevée ; ceci doit être pris en compte dans la stratégie de première intention puis lors des changements thérapeutiques.

La résistance est liée à des mutations sur les gènes de la TI et/ou de la protéase qui, modifiant ces enzymes, rendent les souches virales insensibles aux antirétroviraux concernés. La détection de ces mutations s'effectue par des tests génotypiques qui permettent de déterminer si les séquences génomiques sont de type sauvage, muté ou mixte (mélange de souches virales avec codon sauvage et muté). Ce sont les tests phénotypiques qui permettent de définir si les souches virales sont "sensibles" ou "résistantes". Ils mesurent les concentrations d'antirétroviraux nécessaires pour inhiber 50% et 90% de la réplication virale *in vitro* ou concentrations inhibitrices 50% et 90% (CI50/CI90). Les résultats sont exprimés en μM ou nM.

Les tests génotypiques s'effectuent à partir de l'ARN viral plasmatique : extraction puis amplification par PCR de tout ou partie du gène de la TI et/ou de la protéase. La technique de référence est l'analyse de la séquence de ces gènes. Elle est réalisée en général par des séquenceurs automatiques. La technologie des puces ou chips est en cours de développement et réalise l'hybridation de produits amplifiés sur des microsurfaces où sont fixées des sondes oligonucléotidiques (24). D'autres tests génotypiques ne donnent que des informations partielles sur un ou plusieurs codons. Ce sont les PCR différentielles utilisant des amorces correspondant aux codons mutés et sauvages comme le test LIPA ou Line Probe Assay commercialisé par la firme Murex (25). Dans son format actuel, celui-ci ne permet de détecter que des mutations associées à la résistance à l'AZT (codons 41, 70 et 215), ddI (codon 74), ddC (codon 69) et 3TC (codon 184).

Ces tests génotypiques sont déjà accessibles, mais leur intérêt pour la prise en charge des patients connaît de sérieuses limites. D'abord, l'absence de mutations peut simplement correspondre à une mauvaise observance. Ensuite, ils ne permettent pas de détecter des populations virales minoritaires (<20%) et donc l'émergence des premières souches résistantes. De plus la présence de mutations n'est pas toujours corrélée à l'augmentation de la CI50. Enfin, leur interprétation est souvent complexe, du fait du nombre croissant de mutations mises en évidence et de l'interaction possible de ces mutations entre elles. Les tests plus simples, qui se limitent à l'analyse partielle des gènes ne semblent pas promis à un grand avenir en dehors des études épidémiologiques.

Les premiers *tests phénotypiques* standardisés aux USA et en France comprenaient l'isolement du virus à partir des lymphocytes du sang circulant puis la culture de cet isolat en présence

d'une gamme de l'antirétroviral analysé. Or le virus présent dans les lymphocytes du sang périphérique, surtout chez les patients traités, peut n'être que le survivant de cycles de multiplications virales antérieurs (26). C'est au niveau du virus plasmatique, dont la demi-vie est très courte, que l'émergence de souches résistantes est détectable en premier.

L'étude du virus plasmatique nécessite la création d'un virus recombinant comprenant le gène de la TI et/ou de la protéase qui provient du virus du patient, et un clone non infectieux dont la région codante correspondante (TI et/ou protéase) a été délétée (27). Le virus recombinant peut ensuite être cultivé dans divers systèmes de cultures cellulaires en présence de l'antirétroviral. Ces tests recombinants, appelés RVA (Recombinant Virus Assay), sont en cours de standardisation.

La diminution de la sensibilité d'une souche virale se traduit par une augmentation des CI50/CI90 d'au moins 4 fois par rapport, soit à des valeurs absolues de CI50/CI90 de souches sensibles, soit à la valeur d'une souche de référence placée dans le test, soit à la valeur de la souche du patient avant traitement. Les valeurs absolues des résultats des différents tests phénotypiques ne peuvent pas être comparées entre elles du fait de la variabilité des techniques.

Si les tests phénotypiques représentent une mesure plus directe que les tests génotypiques de la résistance, ils ont aussi de nombreuses limites : ils nécessitent un personnel et un équipement importants et leur disponibilité est très restreinte. Ils sont longs à réaliser, de l'ordre de plusieurs semaines. Comme les tests génotypiques, ils semblent peu sensibles pour détecter les populations virales minoritaires. Enfin, leur interprétation est délicate compte tenu du petit nombre de données comparant leurs résultats avec l'évolution de la charge virale.

Les recommandations d'utilisation des tests de résistance sont restreintes à quelques indications épidémiologiques. La résistance primaire aux inhibiteurs de transcriptase inverse et de protéase doit faire l'objet d'une surveillance. Cette surveillance sentinelle sera réalisée au mieux au cours des primo-infections en soulignant qu'elle ne doit pas retarder l'instauration du traitement. Faite à distance de la primo-infection, elle sous-estimerait sans doute le phénomène en raison de la faible sensibilité des tests actuels à détecter les populations virales minoritaires. Les femmes enceintes, avant instauration du traitement prophylactique de la transmission mère-enfant, peuvent aussi constituer un groupe sentinelle. Les tests de résistance phénotypiques et/ou génotypiques ne seront recommandés comme guide à la stratégie thérapeutique individuelle que s'ils démontrent leur utilité dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

3 - Critères immunologiques

Le nombre des lymphocytes CD4 reflète l'importance de la destruction du système immunitaire par le VIH. L'objectif du traitement de la maladie VIH est de prévenir la diminution de leur nombre quand celui-ci n'est pas abaissé, ou de restaurer leur nombre et leurs fonctions chez les patients ayant un déficit immunitaire constitué.

L'augmentation sous trithérapie avec IP du nombre de lymphocytes CD4 survient plus tardivement que la chute de la charge virale. Elle 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 est élevée, le nombre de lymphocytes CD4 étant mieux corrélé au risque d'évolution clinique que la valeur de la charge virale.

La surveillance du nombre de lymphocytes CD4 est essentielle pour commencer, s'il y a lieu,

la prophylaxie des infections opportunistes. La persistance sous traitement antiviral prolongé d'un nombre de lymphocytes CD4 nettement supérieur aux seuils de risque de survenue des infections opportunistes pose la question de la poursuite ou non de la prophylaxie de ces infections, qui sera discutée dans le chapitre correspondant.

Chez certains patients recevant une multithérapie incluant un IP, on peut observer des dissociations importantes entre l'évolution de la charge virale et celle du nombre de lymphocytes CD4 (28). La décision thérapeutique est alors difficile. Lorsque le nombre de lymphocytes CD4 s'élève franchement et durablement mais sans diminution importante de la charge virale, on peut envisager, sous surveillance étroite, de poursuivre le même traitement quelque temps, plutôt que de proposer trop rapidement au patient un changement thérapeutique.

A l'inverse, on a décrit aussi des situations où le nombre de lymphocytes CD4 ne s'élève pas ou peu en dépit d'une réduction importante de la charge virale plasmatique (y compris au dessous des seuils de détection). Des essais thérapeutiques par l'IL-2 sont en cours dans cette indication (voir chapitre Immunothérapie)

Le nombre des lymphocytes CD4 est mesuré en cytométrie de flux après marquage des cellules en sang total à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-CD4 couplés à la fluorescéine. Le résultat est souvent exprimé en pourcentage de lymphocytes CD4 au sein des lymphocytes totaux et en nombre absolu. Des variations du nombre absolu des lymphocytes CD4 à plusieurs déterminations rapprochées sont fréquentes lorsque ce nombre est calculé indirectement, en appliquant une règle de trois à partir du chiffre des lymphocytes totaux établi par la numération formule sanguine et le pourcentage de cellules CD4 établi en cytométrie. Ainsi, les modifications du nombre absolu des lymphocytes CD4 doivent-elles toujours être interprétées en fonction de la présence ou non d'un changement parallèle du pourcentage des cellules CD4 rendu par la cytofluorométrie. Des appareillages récents permettent maintenant la lecture directe du nombre des lymphocytes CD4. Il n'y a pas d'utilité clinique, à l'heure actuelle, à la mesure du nombre des lymphocytes CD8 circulants. Une hyperlymphocytose CD8 est fréquente dans les premières semaines qui suivent l'instauration d'une trithérapie. Ceci explique que le nombre absolu des lymphocytes CD4 n'augmente pas toujours parallèlement au pourcentage de lymphocytes CD4 parmi les lymphocytes totaux.

De nombreuses explorations immunologiques ont été réalisées depuis quelques années chez des malades traités, notamment l'étude des sous-populations de lymphocytes CD4 (naïves et mémoire), l'étude des proliférations cellulaires en présence d'antigènes de rappel, et l'analyse du répertoire T. Dans l'état actuel des connaissances, ces analyses ne sont pas recommandées pour le suivi habituel des patients car elles sont techniquement délicates et exigent, pour certaines d'entre elles, d'utiliser des cellules fraîches. Elles ont toutefois permis de mieux comprendre la séquence des événements et sont essentielles dans les recherches étudiant la cinétique et la nature de la restauration immunologique sous traitements antirétroviraux.

L'administration d'une trithérapie antirétrovirale efficace au plan virologique est associée, lorsqu'elle est suivie d'une augmentation du nombre de lymphocytes CD4 à une restauration progressive, mais lente, des fonctions lymphocytaires. La reconstitution immunologique se fait en deux phases : une première phase de "redistribution" cellulaire durant laquelle on observe une augmentation du nombre de lymphocytes CD4 mémoire et une deuxième phase plus tardive d'augmentation lente des cellules CD4 naïves. Une diminution des signes d'hyperactivation des lymphocytes CD4 et CD8 et des lymphocytes B est observée assez

précocement après l'instauration d'une trithérapie. La restauration (souvent partielle) de la réponse proliférative des lymphocytes à certains antigènes de rappel est tardive, après plusieurs mois, et corrélée à la fois à la réponse virologique et à l'augmentation des lymphocytes CD4. La restauration de la réponse proliférative aux antigènes du VIH ne semble pour l'instant être obtenue que dans le cas du traitement des sujets en primo-infection. Une restauration partielle de la capacité des lymphocytes CD8 à produire des chimiokines est observée assez précocement mais aucune amélioration significative de la production d'IL-2 n'est constatée avant plusieurs mois de traitement. Enfin, les anomalies des répertoires des lymphocytes CD4 et surtout CD8, fréquemment observées, peuvent être améliorées par le traitement.

La reconstitution immunitaire dans l'année suivant l'instauration d'une trithérapie n'est donc que partielle, d'où l'intérêt d'études associant une immunothérapie (IL-2) aux traitements antirétroviraux (voir chapitre Immunothérapie).

4 - Adhésion au traitement et observance

Les nouvelles stratégies thérapeutiques et l'évolution de la maladie vers la chronicité, ont considérablement modifié la relation du patient à sa maladie et à son traitement, tout en amenant le soignant à redéfinir son rôle et ses niveaux d'intervention. De plus, la régularité de la prise des produits avec respect des horaires, l'absence d'interruption du traitement, et ceci pendant une durée prolongée voire indéfinie conditionnent l'efficacité du traitement (29). C'est dire l'importance de l'adhésion du malade à son traitement.

Dans le cadre de l'infection par le VIH, la complexité des traitements rend l'observance particulièrement difficile notamment chez des patients jusqu'alors asymptomatiques : grand nombre de comprimés, contraintes diététiques, symptômes d'intolérance, interactions médicamenteuses, traitement à vie (30).

4-1 - Les facteurs de l'observance

On sait que l'observance des prescriptions médicales est en général médiocre. Globalement le respect des prescriptions est inférieur à 50 % en France et varie de 33 % à 78 % selon les pathologies et les traitements (31). L'observance est en général moins bonne pour les traitements préventifs que pour les traitements curatifs, pour les pathologies chroniques que pour les pathologies aiguës, pour les traitements de longue durée et chez les patients asymptomatiques (par rapport aux patients symptomatiques) (32). La nature de la maladie influe également sur les facteurs de l'observance (33).

Dans l'infection par le VIH, de multiples paramètres peuvent influencer, de manière bénéfique ou péjorative, l'observance du patient à son traitement (34,35) :

- ceux qui sont liés à la nature du schéma thérapeutique : effets secondaires et/ou toxiques, nombre de médicaments, rythme des prises, interactions avec le mode de vie, durée ;
- des facteurs environnementaux : entourage familial et relationnel du patient, situation sociale, couverture sociale, information et capacité à avoir recours aux dispositifs de prise en

charge, facilité d'accès au système de soins et aux médicaments ;

- la perception de bienfaits pour la santé : avantages et risques perçus, liés en partie à l'ancienneté de l'infection par le VIH chez le patient, aux opinions parfois contradictoires de la société (médecins, médias, pairs) sur les traitements ;

- des facteurs personnels propres au patient, avec ses caractéristiques psychologiques et ses propres représentations de la santé, de la maladie et du traitement, sa capacité ou ses difficultés à construire un projet de vie prenant en compte l'existence de l'infection.

L'interaction médecin - patient devra prendre en compte l'ensemble de ces paramètres le plus précocement possible pour aboutir à la réalisation d'un véritable contrat d'accord mutuel soignant - soigné, portant sur un projet thérapeutique.

Rôle des professionnels de santé dans leur ensemble.

La bonne réalisation de chaque étape, du diagnostic jusqu'au traitement, justifie que tous les efforts soient faits pour améliorer l'accès au système de soins et la qualité du contact entre prescripteur et patient. Une stratégie d'éducation thérapeutique du patient va aider celui-ci à acquérir et à maintenir des compétences lui permettant une gestion optimale de sa vie avec la maladie.

L'équipe soignante comprend, outre le médecin hospitalier et le médecin de ville, le pharmacien (hospitalier et d'officine) et le personnel non médical du lieu de soin (infirmières, aides-soignantes, psychologue...). A toutes les étapes elle accompagne le patient dans son traitement. Le soignant assure plusieurs rôles : technique (diagnostiquer, traiter), éducatif (faciliter l'apprentissage) et d'accompagnement du vécu du patient (comprendre), en lui permettant de devenir un acteur de santé, responsable de la maîtrise effective de son traitement (36), tout en lui facilitant une gestion optimale de sa vie avec son traitement.

4.2 - Organisation du traitement et du suivi

On peut distinguer trois étapes dans l'organisation du traitement.

a) Préparation à la mise sous traitement

Toute proposition thérapeutique suppose au préalable une bonne connaissance par le patient de l'infection par le VIH et des objectifs du traitement. Cette éducation doit commencer tôt, en amont de la décision thérapeutique afin que l'adhésion au traitement devienne une démarche volontaire (37). Le médecin doit être suffisamment disponible pour fournir les explications au patient et l'informer des connaissances les plus récentes. Ces explications devraient être aussi approfondies que celles délivrées lors des essais thérapeutiques.

La phase explicative doit être adaptée à chaque patient. Elle nécessite parfois l'aide de

documents, de brochures d'information en différentes langues voire de réunions d'information et même de groupes de parole qui peuvent être organisés par des associations de soutien au malade. Plusieurs consultations sont parfois nécessaires avant d'envisager la première prescription. Sauf cas particuliers, il n'y a jamais urgence à débiter un traitement antirétroviral.

b) Première prescription

Lorsque la décision de traiter est prise, il convient de décider avec le patient du moment opportun de la première prescription. Le choix de la combinaison thérapeutique est déterminé avec le patient en tenant compte de sa personnalité, de son histoire personnelle, de ses représentations sociales, de ses besoins et de son activité professionnelle. Le médecin doit dispenser une information claire sur les différents médicaments, leur combinaison, leurs effets secondaires éventuels et les modalités de leur prise quotidienne. Cette étape permet d'établir la stratégie sur le long terme et d'expliquer les modifications possibles en cas de problèmes. Ces problèmes peuvent concerner la tolérance, l'échappement virologique, immunologique ou clinique, les difficultés de prises de médicaments, la mise à disposition de nouveaux médicaments plus efficaces ou plus adaptés. Cette étape représente un moment fondamental qui permet au patient d'investir son traitement, de se l'approprier dans sa vie quotidienne. Des petits moyens adaptés à chaque situation pourront être utilisés. Le choix des médicaments et l'horaire des prises seront adaptés, les moyens mnémotechniques (signal sonore, pilulier, association aux gestes habituels ou rituels) seront suggérés. Un document écrit pourra être établi avec le patient.

C'est à cette phase qu'intervient le pharmacien, hospitalier ou d'officine, conseiller de façon concrète les prises de médicaments et assurant la liaison avec les médecins, hospitaliers et libéraux.

c) Suivi

L'adhésion au traitement a été réalisée. L'observance au long cours nécessite un soutien sans cesse renouvelé à chaque consultation. Il faut aménager pour le patient un espace de parole qui l'aide à exprimer ses difficultés, y compris à oser dire qu'il ne suit pas le traitement prescrit. Les effets secondaires ou les difficultés de prise de médicaments exprimés par le patient doivent être pris en compte et faire l'objet d'un traitement symptomatique voire d'un changement de médicaments ou de stratégie. Le patient devra être associé à l'interprétation des résultats cliniques et biologiques en particulier les examens très largement investis de sens que sont la mesure de l'ARN VIH plasmatique et du nombre de lymphocytes CD4. Le rythme des consultations et des contrôles biologiques, seront déterminés en fonction de paramètres cliniques et biologiques, des stratégies thérapeutiques et des conditions propres à la relation médecin/malade au cours du suivi.

De nombreuses expériences sont en cours pour assurer une meilleure observance (programmes d'auto-éducation, groupes de soutien, distribution assistée,...). Il faut souligner le rôle des équipes hospitalières, des associations et de l'entourage. Des pratiques diverses ont lieu dans les services hospitaliers qui méritent d'être développées :

intégration de la problématique de l'adhésion au traitement au sein des comités antiviraux, meilleure prise en compte de la dimension sociale, soutien par les psychologues.

Le pharmacien (d'officine ou hospitalier) a un rôle de conseil et d'encouragement essentiel. Il voit le patient chaque mois, sinon plus. Il veille également aux éventuelles interactions médicamenteuses et rappelle aussi les conditions de prise des médicaments, en particulier la posologie, les horaires et moments des prises par rapport aux repas.

L'accompagnement par les associations sous la forme de soutien individuel ou des groupes de parole est également très utile (38). Enfin, le lien avec l'entourage familial et les proches est important car il intervient souvent dans le désir de se soigner, élément déterminant pour le suivi.

Les situations de grande précarité, plus fréquentes aujourd'hui chez les patients infectés par le VIH, sont des obstacles considérables à une observance correcte. La hiérarchie des urgences fait que l'attention requise pour la prise de médicaments n'est plus au premier plan. Les travailleurs sociaux et les associations de soutien ont ici un rôle majeur pour trouver une solution.

Vis à vis des toxicomanes intraveineux, il ne doit pas y avoir d'a priori. Les traitements de substitution sont parfois utiles pour réguler les prises de médicaments.

Ainsi, l'adhésion du patient au traitement, dont découle son observance, dépend d'un ensemble d'interventions et d'un réseau d'acteurs au centre desquels se situent le patient et l'équipe de soins et la relation que le patient entretient avec cette équipe. Librement consenti, le soutien est proposé et ne peut être conçu comme un parcours obligé qui pourrait conduire à des réactions de fuite. En pathologie VIH, l'observance a des implications éthiques (39), médicales et de santé publique. Les conditions qui amènent à permettre l'observance ne peuvent être considérées comme "allant de soi". Elles procèdent d'une élaboration de stratégies réfléchies, dirigées vers le patient et son équipe de soins et appellent à un développement des recherches en sciences sociales concernant ce domaine.

TRAITEMENT INITIAL

1 - Quand débiter un traitement antirétroviral ?

Les propositions suivantes n'ont pas été modifiées sensiblement par rapport aux précédentes recommandations qui restent valables (3) :

1.1 - Le traitement est recommandé chez toutes les personnes symptomatiques et chez la plupart des personnes dont le taux de lymphocytes CD4 est $< 500/\text{mm}^3$. On peut envisager 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), sous réserve d'une surveillance trimestrielle.

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 lymphocytes CD4/ mm^3 et une charge virale plasmatique inférieure à 10 000 copies d'ARN-VIH/ml, sous réserve d'une surveillance tous les 3 ou 6 mois. Les données récentes sur les effets secondaires à long terme (13) et les difficultés d'observance incitent à la prudence dans cette situation.

L'introduction d'un traitement antirétroviral est rarement une urgence. Il faut toujours laisser du temps à la discussion avec le patient, ce qui permet d'individualiser le traitement en tenant compte d'autres paramètres que la charge virale et les lymphocytes, et notamment du mode de vie du patient.

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 niveau le plus bas possible (afin de la rendre "indétectable" en utilisant les tests de mesure les plus sensibles) le plus longtemps possible. 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 effectué de façon à permettre 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

éprouvée en cas d'échappement virologique avec résistance à ce type d'inhibiteur.

2.1 - Stratégie recommandée en priorité (tableau 1)

La stratégie qui répond le mieux aux objectifs définis ci-dessous consiste (Tableau 1) à associer deux inhibiteurs nucléosidiques (IN) de la transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase (IP) du type indinavir, ritonavir ou nelfinavir. Une trithérapie avec indinavir permet dans certains essais thérapeutiques de maintenir la charge virale en dessous de 500 copies/ml au-delà de 2 ans chez environ 80 % des patients observants (40). Toutefois, ce pourcentage tombe à 65 % si la limite de détection est fixée à 50 copies/ml. Les associations d4T/3TC et d4T/ddI ont une action antivirale aussi puissante qu'AZT/3TC en association avec l'indinavir chez les patients naïfs de traitement antérieur (41,42). Le nelfinavir à la dose de 750 mg 3 fois par jour, en association avec AZT/3TC, d4T/3TC ou d4T/ddI semble exercer un effet du même ordre que celui attendu avec l'association AZT/3TC/indinavir chez des patients naïfs pour ces différents médicaments (43,44,41).

Dans le cadre d'une trithérapie chez des patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur, la nouvelle formulation de saquinavir (EOF pour enhanced oral formulation ou SGC pour soft-gel capsule, ne disposant pas encore de l'AMM en mai 1998) semble exercer, à 1200 mg 3 fois par jour, une activité antivirale initiale aussi puissante que celle de l'indinavir (45), plus puissante que celle de l'ancienne formulation de saquinavir (46). Ces résultats doivent être tempérés par le fait qu'ils sont issus d'une seule étude et que le nombre de gélules à absorber reste important.

Il faut rappeler que certaines associations d'inhibiteurs nucléosidiques sont à éviter dans le cadre d'une trithérapie. Il s'agit des associations suivantes : AZT + d4T (antagonisme in vitro et in vivo (47,48), ddI + ddC (crainte de toxicité neurologique) et ddI + 3TC ainsi que d4T + ddC (peu étudiées).

Bien qu'il y ait peu de comparaisons directes entre antiprotéases, les données actuelles suggèrent donc que les différentes trithérapies associant d4T ou AZT avec ddI ou 3TC et indinavir ou ritonavir ou nelfinavir ou saquinavir-sgc, ont probablement le même niveau d'activité initiale chez des patients naïfs. L'effet antiviral attendu n'est donc pas un critère de choix essentiel entre ces différentes trithérapies.

Pour efficaces qu'elles soient, ces trithérapies ont cependant plusieurs inconvénients :

- à court terme, leurs effets indésirables empêchent la poursuite du traitement dans un pourcentage non négligeable de cas.
- les effets indésirables à long terme ne sont pas tous connus et certains sont préoccupants : lipodystrophies, perte de poids, hyperlipidémie avec hypertriglycéridémie, résistance à l'insuline, (13). Les conséquences, en particulier vasculaires, de ces anomalies métaboliques restent inconnues.
- le nombre de prises médicamenteuses et le nombre d'unités de prises médicamenteuses sont un frein à l'observance thérapeutique, particulièrement au long cours. A cet égard, le Combivir R qui associe dans un même comprimé AZT et 3TC permet de diminuer de moitié le nombre d'unités de prises (1 comprimé matin et soir). Par ailleurs, les études, comparant efficacité et toxicité de 2 versus 3 prises quotidiennes de nelfinavir (1250 mg x 2) (43). permettent d'espérer qu'il sera possible d'administrer ce médicament en 2 prises quotidiennes. Des études sont en cours dans la même perspective pour confirmer les données initiales observées avec l'indinavir. De même l'administration de la ddI en

prise unique est en cours d'évaluation (49). Il convient toutefois de noter que les données disponibles sont encore insuffisantes, en particulier en ce qui concerne l'indinavir, et qu'aucune AMM n'a encore validé de tels schémas posologiques.

- les trithérapies peuvent se révéler insuffisantes chez des sujets à un stade évolué ou à charge virale très élevée. Des associations quadruples d'antirétroviraux ont été utilisées dans ce cas, souvent pour des durées limitées. Leur évaluation, encore incomplète, doit se poursuivre dans des essais cliniques.

2.2 - Autres associations triples

Les inconvénients de ces trithérapies ont conduit à évaluer l'efficacité d'autres multithérapies puissantes : 2 nucléosides + 1 inhibiteur non nucléosidique (2 IN + 1 INN), ou 3 IN (en tirant notamment parti de la puissance en première intention de nucléosides comme l'abacavir). Ces options, qui ont pour objectif d'épargner les IP, ne peuvent encore être recommandés, car leur efficacité à moyen et à long terme, est insuffisamment évaluée par rapport à l'option la plus classique (2 IN + 1 IP). L'inclusion des patients dans des essais cliniques est souhaitable pour obtenir une surveillance et une évaluation dans les meilleures conditions possibles. Ces associations ne sont cependant pas à exclure chez les personnes refusant les IP ou ne les tolérant pas, en particulier si la charge virale n'est pas très élevée.

S'agissant des inhibiteurs non nucléosidiques de la RT, 3 médicaments ont été étudiés en association triple chacun avec deux IN, la névirapine, l'efavirenz et la delavirdine. L'association AZT/ddI/névirapine a été étudiée chez des sujets naïfs (20). Elle s'avère efficace tant en termes virologiques que de progression clinique. Cependant, le nombre de sujets évalués et le recul restent faibles. Les effets indésirables attribuables à la névirapine sont fréquents et nécessitent l'arrêt du traitement dans environ 10 % des cas. Certains sont graves, notamment toxidermies et syndrome de Lyell. Ce risque peut être diminué en commençant le traitement à demi-dose (200 mg/j) pendant les deux premières semaines. L'efficacité virologique de l'association AZT/3TC/efavirenz semble également intéressante mais le recul est encore plus limité (50). Il existe aussi un risque de toxidermie, plus faible semble-t-il qu'avec la névirapine, auquel s'ajoute le risque de sensations ébrieuses en début de traitement. Des résultats virologiques du même ordre ont été obtenus avec l'association AZT/3TC/delavirdine chez des patients naïfs d'AZT (51). La delavirdine, elle aussi, peut provoquer des rashes.

S'agissant des trithérapies d'IN, peu de résultats sont disponibles. La trithérapie par AZT/3TC/abacavir (52) n'a pas été étudiée d'emblée, mais en 2 temps, avec initialement 4 semaines d'abacavir, puis AZT/3TC/abacavir dès S4 si la réponse est insuffisante, puis dans tous les cas à S24. A S48, soit après au moins 24 semaines de trithérapie, 60 % des sujets ont moins de 400 copies et 40 % ont moins de 50 copies/ml. L'abacavir entraîne environ 5% d'effets indésirables, notamment des toxidermies et des syndromes d'hypersensibilité. Après interruption de ce médicament pour de tels phénomènes, aucune réintroduction ne doit être tentée car des accidents graves, voire mortels ont été décrits. Deux autres trithérapies d'IN ont également été étudiées : AZT + 3TC + ddI et d4T + ddI + 3TC, mais sur un petit nombre de patients, ce qui ne permet pas de tirer de conclusions assurées.

Des évaluations d'associations triples de type 1 IN + 1 INN + 1 IP ont débuté. Ici également, les résultats actuellement disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions. Il ne paraît pas possible de recommander actuellement leur utilisation en dehors d'essais cliniques en raison des risques de résistance simultanée à plusieurs classes thérapeutiques encourus si la suppression de la réplication virale est insuffisante.

2.3 - Associations ne comportant pas initialement d'inhibiteur nucléosidique

L'association de 2 antiprotéases en première intention a été envisagée. Ce type d'associations vise à épargner les inhibiteurs de la transcriptase inverse. Peu d'essais cliniques les ont évaluées avec suffisamment de recul (53) pour qu'on puisse les recommander. En l'état actuel des connaissances, il ne semble pas raisonnable de débiter un traitement antirétroviral ne comportant que des IP, sans IN.

De même, les associations de type 1 INN + 1 IP sans IN n'ont pas été assez évaluées (54) pour qu'on puisse actuellement les recommander.

2.4 - Association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les associations de deux IN ne sont généralement pas 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 inférieure à ce que l'on obtient avec les multithérapies décrites ci-dessus. On peut cependant être amené à utiliser cette stratégie lorsque les conditions d'observance du traitement ne sont pas réunies et qu'on estime cependant qu'il serait imprudent de retarder le traitement, ou lorsqu'il y a intolérance aux médicaments ou refus des solutions précédentes.

Pour certains, cette solution est également à considérer chez des patients ayant une charge virale faible et des lymphocytes CD4 élevés, à condition que l'ARN VIH diminue rapidement au dessous du seuil de détectabilité et s'y maintienne. Il n'est cependant pas démontré que cette stratégie thérapeutique soit bénéfique à long terme pour le patient.

Dans ce type de situation on peut tenir compte des faits suivants :

- Si une association comportant du 3TC est utilisée 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. Il est donc préférable en première intention de ne pas prescrire les associations contenant du 3TC pour éviter de diminuer l'efficacité ultérieure de cet IN, voire d'autres IN. Cependant, il n'existe pas actuellement d'argument clinique formel pour conforter cette attitude.
- Dans un essai, l'association ddI + d4T est apparue supérieure à l'association AZT + 3TC en terme de pourcentage de patients ayant une charge virale plasmatique indetectable (55). Cependant, la durée de l'étude n'était que de 6 mois et le seuil de détection de la mesure de la charge virale était à 500 copies d'ARN-VIH/ml.
- La d4T semble moins efficace chez les sujets pré-exposés à l'AZT. Le mécanisme de cet effet serait lié, selon une étude préliminaire (56) à une phosphorylation insuffisante de la d4T (ainsi que du 3TC) chez les personnes pré-exposées à l'AZT.

Cette série de faits conduit à recommander, si on veut tirer le meilleur parti des molécules disponibles, d'utiliser en première intention (lorsqu'on choisit un traitement par deux IN) plutôt la ddI que le 3TC et plutôt la d4T que l'AZT. **Il n'est pas démontré que les observations précédentes, faites dans le cadre de bithérapies nucléosidiques exclusives, puissent être extrapolées aux multithérapies associant les bithérapies nucléosidiques à d'autres médicaments, en particulier une antiprotéase.**

Rythme de prescription et de renouvellement des antirétroviraux

- (a) L'ordonnance doit être rédigée de façon claire, détaillée, fournissant au patient tous les renseignements nécessaires (posologie, horaire et conditions de prise).
- (b) Les médicaments antirétroviraux sont des médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle. Toute ordonnance hospitalière a la valeur d'une PIH et offre la possibilité d'ordonnance(s) ou de renouvellement par un médecin non hospitalier (médecin de ville) au cours des douze mois suivants.
- (c) La durée de prescription (1 à 6 mois) des antirétroviraux est choisie par le médecin en tenant compte de l'état clinique et biologique du patient, des médicaments prescrits et du rythme prévu pour le suivi médical.
- (d) La dispensation par le pharmacien est de 1 mois, ce qui expose quelquefois à des ruptures de traitement et à l'inobservance. Il serait donc souhaitable d'assouplir les conditions de délivrance pour certains patients *en permettant la dispensation tous les deux mois*.
- (e) Quel que soit le rythme de prescription des antirétroviraux, la surveillance biologique des effets indésirables doit être régulière, adaptée aux médicaments prescrits et tenir compte des pathologies associées.

Tableau 1

ANTIRETROVIRAUX
STRATEGIES THERAPEUTIQUES INITIALES

1°) Stratégie recommandée en priorité : association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'un inhibiteur de protéase.

<u>Association de deux inhibiteurs nucléosidiques</u>		<u>Inhibiteurs de protéases</u>	
AZT + ddI AZT + ddC AZT + 3TC d4T + ddI d4T + 3TC	l'une des 5	Indinavir Nelfinavir Ritonavir	l'un des 3

2°) Trithérapies moins bien évaluées ou moins puissantes

2.1 - Trithérapies avec IP

- 2IN + saquinavir-sgc*, en cours d'évaluation, probablement équivalente aux associations recommandées en (1)

- 2IN + saquinavir formulation classique, moins puissante virologiquement que l'association recommandée en (1)

2.2 - Trithérapies avec 2 IN et 1 INN

Les associations avec névirapine ou delavirdine paraissent un peu moins puissantes que les associations recommandées en (1). Les associations avec efavirenz sont en cours d'évaluation.

2.3 - Trithérapies nucléosidiques

On dispose d'une expérience limitée avec l'association AZT+3TC+ddI. L'association AZT+3TC+abacavir est en cours d'évaluation.

3°) Deux inhibiteurs nucléosidiques

Cette option est à réserver aux cas de mauvaise observance prévisible à un traitement plus lourd et aux cas d'intolérance avérée aux antiprotéases. Certains la proposent chez des personnes ayant une charge virale faible et un chiffre de lymphocytes CD4 peu ou pas diminué. Dans ce cas, il paraît préférable de recourir à l'association d4T + ddI.

* Soft gel capsule, nouvelle formulation

TRAITEMENT DE DEUXIEME INTENTION

Lorsque, sous traitement antirétroviral, la charge virale plasmatique est inférieure à 500 copies d'ARN-VIH/ml (et a fortiori inférieure à 50 copies/ml) et en l'absence de déficit immunitaire notable, il n'est pas démontré qu'il faille changer ou renforcer le traitement en cours, fut-il "réputé" sous-optimal au regard des critères actuels, pourvu que la situation soit stable.

A l'inverse, il est déconseillé de tenter d'alléger une trithérapie efficace (que ce soit en supprimant l'IP ou un IN). En effet, deux essais cliniques (7-8) ont montré que même si on est parvenu à rendre la charge virale inférieure à 500 (et même à 50) copies/ml par un traitement initial associant 2 IN + 1 IP, l'allègement secondaire (après 3 mois ou après 6 mois) se traduit par des rechutes virologiques plus fréquentes.

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 maintenue

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 d'apprécier la tendance évolutive de la charge virale, ce qui peut demander une surveillance rapprochée. Il est possible de temporiser, si les lymphocytes CD4 sont stables, tant que l'ARN VIH n'atteint pas au moins 5 000 à 10 000 copies afin d'éviter l'usure prématurée d'un trop grand nombre de médicaments. Néanmoins, ces situations correspondent probablement dans la plupart des cas à l'installation progressive de résistances, et on a sans doute intérêt, après avoir évalué les éventuels obstacles à l'observance, à tenter le changement thérapeutique tant que la charge virale est encore faible, pour donner toutes ses chances au traitement de remplacement.

1.3 - Echec virologique initial

En prescrivant deux IN associés à un IP, on peut espérer que l'ARN VIH chute d'au moins 1 log10 en un mois, devienne inférieure à 500 copies/ml, voire à 50 copies en trois à six mois et s'y maintienne de façon prolongée. On constate parfois une réponse très incomplète ou une chute de l'ARN VIH 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 de signes 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 psychosocial 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.

A l'opposé, notamment chez les personnes ayant initialement une charge virale élevée (entre 5 et 6 log), 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 peut être justifié d'attendre, sous surveillance stricte, surtout si le taux de lymphocytes CD4 a augmenté ou reste stable, car de telles situations peuvent se prolonger sans détérioration et on n'est pas certain de pouvoir proposer une meilleure alternative.

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. Dans les 6 premiers mois de traitement, des infections opportunistes peuvent survenir au-dessus du seuil habituel de lymphocytes CD4 qui permet leur apparition, ce qui constitue une des raisons de maintenir les traitements prophylactiques quand ils ont été débutés.

Mais il existe parfois sous traitement antirétroviral optimal des évolutions discordantes qui posent des problèmes thérapeutiques difficiles. Ainsi la restauration immunitaire peut être minime malgré un ARN VIH inférieur à 500 copies/ml. L'usage de l'IL-2 pour aider à une meilleure restauration en présence des antirétroviraux est l'objet d'essais cliniques.

Dans la situation inverse où un traitement puissant permet d'obtenir une élévation importante du nombre de lymphocytes CD4 malgré un mauvais contrôle de la charge virale (57), la conduite à tenir est moins claire. Il a été récemment montré que l'interruption d'un tel traitement apparemment inefficace sur le plan virologique était suivie d'un déclin des lymphocytes CD4 (11). En l'absence de traitement plus efficace disponible, il est recommandé de maintenir le traitement en cours s'il est bien supporté, en attendant de pouvoir proposer un changement plus radical utilisant les nouvelles molécules à venir. L'objectif est d'éviter des ajouts ou des modifications séquentielles d'une seule molécule, source de sélection de résistance. On ne sait cependant pas si l'effet du traitement sur le nombre de lymphocytes CD4 traduit une réelle restauration immunitaire fonctionnelle, lorsque l'effet antiviral est médiocre

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 (tableau 2)

L'attitude recommandée est de proposer un traitement triple comportant au moins un et si possible deux IN nouveaux et un IP.

2.3 - Personnes en échec de traitement triple

Si le traitement associe deux IN et un INN de la transcriptase inverse, il convient de changer (tableau 2) les deux IN et de substituer un IP à l'INN (le changement d'INN n'est pas recommandé car la fréquence des résistances croisées est probablement très élevée).

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. Plusieurs études portant sur un petit nombre de patients ont montré que le deuxième traitement avec antiprotéase est moins efficace que ce qu'on observe habituellement en première intention. Une stratégie visant à surmonter une résistance partielle peut se guider sur les faits suivants :

- Ritonavir et indinavir entraînent une forte résistance croisée mutuelle. Il est donc inutile de remplacer l'un par l'autre.
- L'association saquinavir-ritonavir (58-59) peut être efficace en seconde intention au moins à moyen terme. Les autres associations d'antiprotéases dans les stratégies de seconde intention sont encore peu évaluées. L'association saquinavir-sgc - nelfinavir pourrait être également intéressante (60).
- L'Indinavir ou le ritonavir peuvent fonctionner en seconde intention chez certains patients en situation d'échec virologique sous saquinavir.
- La place du nelfinavir est encore mal connue, mais beaucoup d'échecs sont décrits en seconde intention (61).

Il ne faut pas oublier qu'une stratégie de seconde intention ne doit pas se limiter à changer un IP si le traitement initial comportait une telle molécule, mais doit au contraire, s'efforcer d'apporter 3 molécules nouvelles. Ainsi, l'attitude recommandée est de changer les deux IN et l'IP. En cas d'échec, malgré le changement, des traitements plus complexes sont parfois proposés, associant, en particulier IN, IP et INN.

Les tests de résistance phénotypique ou génotypique ne sont pas actuellement recommandés comme guide de la stratégie thérapeutique individuelle. Il est essentiel de développer des protocoles de recherche évaluant l'intérêt clinique de ces tests.

Dans les situations difficiles, il est nécessaire de revoir en détail tous les traitements reçus antérieurement, car certaines personnes peuvent avoir abandonné après un usage bref certains IN et y demeurer sensibles. En tout état de cause, si on veut tirer le meilleur parti de l'introduction d'une nouvelle molécule, il faut à tout prix renoncer à ajouter à un traitement un seul médicament nouveau. En l'absence de solution satisfaisante, si l'état général reste correct, si la tolérance du traitement est bonne et d'autant plus que la réponse immunologique est satisfaisante, il est recommandé 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 EN 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 + 1 INN
2 IN + 1 INN	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 + IP nouveau + 1 INN

NOUVEAUX ANTIRETROVIRAUX

ET HYDROXYUREE

1 - Abacavir

Cet analogue nucléosidique est triphosphorylé par une voie qui lui est propre. Il exerce une activité antivirale puissante : en monothérapie, à la dose de 300 mg deux fois par jour, il entraîne une réduction de charge virale de 1,6 à 2 logio, qui persiste à 24 semaines chez les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable (62). Chez 3 à 5% des patients, on note la survenue de réactions d'hypersensibilité, en moyenne 1 à 4 semaines après l'introduction du médicament associant de la fièvre, des troubles digestifs (nausées, vomissements, voire diarrhée), un rash cutané inconstant, plus rarement des myalgies. Cette réaction d'hypersensibilité, qui disparaît en 24 à 48 heures après l'arrêt du traitement, contre-indique formellement la reprise de celui-ci. En effet, la réintroduction de l'abacavir peut entraîner en quelques heures une récurrence très sévère, voire mortelle.

Les mutations de résistance à l'abacavir obtenues *in vitro* et *in vivo* siègent aux codons 65, 74 et 184 du gène de la transcriptase inverse. Les élévations de CI50 générées par ces mutations sont modestes individuellement. Les virus ayant la mutation 184 ont une résistance dans le gène de la transcriptase inverse de haut niveau au 3TC. Chez les patients prétraités par nucléosides, l'abacavir est moins régulièrement actif que chez les patients naïfs. La coexistence de plus de 3 mutations de résistance ainsi qu'une résistance phénotypique *in vitro* à l'abacavir, sont associées à une mauvaise efficacité de l'abacavir *in vivo* (63). Ceci semble être le cas des virus devenus résistants à la fois à l'AZT, au 3TC, et à un troisième analogue nucléosidique. Chez les patients naïfs, la trithérapie AZT/3TC/abacavir (AZT/3TC ajouté après 24 semaines d'abacavir en monothérapie) permet d'obtenir une réduction de charge virale de l'ordre de 2,5 log10, qui semble se maintenir au-delà de 6 mois (52).

2 - Efavirenz

En raison de sa longue demi-vie d'élimination, l'efavirenz, qui appartient à la famille des INN, peut être administré une fois par jour. A la dose de 200 mg/jour (la dose aujourd'hui recommandée est de 600 mg/jour), il entraîne une réduction de charge virale de 1,6 log10. Il n'y a pas d'étude en monothérapie au delà de 14 jours; cette durée, pourtant courte, est suffisante pour voir apparaître les mutations de résistance à l'efavirenz. La mutation la plus fréquente *in vivo* est la mutation au codon 103, seule ou associée à la mutation au codon 108. Les mutations de résistance à l'efavirenz sont en partie les mêmes que celles associées à la résistance aux autres INN.

L'efavirenz diminue l'aire sous courbe de la concentration plasmatique de l'indinavir de 30 % ; la posologie d'indinavir doit être adaptée (1000 mg x 3) chez certains patients. L'efficacité de l'efavirenz a été étudiée en association, soit avec l'indinavir (64), soit avec AZT/3TC (65). L'association efavirenz/indinavir est plus efficace que l'indinavir seul (environ 0,5 log de différence entre les 2 bras).

La trithérapie AZT/3TC/efavirenz est supérieure à la bithérapie AZT/3TC : plus de 65 % des sujets ont une charge virale <40 copies/ml S16 en trithérapie, 15% en bithérapie. La trithérapie entraîne une réduction de 2,1 log₁₀ de la charge virale qui se maintient à S16. La fréquence des rashs est de 10% dans le groupe trithérapie, 0% dans le groupe bithérapie. Cependant, l'arrêt du traitement pour rash est rare (2 patients sur 104 seulement).

3 - Nouvelles antiprotéases

- Amprenavir (141W94/VX-478)

L'amprenavir est un inhibiteur de protéase dont la CI₅₀ est de 0,3 µM sur des isolats cliniques. Elle est synergique *in vitro* avec de nombreux médicaments (AZT, ddI, abacavir et saquinavir). Il semble qu'une mutation au niveau du codon 50 de la protéase soit fréquemment observée *in vivo*, associée à d'autres mutations siégeant au niveau du gène de la protéase. Comme le nelfinavir et l'indinavir, l'amprenavir utilise des enzymes du cytochrome P450 pour son métabolisme.

Les premières données d'activité proviennent de deux évaluations de l'association AZT/3TC/amprenavir (66,67) qui semble montrer une bonne efficacité d'après les résultats d'analyse intermédiaire. L'évaluation de cette antiprotéase se poursuit, par ailleurs, en association avec les inhibiteurs non nucléosidiques (68) et d'autres antiprotéases (69). Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont les nausées, les vomissements et l'asthénie. Les éruptions cutanées ne semblent pas exceptionnelles.

- Abbott 378

Cette antiprotéase a été synthétisée avec un objectif spécifique : conserver une efficacité sur les souches virales résistantes au ritonavir. Le stade actuel du développement clinique correspond à des études de phase II. Les données pharmacocinétiques suggèrent que l'association de 400 mg d'ABT-378 et 50 mg de ritonavir (pour améliorer la biodisponibilité d'ABT-378) deux fois par jour permettent d'obtenir une concentration plasmatique résiduelle d'ABT-378 très élevée, égale à 100 fois l'IC₅₀, ce qui n'est pas habituel avec les antiprotéases.

4 - Analogues nucléotidiques

- Adefovir-dipivoxil (Bis-POM PMEA)

L'adefovir est un analogue nucléotidique acyclique, actif *in vitro* sur le VIH-1 et le cytomegalovirus. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 40 % et sa demi-vie d'élimination

est suffisamment longue pour autoriser une prise quotidienne unique. Chez les patients, l'adefovir exerce une activité antirétrovirale modeste, mais réelle (70). Il a l'avantage de donner peu de résistances après 6 à 12 mois d'utilisation et, surtout, peu de résistances croisées. Il y a, cependant, très peu de résultats rapportés chez les patients traités pendant plus de 6 mois. La carnitine doit être prescrite en association à l'adefovir, en raison de la déplétion induite. La toxicité principale est digestive.

Bis-POC PMPA

Il s'agit également d'un analogue nucléotidique exerçant une activité élevée sur le VIH *in vitro*. Il ne nécessite pas la co-administration de carnitine. La biodisponibilité est d'environ 40 % et la demi-vie d'élimination de 17 heures, autorisant une administration quotidienne unique. Aux doses les plus élevées utilisées jusqu'à présent en monothérapie (300 mg par jour), la diminution de la charge virale, à court terme, est de 1,2 log₁₀ (71). Le profil de tolérance est encore mal connu.

5 - Hydroxyurée

Ce médicament cytostatique réduit le pool des nucléosides intracellulaires. Trois études comparatives ont montré que l'addition d'hydroxyurée à la ddl ou à l'association d4T/ddl augmente l'activité antirétrovirale des analogues nucléosidiques. Dans une étude, l'activité de l'association ddl/hydroxyurée est comparable à celle de l'association ddl/AZT (72). Le gain en diminution de charge virale est de l'ordre de 0,5 à 0,7 log₁₀ chez des patients ayant des lymphocytes CD4 relativement élevés (environ 375/mm³). Probablement en raison d'un effet toxique, les lymphocytes CD4 augmentent moins chez les patients recevant ddl+hydroxyurée que chez ceux qui reçoivent AZT+ddl. La neutropénie induite peut également être un problème chez les patients commençant l'hydroxyurée avec un nombre de polynucléaires neutrophiles à la limite inférieure de la normale. Les données rapportées ne dépassent pas 12 mois et il n'y a pas de donnée comparative chez les patients recevant également un inhibiteur de protéase. Dans une cohorte d'une vingtaine de patients proches de la primo-infection qui avaient reçu un inhibiteur de protéase associé à la ddl et à l'hydroxyurée, la charge virale était devenue indétectable (< 500 copies/mL) dans 100 % des cas. Deux de ces patients avaient un nombre très faible (1 à 5 cellules pour 60 millions) de cellules T mémoires infectées et latentes, mais capables de produire du virus répliquatif (73). Dans un cas, la charge virale plasmatique est restée indétectable après l'arrêt du traitement, sans qu'aucune conclusion définitive puisse être tirée de cette observation.

IMMUNOTHERAPIE

(Recherche clinique)

1 - Bases théoriques

1.1 - Plusieurs données récentes montrent que la réponse immune anti-VIH joue un rôle important dans le contrôle de la replication virale justifiant l'immunothérapie.

Au cours de la primo-infection, la qualité de la réponse immunitaire anti-VIH est déterminante dans la clairance du virus au cours des premières semaines. Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) dirigés contre différents épitopes (gag, pol, env et autres protéines du VIH) sont détectés de façon précoce et jouent un rôle important dans le contrôle de la replication virale massive survenant à ce stade. L'élimination très précoce des lymphocytes CD4 amplificateurs spécifiques du VIH et l'incapacité qui en résulte d'élaborer une réponse CD8 optimale explique le caractère seulement partiel du contrôle de la replication virale par la réponse immunitaire de l'hôte. Dans les mois qui suivent la primo-infection, il s'installe un équilibre entre la replication virale, le renouvellement des lymphocytes CD4 et la réponse immune anti-VIH. Les anticorps neutralisants (anti-boucle V3, anti-boucle V2, anti-site de liaison du CD4) sont retrouvés de façon fréquente mais leur rôle éventuel in vivo est l'objet de discussions.

Au cours de la phase asymptomatique de l'infection par le VIH, plusieurs arguments suggèrent que la réponse immune cellulaire anti-VIH peut contrôler durant une longue période la replication du virus en dépit des mutations de celui-ci. Les patients évoluant lentement, appelés parfois "non progresseurs à long terme", ont une charge virale basse et une importante activité anti-VIH, soit de type CTL, soit s'exerçant par l'intermédiaire de facteurs T solubles suppresseurs de la replication virale parmi lesquels le rôle des chémokines doit être précisé. Des données récentes montrent qu'en dehors de tout traitement, il existe une relation inverse entre l'activité CTL anti-VIH et la charge virale.

1.2 - La déplétion en lymphocytes CD4 (à l'origine du déficit immunitaire) est essentiellement liée à la replication virale avec destruction directe des cellules infectées. D'autres mécanismes sont probablement impliqués, en particulier l'apoptose (mort cellulaire programmée) de cellules non infectées dans les ganglions. Les anomalies des cellules folliculaires dendritiques (infectées ou non) jouent aussi un rôle important dans l'apparition du déficit immunitaire. Il serait essentiel de pouvoir préciser quand le déficit immunitaire devient irréversible car il paraît primordial de débiter un traitement antirétroviral avant ce stade. Un contrôle efficace de la replication virale ne s'accompagne pas obligatoirement d'une reconstitution immunologique complète (voir chapitre "Immunologie").

L'infection par le VIH s'accompagne à tous les stades d'une replication virale intense au niveau périphérique et ganglionnaire mais aussi d'une capacité de produire et/ou de

mobiliser un nombre élevé de lymphocytes CD4 (même lorsque les CD4 initiaux sont bas). L'origine de ces cellules CD4 est encore discutée car une production importante à partir des progéniteurs thymiques est peu probable chez l'adulte. Ces constatations justifient les tentatives thérapeutiques visant à une hyperstimulation de la production ou à une protection contre la destruction des lymphocytes CD4.

1.3 - Une hyperactivation non spécifique du système immunitaire est présente à tous les stades de la maladie VIH et peut entraîner des effets délétères. Elle est secondaire à la capacité de différentes protéines virales de stimuler directement les cellules lymphoïdes. Cette activation chronique anormale peut avoir plusieurs conséquences : majoration du déficit fonctionnel CD4, production anormale de cytokines monocytaires par des cellules non infectées, augmentation de la replication virale au sein des cellules infectées. Le blocage de cette hyperactivation immunitaire peut constituer une cible thérapeutique.

2 - Aspects cliniques

Les données concernant l'immunothérapie au cours de l'infection par le VIH sont préliminaires. L'immunothérapie ne se conçoit actuellement que dans le cadre d'essais thérapeutiques en association avec des antirétroviraux efficaces. Son objectif essentiel est de restaurer ou maintenir une réponse immunitaire effectrice dirigée contre le VIH et les différents agents infectieux en stimulant, entre autres, la production de cellules CD4 mémoires et surtout naïves.

2.1 - C'est dans ce cadre que se situent les traitements par des cytokines dont les objectifs sont de favoriser le renouvellement ou la mobilisation des cellules CD4 et/ou de diminuer les phénomènes d'apoptose et/ou de rétablir le réseau perturbé des différentes cytokines. Un des avantages potentiels des cytokines est l'absence de phénomène d'acquisition de résistance au traitement.

A l'heure actuelle, les principaux résultats ont été obtenus avec *l'interleukine-2*. L'IL-2 est une cytokine qui joue un rôle central dans la régulation et l'activation des lymphocytes B et T. Plusieurs études in vitro ont montré que l'IL-2 était capable de restaurer certaines anomalies immunologiques liées à l'infection par le VIH. In vivo, l'IL-2 a une courte durée de vie. Dans l'infection par le VIH, elle a d'abord été administrée par voie intraveineuse mais elle est pratiquement aussi efficace par voie sous cutanée, sous forme de cures de 4 à 5 jours toutes les 4 à 8 semaines avec des doses proches de celles utilisées au cours de l'immunothérapie des cancers (entre 5 et 12 millions d'unités internationales d'IL-2 par jour). Le principal résultat est une remontée progressive et durable des lymphocytes CD4 possédant une activité fonctionnelle. Ce résultat est surtout observé chez les patients ayant un déficit immunitaire modéré (CD4 >200/mm³). L'augmentation de la replication virale initiale induite par l'IL-2 est minime, voire nulle ; un effet bénéfique sur la charge virale à moyen terme a même été récemment suggéré. Les mécanismes d'action de l'IL-2 sont encore mal compris (redistribution ou régénération vraie des cellules CD4 ?). L'utilisation de l'IL-2 pose plusieurs questions. Chez les patients peu avancés, l'IL-2 peut-elle accélérer ou compléter la restauration immunitaire déjà observée sous multithérapie antirétrovirale ? A plus long terme, existe-t-il un bénéfice clinique ? Deux essais de phase III vont

débuter pour tenter de répondre à ces questions. Chez les patients avancés ayant une charge virale contrôlée par les antiviraux mais restant avec un déficit immunitaire ($CD4 < 200/mm^3$) l'IL-2 peut-elle contribuer à une restauration immunitaire ? Un essai ANRS en cours (ILSTIM) devrait apporter une réponse.

2.2 - D'autres approches d'immunothérapie ont eu lieu au cours des dernières années mais se sont avérées plus décevantes.

- Les anticytokines (anticorps monoclonaux anti-IL-6 ou anti-TNF alpha) ont donné des résultats intéressants mais partiels, en particulier au cours des lymphomes et des états de grande dénutrition.

- L'utilisation d'immunoglobulines non spécifiques par voie intraveineuse, à forte dose, n'est pas justifiée chez l'adulte pour prévenir la survenue d'infections bactériennes. Par contre, ce traitement est efficace dans certaines thrombopénies sévères lors d'un épisode hémorragique ou avant une splénectomie.

- L'immunothérapie passive a jusqu'à présent donné des résultats plutôt décevants, qu'il s'agisse d'une immunothérapie humorale par injection de plasma riche en anticorps anti-VIH ou d'anticorps monoclonaux humanisés anti-VIH, ou d'une immunothérapie cellulaire passive par injection de CTL autologues, polyclonaux ou spécifiquement anti-VIH, produits en grande quantité en présence d'IL-2 in vitro.

L'immunothérapie active spécifique avec des protéines recombinantes du VIH n'a pas permis de confirmer les résultats initialement escomptés. Sa place doit cependant être réévaluée dans le cadre de la primo-infection et dans un contexte de charge virale contrôlée.

Parmi les thérapeutiques visant à diminuer l'hyperactivation du système immunitaire, les essais avec la pentoxifylline, la thalidomide (anti-TNFalpha) se sont avérés décevants. Les corticoïdes peuvent diminuer les phénomènes d'hyperactivation mais en augmentant légèrement la replication virale. Un essai ouvert non contrôlé a montré une augmentation modérée des lymphocytes CD4 à un an, sans effet secondaire sérieux. On doit cependant redouter les effets secondaires des corticoïdes au long cours chez des patients atteints par le VIH et cette thérapeutique est à déconseiller en dehors d'essais contrôlés.

2.3 - Dans l'avenir, les objectifs de l'immunothérapie doivent tenir compte de l'importante efficacité des antirétroviraux sur la replication virale, mais aussi de leurs limites. Des essais cliniques sont envisagés dans plusieurs perspectives :

- Améliorer la réponse anti-VIH au moment de la primo-infection. Une intervention précoce, associée aux antiviraux, avec l'interféron alpha, l'IL-2 et/ou des peptides du VIH aura pour but d'essayer de maintenir la fonction CD4 amplificatrice spécifique du VIH.

- S'attaquer au "réservoir" de cellules infectées de façon latente. Alors même que sous multithérapie efficace, les charges virales plasmatique et ganglionnaire peuvent devenir

indétectables (PCR-RNA), il persiste un petit nombre (1 à 10 pour 10^6 CD4) de cellules CD4 mémoire circulantes, infectées de façon latente mais qui peuvent repliquer le virus in vitro après une activation cellulaire forte. Ces cellules réservoirs quiescentes représentent un obstacle à une tentative d'éradication. L'activation in vivo de ces cellules par l'IL-2 ou le GM-CSF pourrait les rendre accessibles au traitement antiviral et diminuer leur durée de vie.

- Favoriser une différenciation thymique et la production de lymphocytes CD4 "naïfs". Les données récentes sur l'homéostasie de lymphocytes CD4 sous antirétroviraux suggèrent que la remontée partielle initiale de ces cellules est davantage liée à une redistribution qu'à une régénération vraie. Plusieurs cytokines pourraient être des candidates à une stimulation de la différenciation thymique encore présente chez l'adulte.

- Autres hypothèses de travail. Les cibles des antirétroviraux sont limitées à deux enzymes virales (transcriptase inverse et protéase), sièges de mutations et donc d'apparition de résistance. D'autres formes d'immunothérapie pourront constituer pour le futur, une thérapeutique antivirale complémentaire échappant en partie aux phénomènes de résistance : blocage des récepteurs de chémokines, activité antivirale de l'IL-10.

Ainsi, c'est au moment où nous avons à notre disposition des antirétroviraux contrôlant la réplication virale de manière efficace, mais incomplète, que l'immunothérapie ayant pour cible les cellules de l'hôte, pourrait contribuer au contrôle à long terme des interactions virus-hôte.

PROBLEMES THERAPEUTIQUES PARTICULIERS CHEZ LES PERSONNES RECEVANT DES ANTIRETROVIRAUX

1 - Prophylaxie des infections opportunistes

La diminution majeure du nombre d'infections opportunistes depuis deux ans et l'augmentation du nombre des lymphocytes CD4 chez la majorité des patients sous trithérapie avec antiprotéases ont incité des médecins à interrompre les prophylaxies de certaines infections opportunistes. Il n'est pas possible d'émettre à ce sujet des recommandations étayées par des données scientifiques solides et il faudra attendre pour cela le résultat d'essais thérapeutiques et du suivi à long terme des cohortes. Il est nécessaire cependant d'inciter à la prudence. En effet, même si le taux de lymphocytes CD4 s'accroît, on sait que la fonction immunitaire est loin d'être parfaitement restaurée. D'autre part, la charge virale n'est pas complètement contrôlée chez toutes les personnes traitées, ce qui laisse craindre à terme la réapparition d'un déficit immunitaire plus important, même si, momentanément le taux des lymphocytes CD4 reste paradoxalement stable.

1.1 - Prophylaxie secondaire

Le problème le plus sensible est celui des prophylaxies secondaires des infections à cytomégalovirus, compte tenu de leur lourdeur pour les patients. Il ne paraît possible de proposer l'arrêt de ces prophylaxies que si le taux des lymphocytes CD4 remonte franchement et durablement (> 6 mois) au-dessus de $100/\text{mm}^3$ et que si l'ARN-VIH plasmatique reste parallèlement indétectable : une surveillance bi-mensuelle très soigneuse, incluant l'examen du fond d'oeil et de la virémie ou d'un autre marqueur de replication du CMV est alors nécessaire, pour être prêt à reprendre un traitement au moindre doute.

Certains souhaitent tenter l'interruption d'un traitement d'entretien vis-à-vis des mycobactérioses à MAC afin d'alléger la thérapeutique orale des patients et de diminuer les interactions médicamenteuses, principalement avec les antiprotéases. En l'absence de données fiables, il ne semble pas raisonnable d'envisager l'arrêt d'un traitement anti-MAC avant un an minimum de thérapeutique vis-à-vis des mycobactéries, un retour prolongé (>6 mois) du taux de lymphocytes CD4 au-dessus de $200/\text{mm}^3$ et le maintien d'une charge virale "indétectable".

Dans les deux situations, il apparaît toutefois prudent d'attendre les résultats d'essais cliniques actuellement en cours, avant de recommander cette attitude.

Nous ne disposons d'aucun élément décisionnel formel permettant d'envisager sans risque l'interruption d'un traitement d'entretien de la pneumocystose et de la toxoplasmose.

1.2 - Prophylaxie primaire

Lorsqu'une prophylaxie primaire vis-à-vis des mycobactérioses à MAC a été initiée (par rifabutine, clarithromycine ou azitromycine), celle-ci peut probablement être interrompue si le taux de lymphocytes CD4 est remonté au dessus 100/mm³ depuis au moins six mois et si la charge virale est parallèlement "indéetectable". Là encore, une étude prospective est en cours pour valider cette attitude.

L'arrêt de la prophylaxie primaire par le cotrimoxazole se présente sous un jour différent, car il s'agit d'un traitement simple, généralement bien supporté, de coût très faible. Il est donc déraisonnable de faire prendre le moindre risque aux patients. Si une prophylaxie a été malgré tout arrêtée, en raison d'une remontée importante et durable du taux des lymphocytes CD4 (> 350/mm³), il faut instituer une surveillance étroite pour être prêt à la rétablir. Le rétablissement doit certainement avoir lieu au dessus du taux habituellement conseillé de 200 lymphocytes CD4 par mm³, car on sait depuis plusieurs années, que quelques pneumocystoses peuvent survenir avant ce seuil et, de plus, aucune donnée actuelle ne permet d'éliminer un risque chez les patients qui sont en train d'accentuer sous traitement leur déficit immunitaire tout en n'ayant pas encore atteint la zone réputée autrefois comme dangereuse.

1.3 - Detection d'une infection opportuniste cliniquement muette

Par ailleurs, avant de mettre en route une multithérapie antirétrovirale chez des patients ayant un déficit immunitaire important, il faut s'assurer de l'absence d'infection opportuniste latente (MAC, CMV, tuberculose) qui pourrait se réactiver de façon bruyante (examen du fond d'oeil, virémie CMV, hémoculture à la recherche de MAC, recherche de tuberculose).

2 - **Prise en charge de la co-infection VIH-VHC**

La prévalence des anticorps anti VHC dans la population infectée par le VIH varie entre 8 et 30% selon les séries et dépend du groupe de transmission (52 à 90% chez les usagers de drogues injectables et 4-8% chez les homo ou bisexuels) (74). Compte tenu de l'augmentation de la durée de vie induite par les stratégies antirétrovirales, tout patient co-infecté par le VIH et le VHC doit bénéficier d'une prise en charge diagnostique, voire thérapeutique de l'infection par le VHC, même si une réponse thérapeutique à long terme n'existe actuellement que chez une minorité de patients. Cette prise en charge gagne à être assurée en collaboration avec un hépatologue.

D'autres raisons s'ajoutent pour recommander une prise en charge attentive :

- l'infection par le VIH pourrait aggraver l'histoire naturelle de l'infection par le VHC : pourcentage plus élevé de cirrhose et délai d'apparition plus court (75)

- si les traitements antirétroviraux actuellement disponibles n'ont pas d'action antivirale sur le VHC, la restauration immunitaire induite par les multithérapies anti-VIH comportant un inhibiteur de protéase pourrait parfois accélérer l'évolution de l'hépatite chronique active vers le stade de cirrhose (76).

La prise en compte de la co-infection VHC nécessite un bilan (voir annexe 1 à titre indicatif) et la connaissance des arguments de décision (77). Quelques points de repère sont indiqués ci-après.

2.1 - Diagnostic d'infection par le VHC et discussion des indications de la biopsie hépatique :

Toute personne infectée par le VIH doit bénéficier d'une recherche d'anticorps anti-VHC. La positivité du test de dépistage de ces anticorps (ELISA) nécessite la pratique d'un test PCR ARN VHC qualitatif dont la positivité permet de discuter l'indication de la biopsie hépatique.

Compte tenu de l'existence de faux négatifs (séroconversions retardées et séroréversions) dans le dépistage des anticorps anti-VHC chez les co-infectés VHC / VIH une PCR ARN VHC qualitative doit être effectuée devant toute élévation inexpliquée des transaminases ou en cas de facteur de risque élevé (usage de drogues intraveineuses, hémophilie).

Quels que soient les chiffres de transaminases, il est nécessaire devant tout patient VHC + / ARN VHC + de discuter systématiquement l'indication de la ponction-biopsie hépatique (PBH) dès lors qu'une prise en charge thérapeutique de l'infection par le VHC est envisageable.

2.2 - Indications des traitements anti-VHC et surveillance des personnes coinfectedes et traitées

La mise sous traitement anti VHC ne peut être envisagée qu'après la pratique d'une PBH chez tout sujet VHC + virémique et doit intégrer les données propres à la maladie hépatique (score de Knodell ou Métavir sur la PBH, génotype(s), mesure quantitative de l'ARN du VHC, consommation d'alcool, etc...) et ceux en rapport avec l'infection à VIH (statut immunitaire, antirétroviraux associés, produits de substitution...). L'arrêt de la consommation d'alcool chez tout patient infecté par le VHC est un élément essentiel de la prise en charge thérapeutique. Les indications thérapeutiques doivent tenir compte de possibles interactions dans les mécanismes de phosphorylation des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (d4T et AZT en particulier) avec la ribavirine.

La surveillance du traitement anti VIH doit intégrer le risque de toxicité propre des antirétroviraux et d'autres molécules prescrites dans l'infection par le VIH et la possibilité d'évolution péjorative de la maladie VHC sous antiprotéase (78). La surveillance des transaminases, voire de la charge virale VHC doivent être instaurées. Une élévation de l'un ou de l'autre de ces marqueurs doit faire discuter l'indication de la PBH dont les résultats seront comparés à ceux de la PBH réalisée avant l'initiation du traitement antirétroviral. L'importante restauration immunitaire telle qu'on l'observe chez les patients initialement immunodéprimés, durant les premiers mois d'une multithérapie comportant un inhibiteur de protéase, pourrait avoir un effet délétère (possible intervention de lymphocytes cytotoxiques CD8 anti-VHC ?). Mais aussi peuvent être en cause la consommation d'alcool, la poursuite de la toxicomanie, les produits de substitution, une toxicité directe des antirétroviraux et notamment des antiprotéases, la co-infection par HBV ou HBV-delta, une infection opportuniste à localisation hépatique, etc...

L'indication d'un traitement par Interféron doit tenir compte du statut immunitaire (nombre de lymphocytes CD4) du patient et paraît peu raisonnable si le nombre de lymphocytes CD4 est $< 200/\text{mm}^3$. Il semble, par ailleurs, que la réponse thérapeutique à l'Interféron soit moins importante chez les patients co-infectés VIH/VHC. De plus, les données rapportées ne concernent quasi exclusivement que des patients ayant plus de 200 CD4/mm³.

2.3 - Hépatite A et infection par le VHC

L'existence de formes graves d'hépatite A observées récemment chez des porteurs chroniques du VHC soulève la question de la vaccination anti HAV, à fortiori chez les personnes co-infectées VIH et VHC à risque d'exposition au virus de l'hépatite A, notamment en cas de voyage en zone d'endémie et chez les homosexuels.

2.4 - Risque de transmission materno-foetale du virus de l'hépatite C

Il est augmenté en cas de co-infection VIH/VHC avec ARN VHC circulant pouvant atteindre 30 %.

3 - **Antirétroviraux et toxicomanie**

Pour les patients toxicomanes atteints par le VIH, la mise en place de traitements antirétroviraux efficaces pose deux questions très différentes. Il s'agit d'abord de l'accès des patients aux antirétroviraux et ensuite des interactions pharmacologiques que pourraient avoir les antirétroviraux avec les produits consommés et les médicaments de substitution.

Il n'y a aucune raison de limiter l'accès d'une personne toxicomane atteinte par le VIH au traitement par les antirétroviraux. La décision de traiter et la mise en place d'un suivi de qualité devra tenir compte de sa demande, de ses difficultés psychiques (notamment l'angoisse et la dépression, si fréquentes) de ses difficultés sociales. La stratégie de traitement s'efforcera de faciliter l'accès aux soins, une très bonne observance et une

surveillance régulière.

Les thérapeutiques de substitution se sont développées en France depuis 1994. Elles sont proposées essentiellement aux toxicomanes utilisant de l'héroïne par voie veineuse. En diminuant quantitativement et qualitativement l'état de manque, ces thérapeutiques visent à réduire les conséquences de la pharmacodépendance sans la supprimer et donc à peser sur les manifestations somatiques, psychiques et sociales de la toxicomanie. La substitution par la méthadone est la plus contraignante pour le patient, la plus lourde pour l'institution mais probablement la plus efficace au regard des objectifs recherchés. La mise sur un programme de méthadone peut favoriser le suivi d'un traitement antirétroviral complet et de longue durée. Il ne peut en aucun cas conditionner la prescription d'antirétroviraux.

L'effet de la consommation de toxiques sur la pharmacologie des antirétroviraux est mal connu. L'existence d'une hépatopathie chronique, notamment alcoolique (souvent aggravée par une atteinte virale C concomitante), fragilise considérablement les patients et rend plus aléatoire la tolérance des antirétroviraux et notamment des antiprotéases. A l'inverse, les antiprotéases sont globalement des inducteurs enzymatiques et leur effet sur la méthadone est comparable à celui des antituberculeux comme le rimifon et la rifampicine. Les dosages de méthadone résiduelle réalisés juste avant la prise quotidienne mettent en évidence une différence nette chez les patients recevant simultanément des antiprotéases. La pharmacocinétique de la méthadone peut être plus rapide sous antiprotéases et le taux résiduel peut être inférieur à 0,3 mg/l ce qui est insuffisant pour une substitution efficace. Il est donc indispensable de moduler la quantité de méthadone administrée (elle même très variable d'un patient à l'autre) en fonction du traitement antirétroviral prescrit simultanément. Les dosages de méthadone (essentiellement sanguins et non pas urinaires en l'occurrence) peuvent se révéler utiles pour ce monitoring. Il en est de même pour la névirapine qui peut diminuer le taux résiduel de méthadone de 30 %. Le subutex associé aux benzodiazépines doit être particulièrement surveillé.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses peuvent être pharmacocinétiques (un médicament affectant l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion d'une autre molécule) ou pharmacodynamiques (deux médicaments pouvant avoir une action antagoniste, additive ou synergique).

Ces deux types d'interactions peuvent être d'une part associés et d'autre part majorés par un état pathologique préalable (insuffisance rénale ou hépatique, troubles de l'absorption digestive, déficience médullaire,...). Le métabolisme des médicaments peut également être modifié par des aliments ou des produits illicites.

Enfin, les données disponibles - notamment dans les dossiers d'enregistrement des médicaments - concernant principalement les interactions deux à deux (souvent étudiées chez le sujet sain), le résultat final des polymédications chez des malades sont le plus souvent inconnus. Il convient donc être vigilant à chaque prescription s'ajoutant à une ordonnance souvent déjà chargée et lors de la survenue de tout nouveau symptôme.

1 - Mécanismes des interactions

1.1 - Interactions pharmacodynamiques

"Effet du médicament sur l'organisme", il s'agit d'une action directe ou indirecte au niveau d'un récepteur ou d'une fonction, sans modification concomitante des concentrations des produits interagissant. Cette interaction peut être compétitive (sur le même récepteur) ou non compétitive (sur des récepteurs indépendants ou interdépendants dont l'activation aboutit à une fonction ou à une activité commune). Ses conséquences peuvent être une diminution ou une potentialisation d'effets thérapeutiques ou d'effets indésirables.

1.2 - Interactions pharmacocinétiques

« Effet de l'organisme sur le médicament », elles peuvent se produire à quatre niveaux :

- diminution de l'absorption d'un médicament après prise orale (liée à la présence d'un autre produit ou à une modification du pH gastrique) ;
- modification de sa distribution (par compétition pour un même site de fixation protéique ou déformation de ce site) ;
- modification de sa clairance urinaire ;

- modification de son métabolisme hépatique, par induction ou inhibition (compétitive ou non) au niveau de la monooxydation par les cytochromes P450 et/ou de la conjugaison (à une molécule d'acide glucuronique, de sulfate ou de glutathion). Ces phénomènes conduisent à une augmentation ou une diminution du métabolisme, donc à une diminution ou une élévation de concentration du médicament associé.

Il existe plusieurs familles de cytochromes P450, dont la principale est le cytochrome P450-3A (CYP3A). Leurs quantités présentes dans le foie sont très variables et contribuent à la variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques. Les inhibiteurs de protéase et (à un moindre degré) les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse interagissent fortement avec le CYP3A.

1.3 - Interactions alimentaires

Une modification de l'absorption d'un médicament après prise orale peut être liée au pH gastrique (qui baisse en présence d'aliments mais qui peut être anormalement élevé chez les patients souffrant d'achlorhydrie gastrique) ou à la composition du repas (notamment en graisses). Certains médicaments sont mieux absorbés à jeûn (didanosine, indinavir) ou au contraire avec un repas (saquinavir, ritonavir, nelfinavir).

La teneur en bicarbonates des liquides de boisson conditionne le pH urinaire et par suite le risque de cristallisation de certains médicaments en milieu acide (sulfamides) ou basique (indinavir).

1.4 - Contextes pathologiques

Les insuffisances des organes émonctoires (foie et rein), préexistantes ou survenant sous traitement, sont susceptibles de modifier le métabolisme et d'amplifier les effets indésirables (et les interactions) des antirétroviraux.

D'autres effets indésirables préexistants (pancréatite, diabète, neuropathie périphérique, troubles hématologiques,...) sont susceptibles de s'ajouter à ceux des antirétroviraux.

Enfin, l'hypersensibilité connue à l'un de ces médicaments contre-indique toujours son utilisation.

2 - Recommandations

2.1 - Potentialisation d'effets thérapeutiques

Que son mécanisme soit pharmacodynamique (associations convergentes ou divergentes) ou pharmacocinétique (exemple : ritonavir + saquinavir), cette potentialisation est traitée au chapitre des indications des associations médicamenteuses.

On prendra garde au fait qu'un produit à faible biodisponibilité (comme le saquinavir) pourra, lorsque sa concentration plasmatique est considérablement augmentée par un inhibiteur du CYP3A (tel que le ritonavir ou à moindre degré le nelfinavir), interagir lui-

même avec d'autres médicaments. Cette situation, encore peu décrite, est mal connue.

2.2 - Diminution des effets thérapeutiques

Pharmacodynamique, elle concerne essentiellement la compétition entre analogues d'un même nucléoside naturel : compétition pour la phosphorylation par les kinases intracellulaires (zidovudine et stavudine) ou au niveau du site d'action (zalcitabine et lamivudine).

Pharmacocinétique, elle peut provenir d'une malabsorption digestive (exemple : didanosine et indinavir) ou d'une induction enzymatique au niveau des cytochromes hépatiques (exemple : rifampicine et indinavir ou nelfinavir) ou de la conjugaison.

Dans tous les cas, elle peut avoir des conséquences majeures à terme, la diminution des concentrations d'antirétroviraux exposant à la sélection de souches virales résistantes, donc à l'échec thérapeutique malgré une bonne observance. Il convient donc de respecter les contre-indications, les associations à éviter et les précautions d'emploi (pouvant comporter des augmentations de posologies) : voir tableaux 1, 2 et 4 - annexe 2.

Par ailleurs, chaque antirétroviral a ses propres recommandations de prise en fonction des repas (voir tableau 6 - annexe 2) : la didanosine sera prise à distance des repas, l'indinavir à jeûn ou avec une collation sans graisses (les deux médicaments ne doivent jamais être pris simultanément) ; le saquinavir, le ritonavir et le nelfinavir seront pris au contraire avec un repas ; les autres antirétroviraux, en dehors ou pendant un repas. A noter que « pendant le repas » signifie « sur un estomac plein », ce qui peut donc signifier, quand la vie sociale l'exige : « un peu après le repas ».

2.3 - Potentialisation d'effets indésirables

Pharmacodynamique, il s'agit du risque cumulé d'effets indésirables communs (hématologiques, rénaux, pancréatiques, hépatiques, neurologiques, cutanés...) : voir tableau 3 - annexe 2.

Pharmacocinétique, il peut s'agir d'une diminution de l'excrétion rénale ou d'une inhibition (compétitive ou non) au niveau des cytochromes hépatiques, avec pour conséquence une élévation de la concentration plasmatique de l'un des médicaments.

Dans tous les cas, certaines associations médicamenteuses peuvent être contre-indiquées. Il en est ainsi de : astémizole, cisapride ou terfénadine avec efavirenz et tous les inhibiteurs de protéase, en raison du risque d'augmentation de la toxicité cardiaque : voir tableaux 1 à 3 - annexe 2.

D'autres sont déconseillées ou nécessitent des précautions d'emploi (pouvant comporter des diminutions de posologies) et une surveillance rapprochée : voir tableaux 1 à 3 - annexe 2.

D'autres enfin, avec les inducteurs, inhibiteurs et substrats du CYP3A, comportent un risque d'interactions potentielles mais non documentées (exemple : le ritonavir et les statines) : voir tableaux 4 et 5 - annexe 2.

Par ailleurs, chaque antirétroviral a ses propres recommandations (contre-indications, posologies, précautions d'emploi) en fonction de ses voies d'élimination, du terrain et de certains antécédents (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, pancréatite, diabète, troubles hématologiques, neuropathies) : voir tableau 7 - annexe 2.

Enfin, avec l'indinavir, on recommandera de boire des eaux ayant une teneur en bicarbonates inférieure à 600 mg/l et de préférence inférieure à 100 mg/l.

Remarques importantes

Les tableaux (1 à 8) en annexe 2 ne reprennent pas à la lettre les mentions des résumés des caractéristiques des produits (RCP) mais prennent également en compte les données de la littérature et de l'expérience clinique.

Pour les médicaments encore en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation), le peu d'interactions mentionnées est avant tout lié à un manque de données, ces dernières étant en cours d'obtention pour le dossier d'A.M.M.

EFFETS METABOLIQUES DES TRAITEMENTS PAR LES ANTIPROTEASES

1 - Principaux effets indésirables rapportés

Des perturbations du métabolisme glucido-lipidiques ont été rapportées sous antiprotéases généralement dans les 6 à 12 mois qui suivent l'introduction du traitement (13). Bien que la plupart des observations aient été faites chez des patients recevant le ritonavir ou l'indinavir, il est probable que ces effets secondaires sont liés à la classe médicamenteuse. Les observations sont nettement moins fréquentes lors de l'utilisation du saquinavir, probablement du fait de sa faible biodisponibilité.

1.1 - Anomalies cliniques

Il s'agit principalement d'anomalies de la répartition des graisses du type lipodystrophie avec augmentation de la masse graisseuse au niveau de l'abdomen et du tronc aux dépens des membres et du visage (79-80). L'aspect le plus fréquent associe une augmentation du panicule adipeux de la ceinture abdominale avec minceur des membres inférieurs et réseau veineux devenant plus visible, creusement des joues donnant une impression de vieillissement accéléré. Il peut s'accompagner d'une "bosse de bison" (81). Des hépatomégalies stéatosiques ont également été signalées. Ce trouble de répartition des graisses s'apparente à celui observé dans les syndromes génétiques d'insulino-résistance extrême. Des perturbations de l'appétit avec tendances compulsives vers les sucres ou les aliments gras sont parfois remarquées par les patients.

1.2 - Anomalies biologiques

Les anomalies biologiques peuvent associer ou non le syndrome lipodystrophique, 3 à 6 mois après l'introduction des antiprotéases. L'augmentation de l'insulinémie et du peptide C témoignent d'une insulino-résistance chronique. Ces perturbations peuvent évoluer jusqu'au diabète franc, avec perturbation de la glycémie à jeun et post prandiale. Les anomalies lipidiques sont caractérisées par une hypertriglycérémie modérée ($<3\text{g/l}$), par augmentation des VLDL, se traduisant par des phénotypes d'hyperlipémie mixte. Chez certains patients, le taux de HDL cholestérol peut être d'autant plus abaissé que la triglycérémie est élevée. Des cas d'hypertriglycérémie massive avec une triglycérémie dépassant 100g/l ont été observés. Le risque de pancréatite aiguë, encore mal évalué, semble faible et restreint aux situations d'hypertriglycérémie majeure. Les conséquences à long terme des troubles métaboliques ne sont pas encore connues : au delà du préjudice esthétique, il n'est pas possible de quantifier le risque ajouté, notamment en terme de pathologie vasculaire.

2 - Mécanismes impliqués

Les mécanismes favorisant ces troubles métaboliques sont encore hypothétiques. Des hypertriglycéridémie ont été rapportées depuis longtemps au cours de l'infection par le VIH et sont d'origine multifactorielle : augmentation de la production de cytokines (TNF alpha..) notamment aux stades avancés de la maladie, perturbations fonctionnelles hépatiques d'origine multiple, effets secondaires des analogues nucléosidiques (didanosine principalement), voire hypertriglycéridémie constitutionnelle ou liée aux habitudes alimentaires.

Certaines études ont retrouvées de telles anomalies chez des patients recevant des traitements antirétroviraux ne comportant pas d'antiprotéase ce qui suggère que cette classe de médicaments n'est peut-être pas seule en cause.

Bien que les antiprotéases anti VIH n'aient démontré qu'une très faible activité inhibitrice vis à vis de certaines protéases humaines (rénine, pepsine), l'hypothèse d'une inhibition croisée sur des cascades protéolytiques mises en jeu dans la transmission des messages cellulaires de l'insuline est envisageable ; elle expliquerait la nature et le caractère retardé de la symptomatologie clinique et biologique.

3 - Prise en charge des patients

Il serait prématuré de formuler des recommandations précises pour la prise en charge des patients. Quelques principes peuvent cependant être rappelés :

3.1 - On avertira les patients du risque de modification de leur morphologie en mentionnant l'absence de retentissement fonctionnel. On les informera de la meilleure capacité de leur organisme à assimiler les aliments hautement énergétiques (glucides rapides, graisses saturées) lorsque leur état infectieux est bien contrôlé.

3.2 - Lors des examens biologiques de routine il est nécessaire de contrôler la glycémie à jeun (et éventuellement post prandiale), la cholestérolémie et la triglycéridémie.

3.3 - En cas d'anomalie authentifiée, les mesures diététiques doivent être ciblées sur les sucres rapides et les graisses saturées (type régime diabétique). Ces mesures permettent souvent de réduire le taux de triglycéridémie, mais le normalisent rarement. Obtenir un taux de triglycéridémie inférieur à 4g/l pourrait être acceptable, au moins dans un premier temps.

3.4 - La place des médicaments hypoglycémiants et des hypolipidémiants est à définir prudemment. Lorsque le régime ne suffit pas à contrôler la glycémie on pourra recourir aux hypoglycémiants oraux (de préférence la metformine) voire à l'insuline. S'agissant des hypolipidémiants, on doit mettre en garde contre les effets secondaires potentiels des fibrates et des statines (82), qui sont soumis à de fortes interactions médicamenteuses avec deux risques majeurs : cytolyse hépatique et/ou rhabdomyolyse aiguë. Si on juge quand même utile d'utiliser un hypolipidémiant (attitude non encore étayée), on aura recours en priorité aux fibrates. Si on juge nécessaire d'utiliser une

statine, la pravastatine semble la plus indiquée en raison de la faible augmentation de son taux sanguin en présence d'inhibiteur de protéase. Son utilisation nécessite cependant une surveillance rapprochée.

L'intérêt de changer d'inhibiteur de protéase dans la perspective de réduire le trouble métabolique n'a pas été prouvé à ce jour et semble improbable.

PRIMO INFECTION

L'intérêt potentiel d'un traitement précoce (précédant si possible la perte de l'immunité T auxiliaire spécifique du VIH) justifie la mise en place de la politique de dépistage précoce des primo-infections (83-84).

1 - Primo-infection symptomatique

Le précédent rapport recommandait de mettre en route un traitement antirétroviral au cours des primo-infections par le VIH symptomatiques. Le traitement conseillé actuellement est une association de deux IN et d'un IP. Cette recommandation, sans faire l'unanimité, est soutenue par une majorité d'experts. Elle est principalement justifiée par la démonstration d'une progression plus rapide de l'infection par le VIH au décours d'une primo-infection symptomatique. A ce jour, un seul essai thérapeutique randomisé contre placebo a été conduit dans la primo-infection symptomatique par le VIH. Il a montré que l'administration de zidovudine (500 mg/jour) pendant 6 mois permettait de diminuer significativement l'incidence des infections opportunistes mineures et de ralentir la diminution des lymphocytes CD4 (85). Les résultats préliminaires des essais thérapeutiques en cours (essais ouverts non comparatifs évaluant l'efficacité d'une association d'au moins trois antirétroviraux) montrent que chez presque tous les patients ayant une bonne observance du traitement, la charge virale plasmatique devient inférieure à 200 copies/ml (86) en quelques semaines et le reste tant que le traitement est poursuivi. Ceci constitue un encouragement à poursuivre cette stratégie de traitement puissant et précoce au cours de la primo-infection symptomatique. Cependant de nombreuses questions persistent :

1.1. Peut-on envisager d'éradiquer le virus grâce à un traitement précoce, intensif et prolongé ? On n'en a toujours pas la démonstration dans les cas bien traités et bien suivis pendant plus de deux ans. Dans cette perspective, on ignore également les moyens optimaux du traitement et les critères sur lesquels fonder la décision d'arrêt thérapeutique.

1.2. Si l'espoir d'éradication est illusoire, l'introduction très précoce d'un traitement antirétroviral puissant, pendant l'évolution clinique de la primo-infection, est-elle supérieure à une introduction différée, dont l'indication pourrait alors être prise, plus classiquement, en fonction du plateau de la charge virale plasmatique post-séroconversion ?

1.3. Quelle est la place, au moment de la primo-infection, d'une immunothérapie visant à renforcer l'efficacité de la réponse immunitaire, notamment cellulaire ?

1.4. Enfin le risque de non observance, très sérieux dans ce contexte qui amène à traiter les personnes "en urgence" avec une préparation parfois insuffisante, peut-il être minimisé ?

Ces nombreuses interrogations justifient que les traitements entrepris au cours de la primo-infection par le VIH continuent de faire l'objet d'une évaluation rigoureuse, dans le cadre d'essais thérapeutiques. C'est dire l'intérêt, dans ce type de prise en charge, d'adresser le plus vite possible le patient dans un centre spécialisé.

2 - Autres situations

Dans le précédent rapport, il avait été proposé que les primo-infections asymptomatiques soient également 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. Cependant, les incertitudes évoquées ci-dessus se posent également, avec encore plus d'acuité. Il est donc souhaitable que des essais cliniques soient proposés dans ces situations.

Lorsque le diagnostic d'infection par le VIH est fait précocement, dans les premiers mois après la contamination, c'est-à-dire à distance de la séroconversion mais avant l'établissement du plateau de charge virale plasmatique post-séroconversion, il est encore plus difficile de faire des recommandations. Il est donc également très souhaitable que des essais cliniques se développent pour ce type de patients à un stade d'infection "récente".

PREVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE ANTIVIRAUX ET GROSSESSE - PROCREATION ET VIH

1 - Prévention de la transmission materno-foetale du VIH. Antirétroviraux et grossesse.

Ce chapitre se limite à la prise en charge obstétricale et à l'examen des indications des antirétroviraux. Le nombre de grossesses menées à terme par des femmes infectées par le VIH est resté jusqu'ici stable, de l'ordre de 600 par an en France mais a augmenté de 30% au cours des derniers mois ; 40% des femmes enceintes sont originaires de pays d'endémie ; 30% des femmes enceintes continuent à découvrir leur séropositivité à l'occasion de la grossesse. Le traitement préventif par l'AZT est réellement prescrit à 94% des femmes enceintes séropositives, en tout cas en métropole. L'Enquête Périnatale Française (EPF) coordonnée par l'ANRS regroupe chaque année 60% environ des grossesses VIH+ en France (87) .

1.1 - Diversité 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 corrélé à l'importance du déficit immunitaire et à la charge virale de la mère, mais il n'existe pas de valeur seuil au-dessous de laquelle ce risque serait inexistant (88) L'application de la prévention par la zidovudine 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.

Un tout autre problème est celui 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 de traiter la femme par les antirétroviraux. Ces situations difficiles sont en nombre croissant à cause de l'élargissement des indications des multithérapies puissantes.

En 1998, sous traitement préventif, le taux de TMF se situe autour de 5%, voire en dessous. Ainsi, plus de 95% des enfants nés de mères séropositives sont des enfants non-infectés mais exposés aux antiviraux durant la grossesse. Les conséquences à long terme de cette exposition aux antiviraux durant la période embryonnaire et/ou foetale ne sont pas connues ; le fait que les données de toxicité à court terme soient rassurantes n'éliminent pas la possibilité des risques à long terme.

Ainsi la prescription des antiviraux durant la grossesse est particulièrement difficile et la prise en charge de la femme enceinte infectée par le VIH nécessite 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 par le VIH de l'enfant.

1.2 - Mesures obstétricales de prévention de la transmission mère-enfant

Il est désormais établi que la plupart des cas de transmission surviennent en fin de grossesse et autour de la naissance. Il est donc essentiel d'assurer, d'une part la prophylaxie antirétrovirale au troisième trimestre et au moment de l'accouchement, et d'autre part la prévention des facteurs de risque obstétricaux.

Au cours de la grossesse, il convient d'éviter autant que possible les manoeuvres pouvant entraîner des échanges sanguins materno-foetaux, telles que les versions par manoeuvres externes, et les gestes invasifs (amniocentèses et ponctions trophoblastiques...).

Le suivi obstétrical doit s'efforcer de prévenir des principaux facteurs de risque connus : infection cervicovaginale ou MST, accouchement prématuré, et rupture prématurée des membranes. En présence de ces facteurs de risque, les indications d'antibiothérapie sont larges. En cas de rupture prématurée des membranes, il est recommandé de procéder rapidement à l'accouchement, au besoin par césarienne (89).

Plusieurs études récentes, dont une effectuée dans le cadre de l'Enquête Périnatale Française, montrent qu'une césarienne programmée, avant tout début de travail et à membranes intactes, réduit le risque de TMF (90,91,92), en association avec la prophylaxie par AZT. A l'inverse, la césarienne en cours de travail ou à membranes rompues ne semble pas apporter de protection par rapport à l'accouchement par voie vaginale. Il est donc possible d'envisager avec la femme l'option d'une césarienne programmée à la 39^{ème} semaine dans la stratégie de prévention. Toutefois, le choix du mode d'accouchement doit tenir compte du rapport entre le bénéfice potentiel pour l'enfant et le risque de l'intervention pour la femme. Ces risques maternels se situent au décours de la césarienne, mais aussi en cas de grossesse ultérieure, en particulier s'il s'agit d'une femme africaine susceptible de retourner dans son pays d'origine. D'autre part, il n'est pas certain que la césarienne apporte un bénéfice supplémentaire chez les femmes recevant une association antirétrovirale plus puissante au plan virologique que l'AZT en monothérapie : le rapport bénéfice/risque de la césarienne pourrait être moins favorable qu'en cas de monothérapie par AZT.

Quel que soit le mode d'accouchement, et quel que soit le traitement antirétroviral de la mère, la perfusion d'AZT pendant le travail semble être un composant important de la prévention, a fortiori si la femme est vue en urgence uniquement au moment de l'accouchement.

L'allaitement au sein augmentant le risque de transmission, il est formellement contre-indiqué, quel que soit le traitement de la mère.

1.3 - 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.

(a) L'administration d'AZT à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse selon le protocole ACTG 076-ANRS 024 est la prophylaxie de référence car elle a fait la preuve de son efficacité et de son innocuité tant pour la mère que pour l'enfant du moins à court et à moyen terme (93). L'efficacité de ce traitement préventif conjugué à l'absence d'allaitement maternel a été confirmée dans la cohorte mère-enfant en France puisque, sur la période 1994-1995, le taux de transmission est passé 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 du nouveau-né), et s'il existe un risque à long terme pour les enfants non infectés ayant reçu de l'AZT pendant la grossesse (94,95,96).

(b) Par rapport à la monothérapie par l'AZT, de nombreuses équipes médicales considèrent, qu'une bithérapie, d'effet antirétroviral plus puissant, serait préférable. Néanmoins, les incertitudes demeurent sur la tolérance des différentes combinaisons d'anti-reverse transcriptase chez la mère, le fœtus et le nouveau-né. De plus, seul l'AZT a fait la preuve d'une efficacité dans la prévention de la TMF, les autres molécules n'ayant pas encore été testées.

L'association AZT + 3TC est celle pour laquelle on a accumulé le plus de données de tolérance tant chez la femme enceinte que chez le nouveau-né. 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. Plus de 350 couples mères-enfants ont été inclus à ce jour dans le cadre de cet essai, dont les résultats devraient être connus en 1998. Les premières données de tolérance ne montrent pas de toxicité majeure à court et à moyen terme. Cependant, rien ne permet d'affirmer que cette bithérapie par AZT+3TC est la plus appropriée 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 compte-tenu des problèmes de résistance qui peuvent apparaître, y compris lors d'un traitement court avec ces deux molécules.

Ainsi on se trouve devant une situation paradoxale où on peut être amené à prescrire AZT + 3TC dans le cadre de la prévention de la TMF (pour des raisons d'absence de toxicité majeure) alors même que cette association est déconseillée en bithérapie exclusive dans le cadre des recommandations générales sur la prescription des antiviraux (en raison de l'apparition rapide d'une mutation génotypique au codon 184 pouvant être associée à une résistance phénotypique au 3TC).

Plusieurs essais américains sont en cours pour évaluer la tolérance d'autres bithérapies (d4T + 3TC, d4T + ddI, d4T + IP). En France, un essai collaboratif avec les ACTG (ACTG 316) se propose d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la névirapine en dose unique (contre placebo) au moment de l'accouchement quels que soient les antiviraux reçus durant la grossesse. Cet essai débutera en juillet 1998.

(c) Après l'accouchement, la poursuite du traitement antirétroviral chez la mère ne fait pas l'objet d'un consensus. A l'arrêt du traitement par l'AZT, la charge virale remonte mais ne s'élève pas au dessus du niveau préthérapeutique (97). 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, dans les semaines qui suivent l'accouchement, selon les recommandations générales.

1.4 - Conduite à tenir quand il existe une indication de traitement antirétroviral en début de grossesse chez la mère Deux questions se posent : quand commencer et quels médicaments peut-on utiliser ?

(a) *Données et incertitudes actuelles*

On doit souligner les difficultés liées au manque de connaissances de la pharmacocinétique et de la tolérance des 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:

- Aucun des IN, en dehors de la ddC, n'a montré d'effet tératogène. Par contre, tous les IN, en dehors de la ddI, comportent un risque de toxicité 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 est bien tolérée après une dose unique chez la femme enceinte, au moment du travail. *Mais compte tenu d'anomalies oculaires et cérébrales observées chez le chimpanzé traité par efavirenz, il est recommandé de ne pas prescrire les INN au long cours pendant 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 la souris, 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 (ictère, hyperbilirubinémie, et calculs rénaux) qui pourraient être problématiques chez le nouveau-né, s'il existe un passage trans-placentaire et si le médicament est administré peu de temps avant l'accouchement. Les interactions potentielles entre le cytochrome p450 et le ritonavir sur des cellules hépatiques foetales non matures soulèvent aussi un certain nombre d'inquiétudes théoriques. Quelques dizaines de cas de grossesses

survenues sous inhibiteurs de protéase sont actuellement recensés : à court terme, aucun effet tératogène ou toxique grave n'a été décrit à ce jour chez l'enfant.

(b) *Les deux situations à considérer:*

- Si le déficit immunitaire est modéré, on peut différer le traitement au delà de la 14^{ème} semaine de gestation voire attendre la fin du 2^{ème} trimestre pour limiter au maximum le risque tératogène. On peut débiter alors le traitement en associant d'emblée 2 IN et un IP. Les combinaisons d'IN dont on a le plus d'expérience dans cette situation sont : AZT + 3TC ou AZT + ddI ou d4T + 3TC. Le choix de l'inhibiteur de protéase est particulièrement difficile. Il rejoint les recommandations générales données pour le traitement de première intention. On évitera le ritonavir compte-tenu de ses effets secondaires potentiels. L'association de 3 IN est également envisageable. La combinaison AZT + ddI + 3TC et ddI, d4T, 3TC sont les seules pour lesquelles on possède, en dehors de la grossesse, une expérience d'ailleurs limitée. Le traitement par deux IN sans IP est envisageable, mais on se retrouve alors dans la même situation paradoxale décrite ci-dessus (§1.3)

- Si le déficit immunitaire est avancé avec une charge virale élevée, on ne peut ni attendre, ni prescrire un traitement qui serait non optimal pour la mère. Une trithérapie comportant 2 IN + IP doit être débutée dès le début du 2^{ème} trimestre.

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

Cette situation va devenir de plus en plus fréquente. On se trouve alors devant une femme en tout début de grossesse qui a pris des antiretroviraux durant les premiers jours de la conception correspondant probablement à une période critique de toxicité médicamenteuse pour le fœtus. Il n'existe pas de consensus au niveau des experts sur la conduite à tenir. Néanmoins, trois situations schématiques peuvent être envisagées :

(a) *Le traitement que recevait déjà la femme avant la grossesse est virologiquement efficace (charge virale < 500 copies/ml de plasma)*

Le traitement peut être poursuivi : soit bithérapie, soit trithérapie (2IN + IP). Il paraît en effet peu logique de le modifier alors qu'il est efficace et que les premiers jours de la conception ont déjà eu lieu alors qu'il était appliqué.

(b) *Le traitement que recevait déjà la femme avant la grossesse est incomplètement efficace au plan virologique (charge virale < 5000 copies/ml de plasma).*

Si la femme recevait une bithérapie (2 IN) sans inhibiteur de protéase, il est logique de modifier le traitement, cette modification pouvant avoir lieu au cours du deuxième voire du troisième trimestre.

Si la femme recevait déjà une trithérapie, on peut, compte-tenu de la grossesse, se contenter de ce résultat s'il est stable, et ne s'accompagne pas d'un déficit immunitaire marqué, sous réserve d'un contrôle régulier de la charge virale.

(c) Le traitement que recevait déjà la femme (avant la grossesse) est virologiquement inefficace avec un déficit en lymphocytes CD4 prononcé.

Le traitement doit alors être modifié selon les recommandations générales. On doit cependant tenir compte de la situation particulière que représente la grossesse sur deux points : il ne faut pas être trop strict sur la notion d'échec virologique ; on peut attendre le 2ème trimestre, voir le début du 3ème trimestre pour modifier le traitement de façon à réduire le risque de toxicité foetale et à obtenir le maximum d'efficacité virologique au moment de l'accouchement.

La difficulté de prescription des antiviraux dans les situations décrites ci-dessus ne pourra être levée 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.

1.6 - Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux pendant la gestation

La bonne tolérance foetale et néonatale de l'AZT est connue depuis l'essai ACTG 076 - ANRS 024, même si des anémies modérées sont fréquentes chez le nouveau-né. Des données de tolérance existent maintenant pour le 3TC, mais concernent exclusivement les traitements au troisième trimestre de la grossesse et chez le nouveau-né.

En revanche, les données cliniques périnatales sont peu nombreuses à ce jour pour tous les autres antirétroviraux, nucléosides, antiprotéases et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Dans les expériences animales, seule la ddC a montré des effets tératogènes, à des concentrations élevées. Cependant, il existe un risque d'effets secondaires chez le fœtus avec tous les antirétroviraux, y compris au-delà du premier trimestre. La plupart traversent le placenta, et sont présents dans le sang foetal et le liquide amniotique. L'exposition lors du développement embryonnaire et foetal peut potentiellement entraîner des effets plus sévères que chez l'enfant ou l'adulte, pour les nucléosides par l'interaction avec l'ADN génomique, et pour les antiprotéases par l'interaction avec le système du cytochrome p450. Un observatoire des grossesses avec exposition antirétrovirale est assuré dans le cadre de l'Enquête Périnatale Française de l'ANRS. Par ailleurs, tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre de Pharmacovigilance.

Il existe par ailleurs une préoccupation quant au risque de complications à long terme chez les enfants exposés aux antirétroviraux in utero. Une expérience animale montrant une augmentation de fréquence des tumeurs après exposition in utero reste d'interprétation discutée. Une cohorte d'enfants issus de l'essai ANRS 076 - ANRS 024 est suivie avec 2 à 3 ans de recul, sans qu'aucun effet indésirable ait été observé. Il n'existe pour l'instant aucune cohorte de suivi postnatal des enfants exposés aux antirétroviraux autres que l'AZT. Ainsi, un dispositif général de surveillance à long terme continue d'être préconisé, comme il l'a été depuis 1995-1996 (1). Le ministère chargé de la santé a institué, dans cet esprit, un registre des femmes ayant reçu un traitement antirétroviral pendant la grossesse (Circulaire DH/DGS n°42 du 27/10/95). Cette enquête a été jusqu'ici coordonnée par la Direction des Hôpitaux avec une exhaustivité qui cependant est loin d'être complète. La trace de délivrance des

antirétroviraux doit être conservée dans les pharmacies hospitalières indéfiniment pour permettre à l'avenir d'examiner un éventuel effet retardé dans le cadre d'une enquête cas-témoins. Il est donc nécessaire que tous les traitements antirétroviraux chez une femme enceinte soient signalés à la pharmacie hospitalière, qu'il s'agisse d'une première prescription ou bien de la survenue d'une grossesse chez une femme antérieurement traitée.

2 - Procréation et VIH

L'évolution des connaissances scientifiques sur le Sida et la biologie du VIH ainsi que les progrès des traitements aujourd'hui proposés, modifient la perception sociale de l'infection. Ils peuvent expliquer le refus croissant d'une stérilité imposée et vécue comme une discrimination sociale et médicale pour les couples victimes du VIH (98).

L'adoption a été peu sollicitée jusqu'à présent par les couples séro-différents en raison de la lourdeur de la démarche (enquêtes, entretiens et test), des risques de divulgation de la séropositivité et des délais d'attente considérables. Le délai est d'autant plus long que les services de l'action sanitaire et sociale se montrent réticents à confier un enfant à un couple dont l'un ou les deux parents est à haut risque de développer une maladie grave. Soucieux de protéger l'enfant, ces services hésitent à prendre le risque de lui faire vivre un second épisode traumatisant. Ces craintes deviennent progressivement excessives au fur et à mesure que s'allonge l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH et que s'améliore leur qualité de vie (99).

L'annonce ou la reprise de projets parentaux place la médecine entre le souci de prévenir ce qui ne peut être encore définitivement guéri et celui de respecter le choix du couple dans une confiance éclairée et partagée. Dans ce contexte, informer le couple des différentes solutions possibles, de leur risque de transmission virale, évalué au cas par cas en fonction de la situation médicale et psychologique de chacun est un devoir qui relève d'équipes compétentes et reconnues par les autorités de santé.

Il revient à ces équipes d'amener les couples à privilégier la technique de procréation semblant la moins risquée dans le cadre d'une authentique aide médicale à la procréation (AMP). Cette AMP se pose dans des termes distincts selon que les couples sont séro-différents, que l'homme soit séropositif ou que ce soit la femme, ou que les deux partenaires soient atteints par le VIH.

2.1 - Les couples séro-différents où l'homme est séropositif

a) L'insémination artificielle avec donneur (IAD), d'abord développée en réponse à des stérilités masculines, a été proposée aux couples séro-différents dès 1990 (100). De nature à satisfaire les couples privilégiant les conditions de sécurité maximales, l'IAD réalisée par des équipes multidisciplinaires autorisées, autour des CECOS (Centre d'étude et de conservation des oeufs et du sperme humains), est très complexe et près de la moitié des couples demandeurs ne sont pas retenus.

b) Le désir d'enfant est en règle élaboré progressivement par les couples atteints par le VIH. Ce désir est chargé d'une forte valeur symbolique pour chacun des membres du couple et le père souhaite souvent être le père biologique de l'enfant à naître.

Pour répondre à cette demande de plus en plus pressante, il a été proposé de cautionner la conception naturelle avec rapports non protégés au moment de l'ovulation, cette dernière étant monitorée biologiquement et échographiquement (101). Une telle démarche n'est pas sans risque et s'oppose conceptuellement aux recommandations générales de prévention. Réalisée avec beaucoup de prudence pendant plusieurs années, dans un encadrement médical et psychologique de très haute qualité, elle a permis la réalisation de nombreux projets de couples. Mais, actuellement, la prise de risque que comportent des rapports non protégés même rares n'est plus acceptable au regard des techniques de monitoring biologique par la mesure de la charge virale sanguine et spermatique.

c) L'insémination artificielle intra-utérine de spermatozoïdes traités et contrôlés de l'homme séropositif est désormais possible puisque les méthodes d'isolement des spermatozoïdes et les contrôles virologiques sont de plus en plus performants (102). Ces méthodes n'autorisent pas de conclure à un risque nul mais elles réduisent de façon très significative le risque encouru lors de rapports non protégés en période ovulatoire.

La conception naturelle avec rapports non protégés et la méthode plus récente d'insémination artificielle intra-utérine avec spermatozoïdes traités soulèvent une série de questions éthiques et juridiques qui ont été analysées par le rapport commun du Conseil National du sida et du Comité Consultatif National d'Éthique. Ces deux instances ont constaté qu'il fallait privilégier la technique de procréation semblant la moins risquée c'est-à-dire, dans l'état actuel des connaissances, l'insémination artificielle avec sperme traité. Elles ont souligné la nécessité d'encourager et de soutenir les recherches dans ce domaine. Elles ont précisé les modalités du consentement et des couples. Leurs recommandations, rendues publiques le 10 février 1998, figurent en Annexe 4.

2.2 - Les couples séro-différents où la femme est séropositive

Il n'existe pas de risque de contamination du conjoint si la fécondation est obtenue par insémination (en général réalisée à domicile par le couple après explications du gynécologue). Le problème est celui de la transmission materno-foetale dans des conditions identiques à ce qui a été exposé au chapitre "Antirétroviraux et grossesse". Un problème déontologique plus délicat est posé par la situation des couples séro-différents où la femme séropositive présente une stérilité primaire ou secondaire éventuellement curable. Certains praticiens sont réticents à intervenir chirurgicalement pour permettre une grossesse dont les risques résiduels pour l'enfant sont encore de 5% environ. D'autres estiment que la décision revient au couple, une fois celui-informé le plus exactement possible des connaissances médicales du moment.

2.3 - Les couples où les deux partenaires sont séropositifs pour le VIH

Le problème de la transmission materno-fotale est le même que précédemment. Il existe des incertitudes persistantes sur le risque possible de recontamination réciproque avec des souches ayant acquis une résistance aux antrirétroviraux. Il est bon que le médecin en informe les couples.

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION PAR VIH ET STRATEGIES D'UTILISATION DES ANTIRETROVIRAUX CHEZ L'ENFANT

1 - Diagnostic de l'infection chez l'enfant

Les circonstances de diagnostic de l'infection par le VIH chez l'enfant font appel à différentes techniques qui doivent être mises en oeuvre en fonction du contexte thérapeutique et de l'âge de l'enfant (103).

1.1 - Diagnostic de l'infection par le VIH chez l'enfant, en l'absence de traitement préventif

En l'absence de traitement préventif, le risque d'infection de l'enfant est de 15 à 20%; un tiers des enfants sont infectés *in utero* alors que deux tiers le sont à la naissance. Les premières semaines de vie correspondent à une phase de primo-infection et le diagnostic est facilement posé par la mise en évidence du virus par culture cellulaire et/ou PCR-ADN VIH et par dosage de l'ARN-VIH plasmatique. Le choix des techniques à réaliser est fait par le laboratoire de virologie suivant les techniques disponibles et l'expérience dans le domaine. Les enfants infectés *in utero* ont des résultats positifs dès la naissance, alors que les enfants infectés *intra-partum* ont des résultats négatifs à la naissance, puis positifs sur les prélèvements ultérieurs. Il n'existe pas à ce jour de technique de PCR-ADN VIH commercialisée capable de détecter l'ensemble des sous-types viraux du groupe M et les virus de groupe O connus. La majorité des laboratoires utilisent des techniques non commerciales optimisées pour permettre l'amplification d'un maximum de génotypes viraux. La procédure diagnostique impose donc un prélèvement sanguin dans les premiers jours de vie (2 à 5 ml sur citrate ou EDTA) avec prescription de culture virale VIH et/ou PCR-ADN VIH, associée éventuellement à la recherche d'ARN-VIH plasmatique, puis les mêmes examens à l'âge d'un mois et de trois mois.

Tout résultat positif nécessite d'être confirmé sur un deuxième échantillon pour affirmer une infection par le VIH. Pour considérer un enfant comme non infecté, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements totalement négatifs, prélevés en dehors de la première semaine de vie. L'enfant est suivi jusqu'à disparition des anticorps maternels vers 15-18 mois.

1.2 - Diagnostic chez le nouveau-né de mère séropositive ayant reçu un traitement antirétroviral préventif

Ce sont les circonstances de diagnostic actuellement les plus fréquentes. L'utilisation

d'antirétroviraux, surtout en associations, peut gêner la détection du virus par inhibition de la réplication virale. De fait, durant la période de traitement de l'enfant (habituellement 6 semaines), seule la détection par PCR-ADN VIH des cellules infectées est éventuellement positive chez les nouveau-nés atteints. Par contre, dès l'arrêt du traitement préventif, la réplication virale reprend et devient décelable par culture virale ou par PCR-ADN VIH lymphocytaires, mais aussi par recherche de l'ARN-VIH plasmatique ou éventuellement par recherche d'antigène p24 dans le plasma. En cas de doute diagnostique durant la période de traitement préventif, le maintien du traitement pendant la période habituelle de six semaines reste indiqué et les recherches sont répétées quelques jours après l'arrêt thérapeutique pour obtenir des résultats positifs nets. Un bilan clinique et biologique permet ensuite une éventuelle décision de mise sous traitement antirétroviral. La procédure diagnostique comporte donc dans cette situation les étapes suivantes :

- un prélèvement pendant la première semaine de vie puis à un mois pour recherche du virus, en priorité par PCR-ADN VIH, et par culture si la quantité de sang le permet. En cas de positivité, l'ARN-VIH plasmatique est quantifié.
- quinze jours à trois semaines après l'arrêt du traitement préventif, puis un mois plus tard, les mêmes examens sont répétés.

Tout résultat positif doit être confirmé sans délai sur un deuxième échantillon, pour poser un diagnostic définitif d'infection. A l'inverse, il est nécessaire d'avoir au moins deux résultats négatifs sur des échantillons prélevés en dehors de la période de traitement de l'enfant pour considérer un enfant comme non infecté. L'enfant est suivi jusqu'à disparition des anticorps maternels vers 15-18 mois.

1.3 - Diagnostic de l'infection de l'enfant après l'âge de 18 mois

La présence d'anticorps d'origine maternelle décelable chez l'enfant jusqu'à l'âge de 15-18 mois empêche toute démarche diagnostique sérologique jusqu'à cet âge. Au delà de l'âge de 18 mois, le diagnostic se fait de la même façon que chez l'adulte en utilisant les techniques sérologiques (ELISA et Western-Blot VIH). Les techniques de recherche directe du virus ne sont pas nécessaires et la sérologie est suffisante pour poser le diagnostic d'infection. L'étude de la sérologie VIH chez la mère est indispensable, et une sérologie positive sera confirmée sur un deuxième échantillon.

2 - Poursuite chez l'enfant du traitement préventif de la transmission

Désinfection de la peau et des muqueuses

A la naissance, la plupart des centres proposent un bain de l'enfant dans un produit virucide peu irritant tel que la chlorhexidine mais son intérêt n'est pas démontré. L'aspiration gastrique - où du virus peut être isolé pendant quelques heures après la naissance chez des enfants non infectés - doit être le moins traumatique possible.

Traitement antirétroviral

L'essai initial de prévention par la Zidovudine (essai ACTG076-ANRS024) comportait une phase post-natale de traitement du nouveau-né arbitrairement fixée à 6 semaines. Bien que le rôle préventif de cette phase post-natale du traitement soit impossible à apprécier par rapport à celui des phases pré et per-natales, le traitement post-natal est devenu une règle en pratique quotidienne, y compris lorsque la mère n'a pas reçu de traitement préventif ou n'en a reçu qu'une partie. Le traitement est débuté le plus tôt possible, dans les heures qui suivent la naissance à la dose de 2mg/kg toutes les 6 heures. La tolérance du traitement est correcte, à l'exception d'une baisse modérée de l'hémoglobine rapidement réversible à l'arrêt du traitement. Un contrôle des paramètres hématologiques est réalisé aux mêmes échéances que celles de la procédure diagnostique. En cas de baisse trop importante de l'hémoglobine pouvant justifier à terme une transfusion, le traitement est prématurément interrompu. Un contrôle du taux sérique de zidovudine peut être utile en cas de prématurité (diminution de la clairance). La voie intraveineuse peut être utilisée si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale.

L'adjonction de lamivudine (2 mg/kg toutes les 12h) s'est progressivement généralisée à l'occasion du protocole ANRS 075 sans que l'efficacité d'une telle bithérapie soit encore démontrée. La tolérance semble peu différente de celle observée en monothérapie par la zidovudine. Les données de tolérance et la pharmacocinétique des autres molécules chez le nouveau-né, surtout des antiprotéases, ne sont pas suffisantes pour permettre leur prescription à titre préventif en dehors d'un protocole de recherche.

3 - Traitement antirétroviral de l'enfant infecté par le VIH

Les grandes convergences cliniques et biologiques de l'infection par le VIH aux différents âges de la vie justifient l'extrapolation sans délai à l'enfant des acquis et des incertitudes de la thérapeutique antirétrovirale utilisée chez l'adulte. Quelques spécificités susceptibles de nuancer cette position de principe doivent toutefois être rappelées.

3.1 - Profil évolutif et marqueurs prédictifs

La maladie de l'enfant est dite d'évolution "bimodale" car 10 à 15% des enfants infectés développent une forme évolutive précoce et sévère alors que les autres enfants ont un potentiel évolutif peu différent de celui de l'adulte avec un risque cumulatif de SIDA de l'ordre de 3% par an en l'absence de traitement (104). Comme chez l'adulte, l'évaluation pronostique est basée sur la mesure du taux de lymphocytes CD4 circulants et de la charge virale. Chez l'enfant, le taux de lymphocytes CD4 est généralement exprimé en pourcentage du nombre total de lymphocytes, à cause des variations physiologiques du nombre de lymphocytes avec l'âge (hyperlymphocytose progressivement décroissante de 0 à 6 ans). Les seuils de déficits immunitaires exprimés en pourcentage sont ainsi les mêmes quel que soit l'âge de l'enfant alors qu'ils varient de façon importante lorsqu'ils sont exprimés en nombre absolu (105, 106) (Annexe 5). Chez l'enfant de plus de 2-3 ans, la morbidité infectieuse opportuniste est directement dépendante, comme chez l'adulte, du degré de lymphopénie CD4. La relation est moins nette chez le nourrisson, surtout avant 1 an, car des infections opportunistes peuvent être

observées malgré un pourcentage de lymphocytes CD4 supérieur à 10-15%.

Si la charge virale est à l'évidence un marqueur très prédictif de l'évolution de la maladie, indépendant et complémentaire du taux de lymphocytes CD4, l'analyse statistique de cette valeur prédictive à moyen ou long terme sur l'incidence de la morbidité et de la mortalité est encore fragmentaire et n'atteint pas la précision et la cohérence des études menées chez l'adulte. Des deux seules études disponibles (107, 108) et des expériences non encore publiées, il apparaît ce qui suit :

a) Le pic de réplication après infection du nouveau-né atteint en quelques semaines des valeurs parfois très élevées ($> 10^7$ copies d'ARN VIH/ml de plasma) et la décroissance est nettement plus lente que chez l'adulte. Les enfants atteints d'une forme précoce et sévère ont en moyenne des charges virales plus élevées dans les premières semaines et mois de vie mais la grande dispersion des valeurs rend l'analyse individuelle difficile et seul les résultats virologiques de la naissance (isolement du virus et quantification possible avant J7) sont réellement prédictifs d'une telle évolution (109). A l'inverse, des valeurs élevées dans les deux premières années de vie ne sont pas nécessairement synonymes d'évolution rapidement défavorable.

b) Sans traitement, la négativation de la charge virale, mesurée par quantification de l'ARN plasmatique est rare et ne concerne pas plus de 10% des enfants, même en considérant des seuils aussi élevés que 200-500 copies d'ARN/ml de plasma.

Ces valeurs de charge virale, globalement plus élevées que chez l'adulte, contrastent pourtant avec une morbidité et une mortalité proches de celles de l'adulte (même en incluant les enfants atteints d'une forme précoce et sévère avec encéphalopathie). D'autres analyses de la valeur prédictive de la charge virale ainsi que la définition d'autres déterminants de l'évolution de l'infection (génétique de l'hôte notamment) sont indispensables.

3.2 - Molécules antivirales (tableau 1) et premiers résultats des trithérapies chez l'enfant

Tous les analogues nucléosidiques sont désormais disponibles sous forme buvable, plus ou moins adaptée à l'enfant. Parmi les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, seule la névirapine est actuellement disponible sous forme buvable. Les molécules de type antiprotéases sont encore mal adaptées à l'usage pédiatrique même quand une forme buvable est disponible (ritonavir, nelfinavir). En outre, les données de pharmacocinétique et de tolérance à long terme restent encore fragmentaires, voire inexistantes chez le nouveau-né. Par ailleurs, la disponibilité administrative (tableau 1) des molécules pour l'enfant devient un problème lorsqu'une procédure d'ATU " mixte " adulte-enfant est transformée en AMM, si celle-ci n'inclut pas d'emblée l'enfant. La mise en place précoce d'études de tolérance et de pharmacocinétique pédiatrique en même temps que des efforts sur la mise au point de formes galéniques adaptées sont impératifs.

Les premières données de multithérapie avec antiprotéases chez l'enfant en Europe et aux USA sont convergentes et montrent un fort taux " d'échec virologique ". Dans

l'observatoire français qui compte plus de 200 observations, seul un enfant sur deux a une charge virale inférieure à 10 000 copies après trois mois de traitement et un sur dix a une charge virale inférieure à 200 copies. La compilation des différentes études Nord-Américaines disponibles (110) donne des résultats similaires. Les causes de cet échec relatif peuvent être multiples : difficulté de prise du traitement, moindre biodisponibilité des antiprotéases, cinétique de réplication virale différente. Même si les problèmes de compliance sont à l'évidence majeurs et nécessitent une grande attention et la mise en place d'aide et d'évaluation spécifiques, les autres hypothèses méritent d'être rapidement explorées. Les conséquences de la persistance de la réplication virale sous antiprotéases restent à évaluer. Des résultats clinico-immuno-virologiques dissociés avec une amélioration clinique et immunitaire malgré la persistance d'une charge virale non modifiée (ou abaissée de façon transitoire) sont parfois observés chez l'enfant comme chez l'adulte, mais doivent être mis en perspective avec le risque d'acquisition de mutants résistants, problème potentiel majeur dans cette situation.

Il est possible, mais non encore démontré, que les traitements les plus récents, chez des enfants à un stade moins avancé, avec des molécules mieux acceptées par l'enfant et dans des combinaisons plus judicieuses, présentent un taux d'échec virologique moins élevé. La poursuite de la collecte d'information à l'échelon national permettra de répondre.

Pour l'ensemble de ces situations et quel que soit l'âge de l'enfant, le choix des molécules obéit aux mêmes règles que celles définies pour l'adulte en tenant compte des formulations pédiatriques d'antiprotéases disponibles. La complexité croissante des traitements, le risque pour l'enfant d'un traitement mal conduit, le faible nombre d'enfants concernés et l'absolue nécessité d'une évaluation permanente de l'impact clinico-biologique et de la toxicité imposent une coordination entre centre spécialisé, pédiatre généraliste et les différents relais locaux.

3.3 - Indication du traitement antirétroviral en dehors de la période néonatale

a) Enfants non traités au préalable

Enfants symptomatiques. Un consensus s'établit pour proposer une multithérapie avec antiprotéases pour les enfants présentant ou ayant présenté des symptômes du groupe B ou C de la classification CDC (Annexe 5). Contrairement aux recommandations américaines, le groupe A - qui concerne pratiquement tous les enfants infectés - n'est pas actuellement retenu comme critère de traitement en l'absence de perturbation immuno-virologique significative.

Enfants asymptomatiques, de classe N ou A. Comme chez l'adulte, l'abstention thérapeutique est généralement proposée chez un enfant asymptomatique si la charge virale est inférieure à 10 000 copies d'ARN/ml de plasma et la proportion de lymphocytes CD4 supérieure à 25%. Dans tous les autres cas, une trithérapie avec antiprotéase est indiquée. En l'état actuel des molécules disponibles, certains experts estiment toutefois qu'une abstention peut être justifiée jusqu'à des valeurs plus élevées de charge virale (30-50 000 copies/ml de plasma) ou une proportion de lymphocytes CD4 supérieure à 20%, surtout lorsque existent des craintes sur l'acceptation d'une

multithérapie par l'enfant et son entourage. La place respective dans ce cas particulier d'une abstention thérapeutique provisoire, d'une bithérapie nucléosidique ou d'une multithérapie incluant des inhibiteurs non nucléosidiques mais sans inhibiteur de protéase n'est pas établie et sera définie par des protocoles menés chez l'adulte. Dans tous les cas, une surveillance accrue des paramètres cliniques et biologiques sera instituée ainsi qu'une réflexion sur les aides spécifiques éventuelles à mettre en place pour favoriser l'acceptation d'un tel traitement.

b) Enfants déjà traités par bithérapie nucléosidique

Les indications du passage à la trithérapie sont les mêmes que pour les enfants non préalablement traités; les mêmes restrictions s'appliquent pour les enfants et les familles réticentes aux difficultés potentielles d'une multithérapie et dont les paramètres immuno-virologiques sont compatibles avec un report de la prescription. Dans ce cas, il peut être légitime d'interrompre la bithérapie pour éviter l'acquisition de mutation de résistance. Dans tous les cas, le passage de bi en trithérapie impose le recours à des molécules auxquelles le virus n'a pas encore été exposé et non la simple adjonction d'une antiprotéase. Si la charge virale est basse (< 1 000 copies d'ARN/ml de plasma) ou indétectable sous bithérapie, le traitement peut être maintenu.

c) Critère de changement de traitement pour les enfants traités par les antiprotéases

Ils devraient logiquement être identiques de ceux définis chez l'adulte. La moins bonne réponse virologique souvent observée chez l'enfant complique toutefois le problème, surtout lorsque cet "échec" virologique s'accompagne d'une amélioration clinique objective et/ou d'une amélioration significative du pourcentage de lymphocytes CD4. Aucune recommandation générale ne peut être encore faite et une analyse au cas par cas est nécessaire mais il n'y a en principe aucune raison que le risque d'émergence de mutant résistant soit moindre chez l'enfant que chez l'adulte.

3.4 - Nouveau-né, primo-infection

L'infection du nouveau-né est une situation privilégiée dans l'optique d'un traitement précoce. Cette situation est devenue rare depuis la mise en place des traitements préventifs mais l'intérêt potentiel justifie une attention particulière. C'est toutefois à cet âge de la vie que les difficultés sont maximales compte-tenu du manque d'information sur la pharmacocinétique et la tolérance à court et long terme des molécules antirétrovirales et notamment des inhibiteurs de protéase. La mise en place imminente d'un protocole européen de multithérapie avant l'âge de 3 mois est une priorité.

Nouveau-né à haut risque de forme précoce et sévère. Cette forme est suspectée quand le virus peut être isolé par culture ou PCR ADN avec quantification de l'ARN plasmatique dès la naissance, quand la proportion de lymphocytes CD4 est inférieure à 30% avant le 7ème jour de vie, quand il existe des symptômes cliniques à la naissance tel qu'hépatosplénomégalie ou polyadénopathie. Un consensus existe alors pour un traitement d'emblée par multithérapie incluant une antiprotéase. Une telle situation, compte-tenu du risque à court terme justifie si besoin une "médicalisation" lourde de

l'enfant avec mise en place d'une sonde gastrique pour l'administration optimale du traitement et/ou l'assistance de l'entourage par un système de type "hospitalisation à domicile". Il est fortement recommandé de confier la mise en place et le suivi d'un tel traitement à un centre spécialisé.

Nouveau-né sans facteur de risque reconnu de forme précoce et sévère. Le traitement précoce par multithérapie avec antiprotéase ne doit être initié que dans le cadre d'un protocole de recherche et dans un centre spécialisé, compte-tenu des incertitudes sur la toxicité et le bénéfice à long terme d'un tel traitement. L'âge jusqu'auquel un enfant est considéré comme relevant de la primo-infection n'est pas consensuel variant de quelques semaines jusqu'à l'âge d'un an.

4 - Exposition accidentelle au VIH chez l'enfant

4.1 - Circonstances

Blessures avec seringue souillée

Le risque potentiel de contamination de l'enfant après blessure avec une seringue usagée est certainement faible, puisqu'à ce jour aucun enfant n'a été déclaré infecté de cette façon ; il n'est sans doute pas nul puisqu'on connaît le risque réel d'infection du personnel soignant par cette voie et l'intérêt d'un traitement préventif par antirétroviraux. Comme chez l'adulte, on s'efforcera de moduler l'évaluation du risque en tenant compte du type de blessure (simple manipulation, égratignure, pique franche) et du contenu de la seringue (absence de sang, sang séché, sang non coagulé). Une sérologie, voire une recherche du VIH peut être effectuée sur la seringue si elle est disponible, mais n'est pas indispensable à l'évaluation du risque. La prescription d'antirétroviraux ne fait pas l'unanimité et peut tenir compte de cette modulation. Elle semble raisonnable chaque fois qu'il y a effraction cutanée (même minime) ou s'il y a doute. Elle est inutile en cas de simple manipulation, ce qui n'est pas toujours facile à affirmer.

Séances sexuelles

Contrairement au risque encore hypothétique de contamination par manipulation de seringue, le risque de contamination sexuelle après viol existe et a déjà été rapporté (111). Il impose la prescription d'antirétroviraux surtout s'il y a présence de sperme et/ou traumatisme local (même sans présence de sperme).

Autres types d'exposition

Des situations d'exposition assez diverses ont été rapportées : manipulation ou mise à la bouche de préservatif souillé, échange d'aliments avec une personne séropositive... Elles sont impossibles à résumer et chaque cas exige une évaluation individuelle. Seule la morsure profonde par un enfant séropositif - bien que n'ayant jamais été à l'origine d'une contamination prouvée - impose un traitement préventif.

4.2 - Traitement préventif et suivi

Seule la prescription de zidovudine, en monothérapie de quelques semaines (4 à 6 semaines en général) a été validée chez l'adulte. Il est probable, mais non encore prouvé, que les combinaisons de bi ou trithérapie auront une meilleure efficacité. L'approche graduée proposée chez l'adulte peut être utilisée pour l'enfant bien que certaines équipes proposent systématiquement une trithérapie. Cette modulation thérapeutique tient compte aussi de la réelle difficulté d'administration des molécules actuellement disponibles pour usage pédiatrique. Le choix des molécules et les doses sont résumés dans le tableau 1, mais peut varier si le " sujet source " est ou n'a pas été traité par antirétroviraux. Le délai de mise en place de ce traitement doit être le plus court possible, dans les heures qui suivent l'exposition. Le délai au-delà duquel le traitement serait inutile n'est pas connu. S'il y a eu exposition importante, le traitement doit être débuté même après un délai de 24-48 heures.

Disponibilité des produits, prescriptions, suivi

La prescription doit pouvoir être faite aux urgences pédiatriques à toute heure du jour et de la nuit ; une trousse de traitement (bi ou trithérapie) doit donc être disponible aux urgences. Le relais doit impérativement être pris par un service hospitalier spécialisé pour réévaluation du risque en dehors de l'urgence, maintien ou arrêt éventuel du traitement, et mise en place du suivi sérologique. Si le traitement est maintenu, il le sera arbitrairement durant 4 semaines par analogie aux schémas proposés chez l'adulte. Le suivi sérologique habituel concerne aussi l'hépatite B et l'hépatite C. Il est interrompu à 3 mois en cas de négativité des tests. Une recherche d'ADN VIH cellulaire (plus sensible que l'ARN VIH plasmatique), doit être adjoint au prélèvement d'un mois. La fiche de suivi, identique à celle utilisée pour le personnel soignant, doit être remplie.

Tableau 1 : Antirétroviraux en pédiatrie

NOM	CLASSE	DOSE USUELLE	ADAPTATION DES DOSES POUR LE NOUVEAU-NE	FORMULATION DISPONIBLE POUR L'ENFANT	AMM ou ATU
AZT ZIDOVUDINE RETROVIR®	IN	90 à 180mg/m ² x 3 à 4 soit environ 5mgkg x 4 à 3 ou 2 prises/jour	2mgkg x 4	gél à 100mg cp à 300mg FB 1ml = 10mg	AMM pédiatrique
DDI DIDANOSINE VIDEX®	IN	90 à 150mg/m ² x 2 soit environ 5mgkg x 2 à jeun (1)	50mgm ² x 2	cp à 25, 50, 100 et 150mg. Pour optimiser l'anti-acide inclus: préférer pour la même dose en 2cp plutôt qu'1 seul (ex : 2x25 plutôt qu'1x50)	AMM pédiatrique
DDC ZALCITABINE HIVID®	IN	0.01mgkg x 3/j	non précisé	FB 1ml = 10mg cp à 0,375 et 0,750mg	AMM adulte
3TC LAMIVUDINE EPIVIR®	IN	4mgkg x 2/jour	2mgkg x 2	cp à 150mg FB 1ml = 10mg	AMM pédiatrique
d4T STAVUDINE ZERIT®	IN	1mgkg x 2/jour	non précisé	gél à 15, 20, 30 et 40mg. FB 1ml = 1mg	AMM pédiatrique
RITONAVIR NORVIR®	IP	350 à 400mg/m ² x 2/jour	non précisé	gél à 100mg FB 1ml = 80mg	AMM adulte
INDINAVIR CRIVAN®	IP	500mg/m ² x 3/jour à jeun (2)	non précisé	gél à 400mg gél à 200mg	AMM adulte
SAQUINAVIR INVIRASE®	IP	Non précisé	non précisé	gél à 200mg	AMM adulte
NELFINAVIR VIRACEPT®	IP	20 à 30mgkg x 3/jour (2)	10mgkg x 3/j	cp à 250mg FB 1mes = 50mg	AMM pédiatrique
NEVIRAPINE VIRAMUNE®	INN	120 à 200mg/m ² x 2/jour (début à 1/2 dose pendant 15 j)	idem	cp 200mg FB 1ml = 10 mg	ATU cohorte

IN : Inhibiteur nucléosidique IP : inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase
 FB : Forme buvable ; cp : comprimé ; gel : gélule (1) dose unique en cours d'étude (2) dose biquotidienne en cours d'étude

ACCIDENTS D'EXPOSITION AU RISQUE DE TRANSMISSION DU VIH

La prise en charge des personnes après accident d'exposition au sang a déjà été décrite dans les précédents rapports. Une circulaire du ministère de l'emploi et de la solidarité (DGS/DH/DRT/DSS n° 98/338 du 9 avril 1998) actualise les recommandations publiées jusqu'alors, en fonction des données actuelles et dans le contexte global de la prise en charge des accidents d'exposition au risque de transmission du VIH quelle que soit leur nature.

Le risque lié à une exposition au VIH peut conduire à la prescription d'un traitement antirétroviral après exposition, ou traitement prophylactique. Au moment où le traitement prophylactique se discute, dans les heures suivant l'exposition, le risque de contamination est potentiel. Le traitement proposé au vu de l'évaluation de ce risque doit durer un mois. Le traitement après exposition au VIH se distingue du traitement de la primo-infection, dont l'indication est discutée sur la présence des marqueurs virologiques.

Bien qu'il persiste des incertitudes concernant l'efficacité d'une telle prescription dans certains types d'exposition et malgré l'absence d'étude de pharmacovigilance, la Commission de l'AMM de l'agence du médicament a émis un avis favorable quant au traitement antirétroviral après exposition. Cet avis est assorti de la recommandation de mise en place d'une évaluation de l'observance, de la tolérance et de l'efficacité de la prophylaxie. Deux remarques sont à ajouter :

- la prescription d'antirétroviraux dans ce cadre n'entre pas dans le cadre de la loi 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée, dite "loi Huriot", relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale ;
- par dérogation à l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale, la prise en charge des antirétroviraux est assurée par l'Assurance Maladie dans les mêmes conditions que dans les indications de traitement de l'infection par le VIH diagnostiquée.

1- Indications

Elles concernent toute personne exposée à un risque, dans un cadre professionnel ou non, par blessure, pratique d'injection de drogue ou relations sexuelles.

Font l'objet de recommandations de traitement les situations qui peuvent être clairement documentées et où le risque peut être analysé. Un traitement antirétroviral après exposition doit être envisagé de préférence dans les 48 heures suivant l'exposition au risque, en particulier si deux conditions sont remplies :

- la personne source est atteinte d'une infection par le VIH ou appartient à un groupe à forte prévalence ;
- la pratique exposante comporte un risque important, ou il s'agit d'une pratique à risque moindre mais avec facteurs de risque aggravants.

Lorsque le risque ne peut être documenté, il est raisonnable de ne pas conseiller le traitement. Cependant intervient en dernière instance la décision du médecin qui peut être amené à ne pas refuser une prescription au delà des recommandations pour de multiples raisons. Il est alors essentiel que ce soit l'occasion d'un travail de prévention du comportement à risque que le traitement après exposition ne saurait remplacer.

Si la connaissance du statut sérologique de la personne source est importante, sinon déterminante, ceci ne peut être fait qu'avec son accord. Tout dépistage à l'insu ou contraint doit être proscrit.

2 - Evaluation du risque

L'évaluation du risque concernant les trois types d'exposition possibles est développée dans l'Annexe 3.

2.1 - Exposition à du sang ou à un liquide biologique contenant du sang

Outre le délai depuis l'exposition, en général court, dans le cas d'accidents professionnels, les éléments à prendre en compte sont principalement les suivants :

- La sévérité de l'exposition, le risque de transmission étant directement lié à la profondeur de la blessure et au type d'aiguille ou de matériel en cause.
- La nature du liquide biologique responsable : seul le sang ou des liquides biologiques contenant du sang ont été à l'origine de cas prouvés de contaminations professionnelles par le VIH.
- Le statut sérologique et clinique de la personne source (la période de primo-infection ou un stade évolué de l'infection par le VIH augmentent le risque de contamination). Quand l'infection de la personne source est connue, les traitements antérieurs, le statut immunitaire et la charge virale doivent être recherchés.

2.2 - Exposition sexuelle

Les éléments à prendre en compte sont principalement les suivants :

- Le délai entre l'exposition et la consultation ; une personne consultant au delà de 48 heures sera plutôt orientée vers une démarche visant à un diagnostic précoce de l'infection.

- Le statut du partenaire source vis-à-vis du VIH, notion primordiale pour évaluer le risque d'une exposition sexuelle, qu'elle soit hétérosexuelle ou homosexuelle.
- La description détaillée de la pratique sexuelle exposante, qui permet de se référer à une hiérarchisation du risque.
- La recherche des facteurs pouvant modifier le risque : le stade de l'infection du partenaire sexuel lorsqu'il est connu comme étant séropositif pour le VIH, la présence d'infections et de lésions génitales, de saignement au cours du rapport sexuel.

2.3 - Exposition par partage de matériel de prise de drogue

Outre le délai entre l'exposition et la consultation, les éléments à prendre en compte sont principalement les suivants :

- La description de la pratique à risque. Elle a une valeur décisionnelle plus forte que la connaissance du statut du partenaire de partage, qui appartient de facto à un groupe à haut risque d'infection par le VIH.
- La présence de certains facteurs modifiant le risque, liés à la pratique de l'injection ou aux caractéristiques de l'usager.

Ces éléments d'appréciation du risque sont des outils proposés aux médecins qui restent les seuls juges de l'opportunité d'un traitement. D'autres éléments issus de la relation médecin/patient déterminent fortement le choix du médecin.

3. Protocole de traitement et de suivi

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'exposition. La limite de 48 heures semble raisonnable pour la recherche d'une efficacité maximale. Cependant, intervient en dernière instance la décision du médecin qui peut prescrire au delà de ce délai. La durée du traitement sera de quatre semaines.

Dans tous les cas le médecin devra présenter aux patients les informations relatives à l'absence de données sur l'efficacité du traitement en cas d'exposition muqueuse ou par échange de matériel d'injection de drogue, au risque d'échec malgré le traitement, aux risques d'effets secondaires des traitements, à l'importance de l'observance et à l'intérêt de la prévention dans la protection contre l'infection par le VIH.

Un bilan initial sera réalisé, puis une surveillance régulière clinique et biologique sera exercée pendant le traitement. Le bilan initial doit comporter une numération formule

sanguine avec compte des plaquettes, et selon le type de traitement, amylasémie, bilan hépatique et rénal, test de grossesse si nécessaire, pour éliminer des contre-indications au traitement et suivre les effets indésirables. Une recherche d'anticorps anti-VIH initiale permettra de revoir rapidement l'attitude thérapeutique en cas d'infection avérée préexistante. Le traitement sera toujours débuté sans attendre le résultat de la sérologie. Un bilan biologique sera répété au **15'** jour de traitement, et sa nature dépendra du traitement appliqué.

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 éventuellement reçu par le patient source, mais en faisant intervenir aussi l'acceptabilité du traitement par la personne exposée et les risques d'effets secondaires. Plusieurs associations sont ainsi possibles, seule devant être évitée l'administration de l'AZT en monothérapie :

- Association de deux inhibiteurs nucléosidiques (IN) et d'une antiprotéase (IP). C'est l'association la plus puissante qu'il est logique de discuter en priorité. On ne dispose cependant 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 tolérance relativement bonne et des interactions médicamenteuses limitées qu'elle comporte. 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.

- 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 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.

En tout état de cause, la décision des modalités de traitement appartient au médecin, au vu de l'analyse de l'ensemble des données dans chaque situation.

Il est souhaitable que la prescription initiale soit de durée limitée (1 à 2 semaines) et les consultations hebdomadaires pour surveiller les effets induits, et exercer un soutien psychologique pour renforcer l'adhésion de la personne au traitement. Une observance parfaite est en effet nécessaire pour optimiser l'effet du traitement.

Détecter la présence d'une infection par le VIH développée malgré le traitement ou, à l'inverse, affirmer l'absence d'infection supposent, après l'arrêt du traitement*, la réalisation des tests suivants :

- 3 à 6 semaines après l'arrêt du traitement, dosage de l'antigénémie p24 (ou ARN VIH plasmatique si ce test est disponible) et sérologie anti-VIH,

- puis trois mois après l'arrêt du traitement, nouvelle sérologie anti-VIH,

*En effet, une exploration virologique pendant le traitement a peu de chances de montrer l'infection et peut même apporter un résultat faussement positif.

- la confirmation définitive de non infection se fera six mois après l'exposition par une dernière sérologie anti-VIH. Cette recherche supplémentaire s'explique par le risque potentiel de retard d'apparition des anticorps du fait du traitement.

L'incertitude entretenue par ces contrôles biologiques répétés nécessite un soutien psychologique pendant cette période d'attente.

4 - Protocole d'évaluation de la prise en charge thérapeutique des expositions avérées ou possibles au VIH

L'évaluation rigoureuse de la prise en charge thérapeutique des expositions avérées ou possibles au VIH est indispensable, au niveau national et international, dans un contexte de données très limitées d'une part sur la toxicité et l'efficacité des antirétroviraux dans cette indication et, d'autre part, sur la tolérance et la compliance au traitement pour des personnes séronégatives.

Cette évaluation repose sur un système de surveillance national géré par le Réseau national de santé publique (RNSP). Cette surveillance est réalisée sur la base d'un questionnaire de déclaration à remplir pour toute personne venant consulter après une exposition récente au VIH. La participation des personnes exposées au VIH à cette surveillance est volontaire. Elles doivent donc être informées de cette évaluation et donner leur accord pour être déclarées. La mise en place des modalités de recueil des données est soumise à l'avis de la CNIL.

Les échecs de traitement post-exposition feront l'objet d'investigations épidémiologiques et virologiques complémentaires pour comprendre les raisons de la séroconversion. Ces échecs correspondront à une séroconversion prouvée de la personne exposée, dans les 5 mois après la fin du traitement antirétroviral double ou triple, suite à une exposition à une source VIH positive. Une collaboration internationale (avec les USA et la Grande Bretagne notamment) sera nécessaire pour étudier l'efficacité du programme et la cause des échecs de prophylaxie.

La partie pédiatrique est traitée dans le chapitre "traitement de l'enfant".

ANNEXES

Annexe 1

Bilan initial et suivi biologique d'une personne séropositive pour le VIH

BILAN INITIAL ET SUIVI BIOLOGIQUE D'UNE PERSONNE SEROPOSITIVE POUR LE VIH

1 - Bilan initial

1.1 La séropositivité pour le VIH (Elisa) doit toujours être confirmée sur un 2ème prélèvement (Elisa et Western- Blot).

1.2 Le bilan initial (tableau 1) et un suivi régulier permettent :

- d'apprécier le retentissement de l'infection par le VIH sur le système immunitaire
- de quantifier l'ARN VIH plasmatique (charge virale) et le taux de lymphocytes CD4 qui constituent des éléments de pronostic essentiels;
- de débiter en temps utile un traitement antirétroviral et un traitement préventif des infections opportunistes ;
- d'établir avec le patient, son médecin traitant et éventuellement son entourage, une relation de confiance facilitant une meilleure réalisation du suivi et la compréhension et l'observance des traitements ;
- de prendre en compte les problèmes d'insertion, de couverture sociale et les problèmes psychologiques pour mettre en place les mesures de soutien et d'accompagnement qu'ils impliquent.

1.3 L'interrogatoire et l'examen clinique sont indispensables.

Chez la femme, un examen gynécologique comportant un frottis est recommandé. Il sera répété une fois par an. Un entretien avec un diététicien, un assistant social, un psychologue doit également être systématiquement envisagé.

2 - Surveillance biologique des personnes non traitées

Ces personnes ont en général plus de 500 lymphocytes CD4/mm³ et une charge virale peu élevée. On peut se limiter à une surveillance tous les 3 à 6 mois des lymphocytes CD4 et de la charge virale, en ajoutant, selon les cas, les examens prévus dans le tableau 1.

3 -Surveillance biologique des personnes traitées

3.1 - La prise de décision thérapeutique et la surveillance de l'efficacité du traitement antirétroviral requièrent habituellement les étapes suivantes :

- discussion et information pratique personnalisée du patient en soulignant l'importance de l'adhésion et de l'observance au traitement ;
- deux mesures de la charge virale et du taux de lymphocytes CD4 avant de débiter le traitement ;
- une vérification de ces deux paramètres après un mois pour s'assurer que la charge virale a diminué d'au moins 1 log₁₀ ;
- la surveillance ultérieure (nombre de lymphocytes CD4 et charge virale) à réaliser en principe tous les trois mois. Elle sera plus rapprochée en cas de résultat insuffisant ou limite au premier mois ou en l'absence d'accroissement du nombre de lymphocytes CD4.

3.2 - Il convient de dépister par ailleurs les effets indésirables du traitement et les interactions possibles des molécules entre elles et avec les traitements associés (voir ces chapitres). Le nombre d'effets secondaires possibles et la complexité des traitements actuels empêchent toute schématisation. Rappelons cependant quelques points de repère :

- la recherche de signes biologiques de pancréatite si cette complication est suspectée, notamment chez les personnes recevant ddI ou ddC ;
- le contrôle périodique du bilan hépatique chez toute personne recevant un traitement complexe, en particulier chez les patients co-infectés par le VHC (voir ce chapitre) ou le VHB ;
- le dosage des triglycérides et du cholestérol et de la glycémie et de la créatinine (tous les trois mois) chez les patients recevant des inhibiteurs de protéases ;
- la vérification des CPK chez les personnes recevant un traitement par l'AZT.

3.3 - En cas d'échec thérapeutique (voir chapitre traitement de deuxième intention) la décision de changement de traitement est rarement urgente. Un bilan de l'échec doit être réalisé prenant en compte les éléments suivants: passé thérapeutique du patient, observance du traitement, survenue antérieure d'effets secondaires, contrôle à un mois d'intervalle de la charge virale et des lymphocytes CD4. Le dosage des inhibiteurs de protéase dans le plasma et l'analyse des résistances génotypique ou phénotypique ne sont pas recommandés (sauf cas particuliers).

4 - Surveillance des personnes ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³

Chez les patients ayant, avant le début du traitement ou par suite de l'insuccès de celui-ci, une forte immunodépression (nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200 et surtout inférieurs à 100) on se méfiera de la survenue d'infections opportunistes sous une forme clinique atypique ou larvée.

En l'absence de manifestation clinique, et chez les patients ayant un nombre de CD4 < 100/mm³, la recherche d'une infection à CMV (rétinite) par un FO et une recherche de marqueurs de replication du CMV dans le sang (Ag pp65, PCR) tous les trois mois, est recommandée. Certains proposent également de dépister une infection à MAC par la réalisation d'hémocultures.

Tableau 1 : Suivi biologique d'une personne atteinte par le VIH traitée ou non par les antirétroviraux

	Bilan initial	Patients non traités	Patients traités (tous les 3 mois)	Patients traités avec CD4<200(*) (tous les 3 mois)
Sérologie VIH	+	-	-	-
NFS, plaquettes	+	+	+	+
CD4-CD8	+	3 à 6 mois	+	+
ARN-VIH	+	+	+	+
Transaminases	+	+	+	+
Sérologie syphilis	+			
Sérologie CMV	+			
Sérologie toxoplasmose	+			
Sérologie VHB	+			
Sérologie VHC	+			
IDR 10u	+	-	-	-
Examen gynécologique	+	Tous les ans	Tous les ans	Tous les 6 mois
Radio du thorax	+	-	-	-
Fond d'oeil	-	-	-	+
CMV (antigénémie ou PCR)	-	-	-	+
Hémoculture (recherche de MAC)	-	-	-	+
Dépistage biologique des effets secondaires des antirétroviraux : CPK, amylase, glycémie, triglycérides, cholestérol, créatinine	-	-	+	+

(*) La recherche d'infection par le CMV ou les mycobactéries atypiques est justifiée essentiellement chez les personnes dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 100/mm³.

Annexe 2

*Interactions médicamenteuses des antirétroviraux :
tableaux récapitulatifs*

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses des inhibiteurs de reverse transcriptase, susceptibles d'induire une diminution d'activité (de l'antirétroviral ou d'un autre médicament) ou des effets indésirables accrus

Antirétroviral	Risque	Associations contre-indiquées	Associations déconseillées ou à éviter	Associations avec précaution d'emploi (*)
Zidovudine	diminution d'activité	stavudine (B)	ribavirine (D)	carbamazépine (G) phénobarbital (G) phénytoïne (G) primidone (G) rifampicine (G)
	effets indésirables accrus			voir tableau 3 (I) acide valproïque (K) atovaquone (K) fluconazole (K) méthadone (K) phénytoïne (K) probénécide (J) pyriméthamine (K) valpromide (K)
Didanosine	diminution d'activité		ganciclovir (C)	dapsone (A) indinavir (A) itraconazole (A) kétoconazole (A) pyriméthamine (A) quinolones (A) ritonavir (A) tétracyclines (A)
	effets indésirables accrus		ganciclovir (I et K) zalcitabine (I)	voir tableau 3 (I) pentamidine IV (I)
Zalcitabine	diminution d'activité		lamivudine (B)	antiacides topiques (A)
	effets indésirables accrus		didanosine (I) stavudine (I)	voir tableau 3 (I)

Mécanismes des interactions :

- (A) Diminution d'absorption
- (B) Compétition pour la phosphorylation
- (C) Diminution de concentration (mécanisme non précisé)
- (D) Non précisé de diminution d'activité in vitro
- (F) Inhibition d'activation
- (G) Induction du cytochrome P450 ou de la conjugaison
- (I) Effets indésirables communs
- (J) Inhibition de la conjugaison
- (K) Elévation de concentration (mécanisme non précisé)
- (L) Diminution de la clairance rénale
- (M) Compétition sur une alcool-déshydrogénase
- (N) Inhibition du cytochrome P450

(*) Précautions d'emploi :

elles peuvent être :

- surveillance accrue des effets indésirables ;
- surveillance de la concentration plasmatique de l'un des médicaments ;
- modification éventuelle de l'une des posologies ;
- prise à des moments différents.

Tableau 1 (suite) : Interactions médicamenteuses des inhibiteurs de reverse transcriptase, susceptibles d'induire une diminution d'activité (de l'antirétroviral ou d'un autre médicament) ou des effets indésirables accrus

Antirétroviral	Risque	Associations contre-indiquées	Associations déconseillées ou à éviter	Associations avec précaution d'emploi (*)
Lamivudine	diminution d'activité		zalcitabine (B)	
	effets indésirables accrus			voir tableau 3 (I) triméthoprim (L)
Stavudine	diminution d'activité	zidovudine (B)	doxorubicine (F)	
	effets indésirables accrus		zalcitabine (I)	voir tableau 3 (I)
Abacavir	diminution d'activité	données non disponibles	données non disponibles	données non disponibles
	effets indésirables accrus	données non disponibles	données non disponibles	voir tableau 3 (I)
Névirapine	diminution d'activité	carbamazépine (G) phénobarbital (G) phénytoïne (G) primidone (G) rifampicine (G)	éthynil-oestradiol (N) saquinavir (N) autres inducteurs (G : voir tableau 4)	indinavir (G)
	effets indésirables accrus	kétoconazole (N)		voir tableau 3 (I)
Efavirenz	diminution d'activité	carbamazépine (G) phénobarbital (G) phénytoïne (G) primidone (G) rifampicine (G)	autres inducteurs (G : voir tableau 4)	indinavir (N)
	effets indésirables accrus	astémizole (N) cisapride (N) terfénadine (N)	éthynil-oestradiol (K) midazolam (N) ritonavir (N) triazolam (N)	voir tableau 3 (I) clarithromycine (N)

Mécanismes des interactions :

- (A) Diminution d'absorption
- (B) Compétition pour la phosphorylation
- (C) Diminution de concentration (mécanisme non précisé)
- (D) Non précisé de diminution d'activité in vitro
- (F) Inhibition d'activation
- (G) Induction du cytochrome P450 ou de la conjugaison
- (I) Effets indésirables communs
- (J) Inhibition de la conjugaison
- (K) Elévation de concentration (mécanisme non précisé)
- (L) Diminution de la clairance rénale
- (M) Compétition sur une alcool-déshydrogénase
- (N) Inhibition du cytochrome P450

(*) Précautions d'emploi :
elles peuvent être :

- surveillance accrue des effets indésirables ;
- surveillance de la concentration plasmatique de l'un des médicaments ;
- modification éventuelle de l'une des posologies ;
- prise à des moments différents.

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses des inhibiteurs de protéase, susceptibles d'induire une diminution d'activité (de l'antirétroviral ou d'un autre médicament) ou des effets indésirables accrus

Antirétroviral	Risque	Associations contre-indiquées	Associations déconseillées ou à éviter	Associations avec précaution d'emploi (*)
Saquinavir (gélules)	diminution d'activité	carbamazépine (G) phénobarbital (G) phénytoïne (G) primidone (G) rifampicine (G)	autres inducteurs (G : voir tableau 4)	
	effets indésirables accrus	astémizole (N) cisapride (N) terfénadine (N)		voir tableau 3 (I) midazolam (N) triazolam (N)
Indinavir	diminution d'activité	rifampicine (G)	carbamazépine (G) phénobarbital (G) phénytoïne (G) primidone (G)	antiacides topiques (A) didanosine (A) in. pompe protons (A) efavirenz (G) névirapine (G) rifabutine (G)
	effets indésirables accrus	astémizole (N) cisapride (N) terfénadine (N)	alprazolam (N) midazolam (N) triazolam (N)	voir tableau 3 (I) itraconazole (N) kétoconazole (N) rifabutine (N)
Nelfinavir	diminution d'activité	rifampicine (G)	carbamazépine (G) éthynil-oestradiol (N) phénobarbital (G) phénytoïne (G) primidone (G)	rifabutine (G)
	effets indésirables accrus	amiodarone (N) astémizole (N) cisapride (N) dihydroergotamine (N) ergotamine (N) quinidine (N) terfénadine (N)	alprazolam (N) midazolam (N) triazolam (N)	voir tableau 3 (I) indinavir (N) rifabutine (N) ritonavir (N)
Ritonavir (gélules)	diminution d'activité		éthynil-oestradiol (G)	didanosine (C) méthadone (G) théophylline (G)
	effets indésirables accrus	astémizole (N) cisapride (N) dihydroergotamine (N) ergotamine (N) terfénadine (N) amiodarone (N) bépridil (N) clozapine (N) dextropropoxyphène (N) encaïnide (N) flécaïnide (N) péthidine (N) pimozide (N) piroxicam (N) propafénone (N) quinidine (N) rifabutine (N)	clorazébate (N) diazépam (N) estazolam (N) flurazépam (N) midazolam (N) triazolam (N) zolpidem (N)	voir tableau 3 (I) clarithromycine (N) désipramine (N)

Mécanismes des interactions et précautions d'emploi (*) : voir tableau 1 pages précédentes.

Tableau 3 : Types d'effets indésirables communs à plusieurs médicaments

Toxicité hématologique	Toxicité pancréatique	Toxicité neurologique
lamivudine zidovudine indinavir néfinavir	- Diabète : inhibiteurs de protéase pentamidine IV antimoniade de méglumine	- Neuropathie périphérique : didanosine zalcitabine stavudine ritonavir
ganciclovir interféron alpha vidarabine primaquine dapson cotrimoxazole pyriméthamine sulfadiazine clindamycine triméthoprime triméthrexate métronidazole fumagilline amphotéricine B flucytosine rifabutine fluoroquinolones	- Pancréatite clinique ou biologique (élévation de l'amylasémie et/ou de la lipasémie): didanosine zalcitabine stavudine pentamidine IV antimoniade de méglumine	amphotéricine B antimoniade de méglumine sulfamides dapson ethionamide flucytosine ganciclovir isoniazide métronidazole nitrofurantoïne prothionamide pyriméthamine ribavirine vidarabine
	Toxicité hépatique	
	- Elévation des transaminases :	phénytoïne thalidomide
cytostatiques (épirubicine, étoposide, vinblastine, doxorubicine, daunorubicine, cyclophospha- mide)	zidovudine didanosine stavudine névirapine ritonavir	cytostatiques (étoposide, vinblastine, vincristine, vindésine, cisplatine, analogues du platine)
	triméthrexate antimoniade de méglumine kétoconazole flucytosine isoniazide rifabutine pyrazinamide ethionamide prothionamide azithromycine sulfamides	- Névrite optique : isoniazide, ethambutol
Toxicité rénale		- Atteinte neurologique centrale : ganciclovir isoniazide cyclosérine
sulfadrazine indinavir		
foscarnet cidofovir cotrimoxazole pentamidine IV triméthrexate amphotéricine B IV antimoniade de méglumine aminosides ciclosporine	phénytoïne acide valproïque carbamazépine clofazimine ganciclovir	- Atteinte neuro-musculaire : clindamycine + bloquants neuro- musculaires
Toxicité cutanée	- Elévation de la bilirubinémie :	
abacavir efavirenz névirapine delavirdine	indinavir	
sulfamides dapson pyriméthamine triméthoprime probenécide atovaquone rifampicine pyrazinamide bléomycine		

**Tableau 4 : Inducteurs et inhibiteurs du cytochrome P450 ou de certaines conjugaisons
et médicaments pouvant être utilisés en remplacement**

Inducteurs du CYP3A	Alternatives
(peuvent provoquer une baisse de concentration plasmatique d'un médicament associé)	
<u>Anticonvulsivants :</u> carbamazépine ++ phénobarbital ++ phénytoïne ++ primidone ++	autres anticonvulsivants : acide valproïque, gabapentine, lamotrigine, tiagabine
<u>Rifamycines :</u> rifampicine ++ rifabutine	azithromycine ou clarithromycine
<u>Antirétroviraux :</u> efavirenz névirapine ritonavir (sauf CYP3A)	autres antirétroviraux : analogues nucléosidiques, délavirdine, indinavir, saquinavir
<u>Autres :</u> dexaméthasone prednisone lansoprazole	
Inhibiteurs du CYP3A	
(peuvent provoquer une élévation de concentra- tion plasmatique d'un médicament associé)	
<u>Antirétroviraux :</u> délavirdine indinavir nelfinavir ritonavir	autres antirétroviraux : analogues nucléosidiques, névirapine, efavirenz, saquinavir
<u>Macrolides :</u> érythromycine ++ clarithromycine + dirithromycine midécamycine roxithromycine	azithromycine
<u>Azolés :</u> kétoconazole ++ itraconazole ++ fluconazole miconazole	antifongiques topiques, amphotéricine B
<u>Autres :</u> cimétidine + jus de pamplemousse	ranitidine, famotidine

Tableau 5 : Substrats métabolisés totalement ou partiellement par le cytochrome P450 3A

Substrats du CYP3A

Antirétroviraux :

névirapine, efavirenz,
saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir

Inhibiteurs calciques dihydropyridines :

amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine,
nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine

Inhibiteurs calciques autres :

bépridil
diltiazem
perhexiline
vérapamil

Autres cardio-vasculaires :

amiodarone
lidocaïne
quinidine
digitoxine

Psychotropes :

alprazolam
midazolam
triazolam
diazépam

fluoxétine
imipramine

amphétamines (dont MDMA = ecstasy)
méthadone

Hypolipémiants :

fluvastatine
lovastatine
pravastatine
simvastatine

Anti-infectieux :

clindamycine
érythromycine
dapsone

Autres :

astémizole
cisapride
terfénapide
ciclosporine
dihydroergotamine
dextrométhorphan
corticostéroïdes
tamoxifène
testostérone
progestérone
éthyniloestradiol
tacrolimus
carbamazépine
warfarine

Tableau 6 : Interactions alimentaires des antirétroviraux et conséquences

Zidovudine	Bonne absorption digestive (65 %)	Peut être prise pendant ou en-dehors des repas.
Didanosine	Absorption diminuée de 50 % (par l'acidité gastrique).	Prendre les 2 cp ensemble, croqués ou dissous (dans > 30 ml d'eau ou de jus de pomme) et à jeûn : 1/2 h à 1 h avant un repas et ≥ 2 h après un repas. Voir par ailleurs les intervalles de prises par rapport à d'autres médicaments.
Zalcitabine	Absorption > 85 %, légèrement diminuée par les aliments.	Peut donc être prise pendant ou en-dehors des repas.
Lamivudine	Absorption de 80 à 85 %. Cmax diminuée de 47 % par les aliments, mais sans modification de l'aire sous la courbe.	Peut donc être prise pendant ou en-dehors des repas.
Stavudine	Absorption = 86 %, légèrement diminuée par les aliments.	Peut donc être prise pendant ou en-dehors des repas.
Abacavir	Cmax diminuée de 35 % par les aliments, mais avec diminution de l'aire sous la courbe de 5 % seulement (non significatif).	Peut donc être pris pendant ou en-dehors des repas.
Névirapine	Bonne absorption digestive (> 90 %) modifiée ni par les aliments, ni par la ddl, ni par les anti-acides.	Peut donc être prise pendant ou en-dehors des repas.
Efavirenz	Absorption peu modifiée par un repas normal et augmentée de 50 % après un repas riche en matières grasses.	Peut donc être pris pendant ou en-dehors des repas. Par précaution, assurer une bonne hydratation.
Saquinavir	Meilleure absorption avec la prise d'aliments mais la biodisponibilité de la forme actuelle après un repas copieux reste faible.	A prendre au cours ou dans les 2 h après un repas.
Ritonavir	La prise au cours des repas provoque une exposition plus élevée au ritonavir qu'une prise à jeûn.	A prendre plutôt au cours d'un repas.
Indinavir	Absorption rapide à jeûn, diminuée de 80 % par la prise d'aliments lipidiques et protéiques.	A prendre : - à jeûn (1h avant et 2 h après un repas) ; - avec de l'eau ou d'autres liquides ou encore avec une collation glucidique sans graisse ; - à au moins 1 heure d'intervalle d'une prise de ddl. Et boire 1,5 à 2 l d'eau <u>non alcaline</u> par jour, surtout dans les 3 heures qui suivent les prises.
Nelfinavir	Sur un estomac vide, l'aire sous la courbe est diminuée de 27 à 52 %.	A prendre au cours d'un repas.

Tableau 7 : Contextes pathologiques et antirétroviraux : conduites à tenir

Pathologies et médicaments	Conduite à tenir
<u>Insuffisance rénale</u>	
Didanosine :	-> Diminuer la posologie (50 % chez l'anurique dialysé).
Zalcitabine :	-> Adapter la posologie à la clairance de la créatinine.
Lamivudine :	-> Adapter la posologie à la clairance de la créatinine.
Stavudine :	-> Adapter la posologie à la clairance de la créatinine ; contre-indication si < 10 ml /mn.
Névirapine :	-> Contre-indication en l'absence de données.
Saquinavir :	-> Contre-indication si insuffisance rénale sévère.
Indinavir :	-> Prudence si insuffisance rénale, hypovolémie, antécédent de lithiase urinaire ; interruption si une néphropathie apparaît sous traitement.
<u>Altération des tests hépatiques</u>	
Didanosine :	-> Envisager un ajustement de posologie en cas d'insuffisance hépatique.
Lamivudine :	-> Prudence en cas de cirrhose sévère liée au virus de l'hépatite B.
Stavudine :	-> Arrêt transitoire ou définitif en cas d'élévation des transaminases.
Névirapine :	-> Contre-indication en raison de son métabolisme et en l'absence de données ; arrêt en cas de perturbation modérée à sévère des paramètres fonctionnels.
Inhibiteurs de protéase	- En cas d'insuffisance hépatique sévère : sont contre-indiqués. - En cas d'insuffisance légère à modérée en rapport avec une cirrhose : diminuer la dose d'indinavir à 600 mg x 3/j et administrer le nelfinavir ou le ritonavir avec précautions.
<u>Pancréatite</u>	
Didanosine Zalcitabine Lamivudine Stavudine	Pour ces quatre produits : - Prudence en cas d'antécédent de pancréatite ou d'hypertriglycémie ; - Arrêt en cas de survenue d'une pancréatite (clinique ou biologique).
<u>Diabète</u>	
Inhibiteurs de protéase	Prudence en cas de diabète préexistant. En cours de traitement : surveiller et équilibrer ; une interruption peut être nécessaire.
<u>Troubles hématologiques</u>	
Zidovudine :	-> Contre-indiquée si Hb < 7,5 g /dl ou PNN < 750 /mm ³ ; diminuer la dose si Hb < 10 g /dl ou PNN < 1.200 /mm ³ ; arrêter si Hb < 8 g /dl ou PNN < 750 /mm ³ .
Indinavir :	-> En cas d'anémie hémolytique sous indinavir : arrêter.
Inhib. de protéase :	-> En cas d'hémophilie : surveiller la survenue de saignements.
<u>Neuropathie périphérique</u>	
Didanosine Zalcitabine Lamivudine Stavudine	- En cas de neuropathie périphérique non guérie : la didanosine est contreindiquée. - En cas d'antécédent de neuropathie périphérique (diabétique, éthylique,...) : - contre-indication de la zalcitabine - utilisation prudente de la didanosine, la lamivudine et la stavudine. - En cas de survenue d'une neuropathie périphérique : arrêt de la didanosine, de la zalcitabine et de la stavudine.

Tableau 8 : Interactions pharmacocinétiques entre inhibiteurs de protéases et analogues non nucléosidiques

	INDINAVIR (IDV)	RITONAVIR (RTV)	SAQUINAVIR sgc (SQV)	NELFINAVIR (NFV)	AMPRENAVIR (AMP)
NEVIRAPINE (NVP)	- NVP ↓ AUC IDV 28% - IDV sans effet sur NVP	- NVP sans effet sur RTV - RTV sans effet sur NVP	- NVP ↓ AUC SQV(hgc) 25% (Pas de données pour sgc) - SQV sans effet sur NVP	- NVP ↑ AUC NFV 8% - NFV sans effet sur NVP	Pas de données
DELAVIRDINE (DLV)	- DLV ↑ AUC IDV 100% - IDV sans effet sur DLV	- DLV sans effet sur RTV - RTV sans effet sur DLV	- DLV ↑ AUC SQV (hgc) 500 % - effet SQV sur DLV : pas de données	- DLV effet opposé sur NFV et son métabolite - NFV ↓ AUC DLV 40%	Pas de données
EFAVIRENZ (EFZ)	- EFZ ↓ AUC IDV 30% - IND sans effet sur EFZ	Pas de données	Pas de données	- EFZ : effet opposé sur NFV et son métabolite - NFV sans effet sur EFZ	- EFZ ↓ AUC AMP 36% - AMP ↑ AUC EFZ 15%

AUC* : area under the concentration curve

hgc : hard gel capsule (première formulation du SQV)
sgc : soft gel capsule (deuxième formulation du SQV)

Annexe 3

Accident d'exposition au sang : annexe 2 de la circulaire DGS/DH/DRT/DSS n° 98/228 du 9 avril 1998 relative aux recommandations de mise en oeuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH

[S'agissant de l'enfant, voir chapitre "traitement antirétroviral chez l'enfant"]

**ACCIDENT D'EXPOSITION AU RISQUE
DE TRANSMISSION DU VIH
PROCESSUS D'APPRECIATION DU RISQUE**

Extrait de la circulaire DGS/DH/DRT/DSS n° 98/228 du 9 avril 1998 relative aux recommandations de mise en oeuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH.

I- EXPOSITION ACCIDENTELLE A DU SANG OU A UN LIQUIDE BIOLOGIQUE CONTENANT DU SANG

Les expositions accidentelles peuvent survenir dans un cadre professionnel chez un soignant, un cadre professionnel hors champ du soin ou hors cadre professionnel (soin à un patient par son entourage, piqûre par une seringue abandonnée sur la voie publique par exemple). Une exposition accidentelle, qu'elle ait lieu au cours d'un exercice professionnel ou non, est définie par un contact avec du sang ou un liquide contenant du sang lors d'une piqûre avec une aiguille, d'une coupure avec un objet tranchant ou par un contact avec du sang ou du liquide contaminé sur une plaie, une peau non intacte ou une muqueuse.

Des études sur le personnel de santé exposé à du sang infecté par le VIH ont permis de chiffrer le risque de transmission à 0,32% [0,18%-0,46%] après une exposition percutanée et n'ont identifié qu'un cas de séroconversion après projection sur les muqueuses ou sur la peau lésée. Aucune étude n'existe concernant les blessures accidentelles hors activité de soin, mais deux cas de contamination ont été rapportés en France, l'une chez un éboueur et l'autre chez un collecteur de déchets.

I - A - RAPPEL DES MESURES GENERALES DE PREVENTION

Les mesures de prévention à respecter lors de la manipulation de sang et de liquides biologiques sont fondées sur le principe selon lequel tout sang ou liquide biologique est potentiellement infectant (contaminé par le VIH ou par d'autres agents pathogènes transmissibles par voie sanguine).

Elles consistent, notamment, à se laver les mains, à manipuler avec soin les objets tranchants et piquants et à les jeter immédiatement après usage dans un conteneur, à ne pas recapuchonner les aiguilles, à désinfecter ou stériliser convenablement les instruments ou à les jeter après utilisation selon le cas et à porter un équipement de protection personnel adapté aux diverses situations (gants, masque, blouse, tablier, lunettes).

Il est du rôle de l'employeur d'assurer la formation des personnels en matière d'hygiène hospitalière, de précautions à prendre pour éviter l'exposition au risque de contamination par des agents infectieux et de procédures à suivre en cas d'accident. Son rôle est aussi de fournir des moyens de protection individuelle et de mettre à disposition des matériels de sécurité.

I - B - CONDUITE A TENIR

1- LE NETTOYAGE DE LA PLAIE

- Après piqure ou blessure cutanée, nettoyer *immédiatement* la plaie à l'eau courante et au savon, rincer, puis réaliser l'antisepsie avec un dérivé chloré (soluté de Dakin ou éventuellement eau de Javel à 12° chlorométrique diluée à 1/10°) ou, à défaut, à l'alcool à 70° ou à la polyvidone iodée en solution dermique, en assurant un temps de contact d'au moins 5 minutes.

- En cas de projection sur les muqueuses, en particulier au niveau de la conjonctive, rincer abondamment, de préférence au sérum physiologique ou sinon à l'eau au moins 5 minutes.

2- L'APPRECIATION DU RISQUE

2 - 1 - LES ÉLÉMENTS À PRENDRE EN COMPTE

Le délai entre l'exposition et la consultation

S'il est court la plupart du temps pour un personnel de santé exposé au cours de son activité professionnelle, il peut être plus important pour une personne exposée sur la voie publique ou dans une activité professionnelle sans rapport avec le soin. Une personne consultant au delà de 48 heures sera plutôt orientée vers une démarche visant à un diagnostic précoce de l'infection.

La sévérité de l'exposition

Le risque de transmission est directement lié à la profondeur de la blessure et au type d'aiguille ou de matériel en cause.

- Plus la blessure est profonde, plus le risque de contamination est élevé.
- Les piqures par aiguille creuse souillée de sang, telles les aiguilles de prélèvement veineux ou artériel, sont les plus susceptibles d'entraîner une contamination.
- Les piqures avec des aiguilles sous-cutanées ou intramusculaires ne contenant pas de sang et les piqures à travers des gants avec des aiguilles pleines, comme les aiguilles à suture, présentent un risque moindre de contamination par le VIH.
- Les projections cutané-muqueuses présentent un risque encore plus faible.

La nature du liquide biologique responsable

Seul le sang ou des liquides biologiques contenant du sang ont été à l'origine de cas prouvés de contaminations professionnelles par le VIH.

A ce jour, si le VIH a également été retrouvé dans le sperme, les sécrétions vaginales, le lait, les liquides amniotique, péricardique, péritonéal, pleural, synovial ou céphalo-rachidien, aucun cas de séroconversion, après exposition à de tels liquides, n'a jamais été rapporté. Dans la salive, les larmes, l'urine, les selles, les sécrétions nasales, la sueur, le virus est habituellement indétectable ou en concentration trop faible pour entraîner une contamination.

En ce qui concerne les seringues abandonnées, le virus pourrait survivre plusieurs jours dans du sang séché et donc garder son pouvoir infectant. Néanmoins, en dehors des cas où la seringue vient d'être abandonnée le risque de transmission est très diminué en raison de la coagulation du sang et de la formation rapide d'un caillot bouchant l'aiguille en quelques heures.

Le statut sérologique et clinique de la personne source

Il faut prendre en compte le statut sérologique de la personne source (sérologies VIH, recherche de virémie VHB et VHC en cas de sérologie positive aux VHB ou VHC) et son statut clinique (primo-infection ou stade évolué de l'infection à VIH augmentent le risque de contamination). Quand il est connu comme infecté par le VIH, ses traitements antérieurs, son niveau immunitaire et sa charge virale doivent être recherchés.

Si le statut sérologique de la personne source n'est pas connu, il est important d'essayer de le rechercher, ce qui nécessite l'accord de la personne. Le médecin responsable du patient lui prescrit rapidement une sérologie et une recherche de virémie pour le VIH, le VHB et le VHC. En l'absence de données biologiques (recherche impossible, refus de la personne), ou en l'attente des résultats, on se basera sur la clinique et sur des arguments épidémiologiques.

2 - 2 - LES ÉTAPES DE L'ÉVALUATION

Si la personne source est connue comme infectée par le VIH, la décision de prophylaxie repose sur les critères de sévérité de la blessure.

En cas d'exposition massive, à haut risque :

Sont considérées à haut risque toute piqûre profonde, par dispositif intra-vasculaire ou aiguille creuse ayant servi par voie intraveineuse ou intra-artérielle et toute exposition à du VIH concentré (par exemple en laboratoire de recherche). Dans ce cas le traitement est recommandé.

En cas d'exposition à risque intermédiaire :

Il s'agit par exemple de coupure avec un bistouri à travers des gants, ou de piqûre superficielle avec une aiguille creuse ayant servi par voie intraveineuse ou intra-artérielle. Dans ce cas le traitement dépend du bilan de la personne source :

- il est recommandé si la personne source présente une charge virale élevée ou une pathologie opportuniste en cours d'évolution
- il ne se discute que si le patient source est à un stade asymptomatique ou présente une charge virale faible ou indétectable. Il faut tenir compte de la nature précise de l'exposition et des facteurs liés à l'intéressé, en particulier de sa motivation et du retentissement psychologique....

En cas d'exposition minime, à risque faible :

Il peut s'agir d'une simple érosion épidermique superficielle avec une aiguille pleine (aiguille à suture) ou creuse et de petit calibre (IM ou sous-cutanée), ou d'un contact cutané-muqueux sans blessure. Dans ce cas le traitement doit être discuté en tenant compte :

- de la nature exacte de l'exposition (en particulier du caractère prolongé et important d'une projection de sang sur une muqueuse ou une peau lésée),
- du statut du patient source (affection opportuniste évoluant ou charge virale élevée),
- et des facteurs liés à l'intéressé (motivation, retentissement psychologique...).

EXPOSITION	PERSONNE SOURCE VIH+	
massive intermédiaire minime	charge virale élevée	stade asymptomatique et/ou charge virale faible
	recommandé	recommandé
	se discute	se discute

Lorsque le statut VIH de la personne source est inconnu au moment de l'accident

Il existe au moins un argument pouvant suggérer une infection VIH chez la personne source :

- en présence d'une symptomatologie clinique ou biologique compatible soit avec une primo-infection VIH, soit avec un déficit immunitaire sévère

- sur des arguments épidémiologiques : prévalence de l'infection parmi les malades pris en charge dans l'établissement, notion de facteurs de risque chez la personne source.

Dans ce cas l'étude de l'exposition est déterminante :

- le traitement est recommandé pour une exposition à haut risque,
- le traitement se discute pour une exposition à risque intermédiaire ou faible,
- dans le cas particulier des seringues abandonnées, le traitement se discutera en fonction de la profondeur de la piqûre, tout en sachant que le risque est faible en raison de la coagulation du sang dans l'aiguille.

Il n'existe aucun argument suggérant une infection chez la personne source

Le traitement ne se discute qu'en cas d'exposition à haut risque

Dans tous les cas, il est important même secondairement, de rechercher le statut de la personne source, et s'il est inconnu de lui proposer un dépistage, avec son consentement, qui permettra en cas de négativité d'interrompre le traitement débuté.

EXPOSITION	PERSONNE SOURCE DE STATUT VIH INCONNU	
	Au moins un argument suggérant une infection VIH possible	Aucun argument suggérant une infection VIH possible
massive	recommandé	se discute
intermédiaire ou minime	se discute	pas de traitement

L'évaluation de la situation au regard du risque de transmission du VHB et du VHC

Si le sujet source est virémique pour le VHC (recherche d'ARN par PCR positive), ou si son statut vis à vis du VHC est inconnu, il faut mettre en place un suivi permettant le diagnostic précoce d'une infection chez le sujet exposé par un dosage de l'ALAT tous les 15 jours pendant deux mois, puis tous les mois pendant les quatre mois suivants, par une PCR tous les mois jusqu'au 3e mois et une recherche d'anticorps anti-VHC au 3^e et au 6^e mois afin de pouvoir envisager un traitement par interféron alpha dès l'apparition d'une hépatite aigüe.

Quelle que soit la connaissance du statut sérologique et virémique du sujet source pour

le VHB, si la personne exposée n'est pas vaccinée ou si son immunisation vis à vis du virus de l'hépatite B n'a pas été récemment vérifiée, ou si le résultat de l'antigène HBS et de l'anticorps anti-HBS ne peut pas être obtenu dans les 12 heures, il y a indication à injecter précocement (dans les 12 heures) des gammaglobulines anti HBS et ultérieurement à prévoir une vaccination.

3- DÉCLARATION DE L'ACCIDENT ET SUIVI SEROLOGIQUE

L'accident est obligatoirement déclaré dans les 24 heures comme accident du travail (établissements privés), ou dans les 48 heures comme accident de service (établissements publics) selon les modalités en vigueur dans l'établissement d'appartenance du soignant et en fonction de son statut. Cette déclaration doit être établie de manière à protéger la confidentialité des données concernant l'identité du patient à l'origine de l'éventuelle contamination. L'accident est, par ailleurs, notifié au service de médecine du travail dont dépend le soignant accidenté.

Dans tous les cas, une **sérologie VIH doit être pratiquée chez le soignant avant le 8ème jour qui a suivi l'accident**. Si la sérologie VIH se révèle négative, un suivi sérologique sera réalisé (voir Annexe 3 - p 19), en particulier au 3ème mois et avant la fin du 6ème mois après l'accident, la durée du suivi après exposition accidentelle étant de 6 mois².

La recherche des anticorps anti VHC et la recherche de l'Ag HBS seront réalisés dès l'accident. Le suivi biologique sera engagé comme indiqué précédemment.

- Si le risque est important : agir comme si le sujet source était virémique (ALAT tous les 15 jours, PCR tous les mois jusqu'au 3e mois, sérologie aux 3e et 6e mois.

- Si le risque est faible, une mesure des ALAT tous les mois pendant trois mois, une PCR et une sérologie à 3 et 6 mois paraissent suffisants.

II - EXPOSITION SEXUELLE

² Décret du 18 janvier 1993 portant modification du barème indicatif d'invalidité en matière d'accident du travail et arrêté du 18 janvier 1993 fixant les modalités de suivi sérologique des personnes victimes d'accidents du travail entraînant un risque de contamination par le virus de l'immunodéficience humaine.

Décret du 9 mars 1993 portant modification du barème indicatif devant servir à la détermination du pourcentage de l'invalidité résultant de l'exercice des fonctions pour les fonctionnaires civils et arrêté du 21 janvier 1994 fixant les modalités de suivi sérologique des fonctionnaires civils victimes d'accidents de service entraînant un risque de contamination par le virus de l'immunodéficience humaine.

II - A - LES ÉLÉMENTS À PRENDRE EN COMPTE

1 - Le délai entre l'exposition et la consultation doit être considéré d'emblée. Une personne consultant au delà de 48 heures sera orientée vers une démarche visant à un diagnostic précoce de l'infection.

2 - Le statut du partenaire source vis-à-vis du VIH est l'élément qui conditionne le plus l'évaluation d'une exposition sexuelle, hétérosexuelle ou homosexuelle. Il faut demander au partenaire, lorsqu'on le connaît, s'il accepte de faire état d'éventuels tests de dépistage, ou les lui proposer. Cependant cette recherche ne doit pas faire retarder la prise de décision.

3 - La description détaillée de la pratique sexuelle exposante permet de se référer à une hiérarchisation des pratiques sexuelles selon le risque. La situation comportant le plus de risques est la pénétration anale réceptive non protégée. Les autres situations comportent un risque identifié. La sexualité orale est considérée comme à plus faible risque, non quantifié, mais il est hautement probable que quelques cas de contamination lui soient liés.

4 - La recherche des facteurs modifiant le risque.

- *Lorsque le partenaire sexuel est connu comme positif au VIH*, il faut tenir compte du stade de l'infection.

Aggravent l'infectiosité : la primo-infection et le stade sida, périodes d'infectiosité les plus élevées ; des CD4 inférieurs à 200/mm³, une antigénémie p24 positive, une charge virale élevée non contrôlée ou une multi-résistance aux antirétroviraux.

- *Les infections et les lésions génitales*

- Aggravent l'infectiosité du partenaire : les infections génitales (urétrite, gonorrhée, infection à cytomégalovirus).

- Augmentent la susceptibilité de l'exposé :

- * La présence d'ulcères génitaux (chancre mou, syphilis, herpès) chez l'homme et la femme.

- * Gonorrhée, chlamydia, trichomonas et infections bactériennes chez la femme

- * L'ectopie du col de l'utérus.

- *Les rapports sexuels pendant les règles* augmentent le risque pour le partenaire masculin.

- *Enfin, le saignement au cours du rapport sexuel* augmente le risque. Le premier rapport sexuel ainsi que la violence sexuelle sont aussi des facteurs de risque.
- *Le nombre de rapports sexuels* au cours de la situation exposante doit être pris en compte.

ON N'OMETTRA PAS LA RECHERCHE DE L'IMMUNITÉ PAR RAPPORT A L'HEPATITE B

Si la personne exposée n'est pas vaccinée, ou en cas de doute, recherche de l'antigène HBS et de l'anticorps anti-HBS afin de proposer, si la recherche est négative, une injection de gammaglobulines anti HBS et ultérieurement une vaccination.

II- B- LES ÉTAPES DU PROCESSUS

Motif de la consultation

Une description rapide de la situation d'exposition permet d'exclure d'emblée des inquiétudes non justifiées (baiser, rapport sexuel avec préservatif resté en place et non rompu ...).

Estimation du délai entre l'exposition et la consultation

Le délai est estimé à partir *du dernier des rapports sexuels* constituant la situation exposante. La mise en place du traitement doit intervenir le plus tôt possible dans les heures qui suivent l'exposition. La limite de 48 heures semble raisonnable pour la recherche d'une efficacité maximale, tout en sachant qu'il est difficile de refuser un traitement au seul vu des délais dans certaines circonstances (expositions à haut risque, viol).

Certaines personnes consultent après une exposition exceptionnelle au VIH, d'autres alors qu'elles ont été exposées de multiples fois. Ces dernières restent éligibles dans le cas où la dernière situation exposante relève du délai de prescription du traitement. La sérologie doit être faite dans le bilan initial et permet rapidement de déterminer si la personne est déjà contaminée et de réorienter le traitement.

Le statut du partenaire sexuel par rapport au VIH doit orienter la discussion

1) Le statut par rapport au VIH est connu et positif.

L'évaluation du risque est réalisable. Les pratiques sexuelles pendant l'exposition, qu'il s'agisse de rapports anaux ou vaginaux, permettent à elles seules de conseiller un traitement. Les informations sur le stade de l'infection du partenaire, son traitement et le niveau de sa charge virale permettent d'ajuster au mieux le traitement prescrit.

L'indication se discute dans le cas de pratiques à faible risque (rapport oral avec ou sans éjaculation). Le traitement éventuel ne s'envisage qu'en cas de facteurs augmentant le risque.

2) Le statut par rapport au VIH est inconnu. Le partenaire appartient à un groupe exposé dans lequel la prévalence de l'infection est importante : homosexuel, bisexuel, usager de drogue IV.

L'évaluation du risque est réalisable. Les mêmes règles que le cas précédent s'appliquent. Il est néanmoins important d'essayer d'obtenir le statut du partenaire.

3) Le statut par rapport au VIH est inconnu. Le partenaire peut être défini comme un hétérosexuel multipartenaire ou est originaire d'une zone à transmission hétérosexuelle prédominante (Afrique sub-saharienne, Caraïbes, Asie du sud-est).

L'évaluation du risque est plus difficile. L'analyse de l'exposition ne suffit pas pour conseiller un traitement, la recherche d'autres facteurs augmentant le risque doit être réalisée. Le traitement ne se discute qu'en leur présence. Il est important d'essayer d'obtenir le statut du partenaire.

4) Le statut par rapport au VIH est inconnu. Il n'y a aucune information disponible sur le partenaire.

L'évaluation du risque est extrêmement difficile.

- S'il s'agit d'une pratique à faible risque, en l'absence de facteurs d'augmentation du risque, le traitement ne doit pas être conseillé.

- Dans le cas d'une pratique à risque important le traitement se discute : il n'est éventuellement envisagé qu'en présence de facteurs augmentant le risque ; la situation de viol correspondra fréquemment à ce cas. Si la personne source est joignable il est important d'essayer d'obtenir son statut vis à vis du VIH. Le traitement éventuellement initié sera arrêté rapidement s'il n'est pas atteint.

5) La situation de viol chez un homme ou une femme.

La violence sexuelle a des conséquences importantes en termes de traumatismes physiques et psychologiques. Le risque d'avoir contracté une maladie sexuellement transmissible et notamment l'infection par le VIH existe. Il est important pour un homme violé dans une prison, compte tenu de la prévalence de l'infection par le VIH beaucoup plus élevée dans la population carcérale que dans la population générale. Les personnes doivent pouvoir bénéficier d'un traitement antirétroviral après exposition.

L'information sur le statut de l'agresseur vis à vis du VIH, s'il est possible de l'avoir, est importante. Le fait qu'il ne soit pas atteint permet de ne pas proposer ou d'interrompre un traitement de première intention.

**Eléments d'appréciation de la potentialité de transmission au cours
d'une exposition sexuelle**

Pratiques à risque, par ordre décroissant de probabilité de contamination par acte	Facteurs augmentant le risque de transmission
RISQUE DE TRANSMISSION 1 - RS anal réceptif, partenaire VIH+ Prob. par acte : entre 5 ‰ et 3 %. 2 - RS anal réceptif, partenaire VIH+ ou inconnu Prob. par acte : entre 0,3 ‰ et 7 ‰. 3 - RS vaginal insertif, partenaire VIH+ ou inconnu Prob. par acte : entre 0,2 ‰ et 0, 5 ‰. 4 - RS anal insertif, partenaire VIH+ ou inconnu Prob. par acte : entre 0,1 ‰ et 1,8 ‰. FAIBLE RISQUE 5 - RS oral réceptif ou insertif, avec ou sans éjaculation, partenaire VIH+ ou inconnu	1 - Stade de l'infection du partenaire 2 - Infection/lésion génitale 3 - RS pendant règles 4 - Saignement au cours du RS

RS = Rapport sexuel

Rapport réceptif : avec pénétration par un partenaire atteint

Rapport insertif : avec pénétration d'un(e) partenaire atteint(e)

III - EXPOSITION PAR PARTAGE DE MATERIEL DE PRISE DE DROGUE

III - A- LES ÉLÉMENTS À PRENDRE EN COMPTE

1 - Le délai entre l'exposition et la consultation

2- La connaissance précise de la pratique à risque a une valeur décisionnelle plus forte que la connaissance du statut du partenaire de partage, qui appartient *de facto* à un groupe à haut risque d'infection pour le VIH, le VHB et le VHC.

Les pratiques à haut risque de contamination sont le partage de la seringue et/ou de l'aiguille pour l'injection et le partage de la préparation (drogue).

Les pratiques à risque intermédiaire mais non négligeable sont l'utilisation des autres éléments du matériel d'injection alors qu'ils ont déjà été utilisés par d'autres usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV) : récipient ou cuillère, eau de rinçage ou de dilution, filtre.

3- Certains facteurs modifient le risque et interviennent dans la décision éventuelle de traiter. Il s'agit de facteurs liés à la pratique de l'injection ou aux caractéristiques de l'utilisateur.

Les facteurs augmentant le risque liés à la pratique sont :

- l'immédiateté du partage de la seringue par rapport à un partage différé,
- le profil d'injection du partenaire de partage (plus d'une injection par jour),
- le nombre d'UDIV présents,
- le lieu du partage (squat > rue > domicile...),
- l'ordre dans le prélèvement de la dose (4^e > 3^e > 2^e).

Les facteurs augmentant le risque liés à l'utilisateur sont :

- l'exclusion sociale, qui est un facteur de partage,
- l'appartenance à un réseau social à risque,
- le mode relationnel avec le(s) partenaire(s) de partage qui peut conduire l'utilisateur à ne pas pouvoir refuser le partage.

Le risque peut être diminué par :

le nettoyage de la seringue avec de l'eau non souillée, de l'eau de javel, de l'alcool à 70° ou par stérilisation.

ON N'OMETTRA PAS LA RECHERCHE DU STATUT PAR RAPPORT AU VHB ET AU VHC

Si le sujet source est virémique pour le VHC, ou si son statut vis à vis du VHC est inconnu, il faut mettre en place un suivi permettant le diagnostic précoce d'une infection chez le sujet exposé : dosage de l'ALAT tous les 15 jours pendant deux mois, puis tous les mois pendant les quatre mois suivants, PCR tous les mois jusqu'au 3e mois et recherche d'anticorps anti-VHC au 3^e et au 6^e mois. L'apparition d'une hépatite aigüe fera envisager un traitement par interféron alpha.

Quelle que soit la connaissance du statut sérologique et virémique du sujet source pour le VHB, si la personne exposée n'est pas vaccinée ou si son immunisation vis à vis du virus de l'hépatite B n'a pas été récemment vérifiée, ou si le résultat de l'antigène HBS et de l'anticorps anti-HBS ne peut pas être obtenu dans les 12 heures, il y a indication à injecter précocement (dans les 12 heures) des gammaglobulines anti HBS et ultérieurement à prévoir une vaccination.

III - B- LES ÉTAPES DU PROCESSUS D'ÉVALUATION :

Motif de la consultation

On portera une attention particulière à 2 types de populations : "les novices" de l'injection et les détenus et sortants de prisons, qui sont dans une situation de grande vulnérabilité.

Estimation du délai entre l'exposition et la consultation

L'exposition parentérale est la situation dans laquelle l'urgence est la plus grande, du fait d'un risque de dissémination plus rapide. En cas d'injections multiples au cours de la situation exposante, on calculera le délai à partir de la dernière injection. Un traitement devrait être prescrit dans un délai de 48 heures après la dernière exposition.

Description de la pratique d'injection

1) *Le partage immédiat de la seringue ou de l'aiguille pour l'injection,*

le partage du produit de seringue à seringue.

Ce sont des pratiques à haut risque suffisantes en elles-mêmes pour l'indication d'un traitement.

2) Le partage du produit à partir du récipient ayant servi à la préparation,

le partage différé d'une seringue ou l'échange par erreur (couple ou fratrie sérodiscordants) de la seringue d'un autre.

Ce sont aussi des pratiques à haut risque. Le traitement est indiqué et ne se discute qu'en présence de facteurs diminuant le risque (lavage de la seringue, ordre dans le prélèvement).

3) La réutilisation des autres éléments du matériel d'injection - récipient, eau de rinçage et de dilution, cuillère et filtre.

Ce sont des pratiques à risque intermédiaire mais non négligeable.

- Si au moins un des usagers présents ayant utilisé un de ces éléments est connu comme positif pour le VIH, l'indication de traitement après exposition est justifiée.

- Sinon, la recherche de facteurs augmentant le risque liés à la pratique ou aux caractéristiques de l'usager est nécessaire pour prendre la décision de traiter. Il convient aussi de prendre en compte les éventuels facteurs de diminution du risque, comme le nettoyage des éléments du matériel d'injection.

Partage du matériel ou de la préparation d'injection de drogue : hiérarchisation des risques

Pratiques à risque	Facteurs ↑ le risque	Facteurs ↓ le risque
<u>Haut risque :</u> 1 - partage de la seringue et de l'aiguille 2 - partage de la préparation * de seringue à seringue * par le biais d'un récipient	- Statut sérologique VIH + - Partage immédiat - Ordre dans le prélèvement de la dose : 4^e > 3^e > 2^e - Initiation à l'injection - Injection dans un cadre collectif : groupes, soirées,	- Lavage, rinçage avant utilisation de la seringue du partenaire : eau, eau de javel à 12°, alcool 70°, stérilisation - Nettoyage également des autres éléments du matériel à l'eau (stérile ou plate), eau de javel 12°, tampon alcoolisé 70°
<u>Risque intermédiaire, non négligeable:</u> 3 - réutilisation de la cuillère, du récipient 4 - préparation à partir de filtres déjà utilisés ("faire les cotons") 5 - partage de l'eau de dilution, de l'eau de rinçage	- Partenaire de partage proche : fratrie, partenaire sexuel, ami	- Ordre dans le prélèvement : 1er

Annexe 4

Extrait de l'avis du Conseil Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la vie et de la Santé et du Conseil National sur les "problèmes éthiques posés par le désir d'enfant chez les couples où l'homme est séropositif et la femme séronégative".

Conseil National du Sida

Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé

Extrait de l'Avis du 10 février 1998

sur les "Problèmes éthiques posés par le désir d'enfant

chez les couples où l'homme est séropositif et la femme séronégative".

L'évolution des connaissances scientifiques sur le SIDA et la biologie du VIH ainsi que les progrès des traitements aujourd'hui proposés modifient la perception sociale de l'infection. Elles peuvent expliquer le refus croissant d'une stérilité imposée et vécue comme une discrimination sociale et médicale, notamment lorsque la sérodifférence au VIH touche l'homme séropositif.

L'annonce ou la reprise de tels projets parentaux place la médecine entre le souci de prévenir ce qui ne peut être encore définitivement guéri et celui de respecter le choix du couple dans une confiance éclairée et partagée. Dans ce contexte, informer le couple des différentes solutions possibles, de leur risque de transmission virale, évalué au cas par cas en fonction de la situation médicale et psychologique de chacun, est un devoir qui relève d'équipes compétentes et reconnues par les autorités de santé.

Il revient également à ces équipes d'amener les couples à privilégier la technique de procréation semblant la moins risquée, c'est-à-dire, dans l'état actuel des connaissances, l'insémination artificielle avec sperme traité si une fécondation intraconjugale est souhaitée.

Plus que jamais doivent être encouragées et soutenues des recherches relatives à la présence du VIH dans le sperme, à la possibilité d'un transport passif du VIH par les spermatozoïdes, aux mécanismes de l'infection, à l'effet des thérapies sur la spermatogenèse et à l'évaluation des méthodes de préparation des spermatozoïdes avant leur insémination.

Recommandations

Le Comité Consultatif National d'Ethique et le Conseil National du Sida, soulignent à propos des solutions aujourd'hui proposées :

- que l'adoption et le recours à un tiers donneur par une assistance médicale à la procréation restent les solutions les plus sûres pour les couples désireux de ne prendre aucun risque de contamination.

- que le monitoring médicalisé de rapports non protégés est la proposition qui les expose exagérément au risque de contamination. Le Comité et le Conseil National du Sida estiment que cette méthode est à proscrire du fait de dérives secondaires dans la prévention du risque essentiellement chez la mère et des contradictions qu'une telle méthode présente vis-à-vis des campagnes de prévention du SIDA basées sur la stricte nécessité de rapports protégés.

- que l'insémination intraconjugale de spermatozoïdes traités et contrôlés de l'homme séropositif semble réduire très fortement le risque de par la possibilité récente d'évaluer la charge virale au contact des spermatozoïdes dans le liquide séminal avec des techniques sensibles.

Le Comité consultatif National d'Ethique et le Conseil National du Sida recommandent une application soutenue des principes de précaution et de vigilance au fur et à mesure de l'acquisition de nouvelles connaissances en la matière.

Considérant que toute assistance médicalisée de la procréation avec les spermatozoïdes d'un homme séropositif présentant actuellement un prérequis insuffisant, les équipes déjà autorisées par le Ministre de la Santé ne doivent pratiquer une telle assistance que dans le cadre d'un protocole de recherche pluridisciplinaire relevant des prescriptions de la loi du 20 Décembre 1988 et en particulier de l'avis d'un Comité Consultatif de Protection des Personnes. En outre, en raison de la spécificité du problème posé, l'avis de la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal pourrait être également recueilli par application de l'article R. 184-3-12 du décret n° 95-558 du 6 Mai 1995 pris à la Suite de la loi n° 94-654 du 29 Juillet 1994. Il appartiendrait alors au Ministre chargé de la Santé de saisir la Commission conformément à ce texte après avoir eu connaissance de l'avis du CCPPRB.

Les modalités précises du consentement écrit des couples dont l'homme est séropositif au VIH, consentement de soins à risque, devront être soumises à la CNMBR au même titre que les protocoles. De plus l'information donnée au couple doit insister sur les recommandations et les dispositions préventives de la transmission du VIH avant, pendant, et après l'assistance médicale à la procréation. Un suivi médical particulier sera prévu à cet effet.

Toute nouvelle donnée susceptible d'améliorer les conditions de sécurité sanitaire fera immédiatement l'objet d'une information spécifique auprès des personnes concernées (couple, personnel de laboratoire, ...) et d'une déclaration des modifications du protocole auprès de la dite Commission.

Les laboratoires en charge de traiter le sperme d'homme séropositif doivent disposer de locaux et de matériel adaptés aux exigences de sécurité pour la manipulation du VIH tout en étant autorisés par le Ministre de la Santé à pratiquer les activités biologiques correspondantes de l'AMP.

Il est souhaitable de protéger les couples de tout sentiment de singularité et de discrimination en leur permettant d'être traités par des équipes en charge d'autres couples en désir d'enfant plutôt que de devoir relever d'autres structures.

Annexe 5

Classifications pédiatriques

**Tableau 1 : Classifications pédiatriques 1994
(CDC, Centers for disease control)**

A: Classification clinique (résumée)

Catégorie N : Asymptomatique.

Catégorie A : Symptômes mineurs : lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL ou bronchique récurrentes.

Catégorie B : Symptômes modérés (liste non limitative) : infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récurrent, néphropathie, cardiopathie, leïomyosarcome.

Catégorie C : Symptômes Sévères : infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie.

La classification clinique (N,A,B,C) est croisée avec une classification biologique (I, II, III) cf tableau 1B

B : Evaluation du degré de déficit immunitaire, basé sur le taux de lymphocytes CD4 en fonction de l'âge (exprimé en nombre absolu et en pourcentage)

			< 12 mois*	1-5 ans	6-12 ans
I	Pas de déficit immunitaire	%	≥ 25 %	≥ 25 %	≥ 25 %
		NA **	≥ 1500	≥ 1000	≥ 500
II	Déficit modéré	%	15-24 %	15-24 %	15-24 %
		NA **	750-1499	500-999	200-499
III	Déficit Sévère	%	< 15 %	< 15 %	< 15 %
		NA **	< 750	< 500	< 200

* Les normes sont probablement plus hautes pour l'enfant âgé de 0 à 6 mois. Le nombre normal de lymphocytes CD4 à la naissance est de l'ordre de 3000/mm³.

** NA = nombre absolu, exprimé par mm³.

Source : *Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR 1998 ; 47 RR-4, 1-38.*

BIBLIOGRAPHIE

1. Prise en charge des personnes atteintes par le VIH. Rapport d'experts 1996 sous la direction de J. Dormont. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1996.
2. Mesure de la charge virale dans le suivi des patients atteints par le VIH. Méthodes et indications. F.Brun-Vézinet et J. Dormont. Flammarion Médecine-Science, Paris, 1996.
3. Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH. Rapport 1997 sous la direction de J. Dormont. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1997.
4. US department of health and human services panel on clinical practices for the treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents. November 5,1997. MMWR. 1998, sous presse.
5. Wong J.K., Hezareh M, Gunthard H, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. Science. 1997;278:1291-1295.
6. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. Science.1997;278 :1295-1300.
7. Raffi F, Pialoux G, Brun-Vezinet F, et al. Results of TRILEGE trial, a comparison of three maintenance regimens for HIV infected adults receiving induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract LB15.
8. Havlir DV, Hirsch M, Collier A, et al. Randomized trial of indinavir vs zidovudine/lamivudine vs indinavir/zidovudine/lamivudine maintenance therapy after induction of indinavir/zidovudine/lamivudine therapy. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract LB16.
9. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl. J. Med. 1998;338:853-860.
10. Costagliola D. for the clinical epidemiology group of CISIH. Trends in incidence of clinical manifestations of HIV infection and antiretroviral prescriptions in french university hospitals. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 182.
11. Kaufman D, Pantaleo G, Sudna P, et al. CD4+ cell count in HIV-1 infected individuals remaining viremic with highly active antiretroviral therapy (HAART). Lancet. 1998;353:723-724.
12. Deeks S, Beatty G, Cohen PT et al. Viral load and CD4+T cells changes in patients failing potent protease inhibitor therapy. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 419.
13. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy hyperlipidemia and insulin resistance due to HIV protease inhibitors. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 410.
14. Hertogs K, Mellors JW, Schel P. and al. Patterns of cross resistance among protease inhibitors in 483 clinical HIV – isolates. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 395.
15. Montaner JSG, Harris M, Mo T, Harrigan PR. Rebound of plasma HIV viral load following prolonged suppression with combination therapy. AIDS. 1998. In press.

HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. AIDS. 1998;12:F9-F14

17. Herman S, Sun R, Wang J et al. Sensitivity, linear range and performance on HIV-1 subtypes of the amplicor HIV-1 Monitor test version 1.5 and the ultrasensitive specimen preparation method. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 119.

18. Ly TD, Montes B, Malkin JE, Segondy M. Evaluation of nuclisens HIV.1 QT for the quantitation of HW-1 RNA in plasma. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 309.

19. Collins ML, Irvine B, Tyner D et al. Branched DNA signal amplification assay for quantification of nucleic acid targets below 100 molecules/ml. Nucleic Acids Research, 1997 ; 25 : 2979-2984.

20. Montaner JG, Reiss P, Cooper D et al. A randomized, double blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine and zidovudine for HIV-1 infected patients. The Incas trial. JAMA 1998 ; 279 : 930-937.

21. Emini E. Evidence for the prevention of new HIV-1 infection cycles in patients treated with indinavir plus zidovudine plus lamivudine. International workshop on HIV drug resistance, treatment strategies and eradication. St Petersburg, June 25-28, 1997. Abstract 128.

22. Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT et al. Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults : implications for clinical management. JAMA 1998 (sous presse).

23. Gunthard H, Wong J, Ignacio C et al. Human Immunodeficiency Virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. J. Virol. 1998 ; 72 : 2422-2428.

24. Kozal MJ, Shah N, Shen N et al. Extensive polymorphisms observed in HIV-1 clade B protease gene using high-density oligonucleotide arrays. Nature med. 1996, 2: 753-759.

25. Stuyver L, Wyser A, Rombout A et al. Line Probe Assay for rapid detection of drug-selected mutations in the HIV-1 reverse transcriptase gene. Antimicrob. Agents Chemother. 1997 ; 41: 284-291.

26. Zhang YM, Dawson SC, Landsman D, Lane HC, Salzman NP. Persistence of four related HIV subtypes during the course of zidovudine therapy : relationship between virion RNA and proviral DNA. J. Virol. 1994 ; 68 : 425-432.

27. Kellam P, Larder BA. Recombinant Virus Assay: a rapid phenotypic assay for assessment of drug susceptibility of HIV-1 isolates. Antimicrob. Agents Chemother. 1994 ; 38 : 23-30.

28. Piketty C., Castiel P., Belec L., et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. AIDS 1998, 12:745-750.

29. Hech FM., Colfax G., Swanson M., Chesney MA. Adherence and effectiveness of protease inhibitors in clinical practice. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 151.

30. Enquête nationale auprès des personnes séropositives : Vivre avec ses traitements. Assises nationales de AIDES. Bombannes, 1997.

31. Baudier F, Dessen C, Alias F. Baromètre Santé 92 : enquête annuelle sur la santé des français. CFES Paris 1994.

32. Muzenberger N, Cassuto JP, Gastaud JA et coll. L'observance au cours des essais thérapeutiques dans l'infection VIH. Presse méd. 1997, 26, 358-365.

33. Metha S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. AIDS 1997, 11, 1665-1670.

34. Morin M., Souville M., Moatti J-P. Observance des traitements antirétroviraux. In Actualités des

- traitements antirétroviraux. Coulaud J-P, Vachon F. Vildé J-L. Editeurs. Editions EDK Paris 1997 p 101-105.
35. Stewart G. Observance des traitements antirétroviraux. In Les incidences des traitements antirétroviraux. Van Praag E., Fernyak S., Martin Katz A. Editeurs. Document OMS 1997. Ref. WHO/ASD/97.2
 36. Gagnayre R, Traynard PY. L'éducation du patient. Impact Médecin Hebdo. 1998, 404, 47-62.
 37. Williams A., Friedland G. Adherence, compliance and HAART. Aids Clinical Care, 1997,9, 51-58
 38. Tourette-Turgis C. Guide du counselling. Produits Roche Edit. Paris 1997
 39. Sobel A. L'observance en matière de santé. Presse méd. 1997, 26, 356-357.
 40. Gulick R, Mellors J, Havlir D, et al. Indinavir, Zidovudine and Lamivudine concurrent or sequential therapy in ZDV experienced patients. Presented at the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 28 - October 1, 1997 ; Toronto, Ontario, Canada. Abstract I 89.
 41. Squires K, Gulick R, et al. An open-label, randomized, comparative study of d4T + 3TC + IDV versus ZDV + 3TC + IDV in treatment naive HIV-infected patients. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 380.
 42. Eron J, Peterson D, Murphy R, et al. Start II. An open-label, randomized, comparative study of d4T+ddI+IDV versus ZDV+3TC+IDV in treatment naive HIV infected patients. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 381.
 43. Johnson M, Petersen A, Winslade J, Clendennin N. Comparaison of BID and TID dosing of Viracept (nelfinavir, NFV) in combination with stavudine (d4T) and lamivudine (3TC). Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 373.
 44. Pedneault L, Elion R, Adler M, et al. Stavudine, didanosine and nelfinavir combination therapy in HIV-infected subjects : antiviral effect and safety in an ongoing pilot study. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 241.
 45. Borleffs JCC, on behalf of the CHEESE Study Team. First comparative study of saquinavir soft gel capsules vs. indinavir as part of triple therapy regimen (CHEESE). Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 387b.
 46. Slater L, on behalf of the NV15355 Study Group. Activity of a new formulation of saquinavir in combination with two nucleosides in treatment naive patients. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 368.
 47. Sommadossi JP, Zhou X, Morre J, et al. Impairment of stavudine phosphorylation in patients receiving a combination of zidovudine and stavudine. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 3.
 48. Havlir DV, Friedland G, Pollard R, et al. Combination Zidovudine and Stavudine therapy versus other nucleosides : report of two randomized trials (ACTG 290 and 298). Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 2
 49. Reynes J, Denisi R, Bicart-See A, et al. Once daily administration of didanosine (ddI) in combination with stavudine (d4T) in antiretroviral naive patients. Presented at the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy; September 28 - October 1, 1996; Toronto. Abstract I128A.
 50. Hicks C, Hass D, Seekins D, et al. A phase II, double-blind, placebo controlled, dose ranging study to assess the antiretroviral activity and safety of DMP 266 in combination with open-label zidovudine with lamivudine. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 698.
 51. Sargent S, Green S, Para M, et al. Sustained plasma viral burden reductions and CD4 increases in HIV-1 infected patients with rescriptor + retrovir + epivir. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and

Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 699.

52. Staszewski S, Katlama C, Harrer T et al. Preliminary long-term open-label data from patients using Abacavir (1592) containing, antiretroviral treatment regimens. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 658.

53. Cameron DW, Japour A, Mellors J, et al. Antiretroviral safety and durability of ritonavir-saquinavir in protease inhibitor-naïve patients in year two of follow-up. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 388.

54. Kahn J, Mayers D, Riddler S, et al. Durable clinical anti-HIV-1 activity and tolerability for efavirenz in combination with indinavir: suppression to by amplicor as a predictor of virologic treatment response. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 692.

55. Molina J-M., Journot V., Ferchal F. and al. ALBI (ANRS 070), a randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of AZT/3TC vs alternating d4T/ddI and AZT/3TC vs d4T/ddI. Presented at the 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28-july 3, 1998. Abstract 12227

56. Sommadossi JP, Valantin MA, Zhou X, et al. Intracellular phosphorylation of stavudine and lamivudine correlates with their antiviral activity in naïve and zidovudine-experienced HIV-infected patients. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 362.

57. Hirsh MS, Meibohm A, Rawlins S, Leavitt R, for the protocol 039 (indinavir) study group. Indinavir in combination with zidovudine and lamivudine in zidovudine experienced patients with CD4+ cell counts $\leq$ 50 cells/mm³ ; 60 weeks follow up. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 383

58. De Truchis P, Force G, Zucman and al. Effects of a "salvage" combination therapy with ritonavir + saquinavir in HIV infected patient previously treated with protease inhibitors. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 425

59. Tebas P, Kane E, Klebert M et al. Virologic responses to a ritonavir/saquinavir containing regimen in patients also have previously failed nelfinavir. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 510.

60. Opravil M, on behalf of the spice studyteam. Study of protease inhibitor combination in Europe (SPICE) : saquinavir soft gelatin capsule (SQV/SGC) and nelfinavir in HIV infected individuals. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 394b.

61. Lawrence J, Schapiro J, Winters M et al. Salvage therapy with indinavir plus nevirapine in patients previously treated with two other protease inhibitors and multiple reverse transcriptase inhibitors. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 422.

62. Staszewski S, Harrer T, Massip P, et al. Preliminary data from a phase II randomised double-blind dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of 159U89 monotherapy regimens in antiretroviral therapy naïve patients. Presented at the 6th European Conference on clinical aspects and treatment of HIV infection ; October 11-15, 1997 ; Hamburg, Germany. Abstract 340.

63. Lanier E R, Stone C, Griffin P, et al. Phenotypic Sensitivity to 1592 (abacavir) in the Presence of Multiple Genotypic mutations : correlation with viral load response. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 686.

64. Kahn J, Mayers D, Riddler, et al. Durable Clinical Anti-HIV-1 Activity (60 Weeks) and Tolerability for Efavirenz (DMP 266) in combination with indinavir (IDV) ; Suppression to 1 copy/ml (OD=Background) by Amplicor as a predictor of virologic treatment response [DMP 266-003, Cohort IV]. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 692.

65. Hicks C, Hass D, Seekins D, et al. A phase II, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the antiretroviral activity and safety of DMP 266 (Efavirenz, SUSTIVA) in combination with open-label zidovudine (ZDV) with lamivudine (3TC) [DMP 266-005]. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 698.
66. Kost R, Cao Y, Vesanen M, et al. Combination Therapy with Abacavir (1592), 141W94, and AZT/3TC in subjects acutely and chronically infected with HIV. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 363.
67. Murphy R, Degruittola V, Gulick R, et al. 141W94 with or without Zidovudine/3TC in Patients with no Prior Protease Inhibitor or 3TC therapy - ACTG 347. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 512.
68. Piscitelli S, Vogel S, Sadler B, et al. Effect of Efavirenz (DMP 266) on the pharmacokinetics of 141W94 in HIV-Infected Patients. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 346.
69. Eron J, Haubrich R, Richman D, et al. Preliminary assessment of 141 W94 in combination with other protease inhibitors. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 6.
70. Deeks SG, Collier A, Lalezari J, et al. The safety and efficacy of Adefovir Dipivoxil, a novel anti-human immunodeficiency virus therapy, in HIV infected adults : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Infect. Dis.* 1997 ; 176 : 1517-23.
71. Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman P S, et al. The safety and efficacy of PMPA prodrug monotherapy : preliminary results of a Phase I/II dose-escalation study. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract LB8.
72. Communiqué de presse de l'ANRS sur l'essai VIDREA (ANRS 064), le 28 janvier 1998.
73. Lori F, Jessen H, Clerici M, et al. Drugs suppressing HIV replication and cellular proliferation decrease proviral DNA to undetectable levels. Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract LB11.
74. Zylberberg H., Pol S. Reciprocal interactions between HIV and HCV infections. *Clin. infectious dis.* 1996,23 : 1117-1125.
75. Soto B., Sandoz- Quijano A., Rodrigo L. and al. HIV infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J. of hepatology* 1997, 26 : 1-5.
76. Zylberberg H., Pialoux G., Carnot F. and al. Rapidly evolving HCV associated cirrhosis in HIV co-infected patients under antiretroviral therapy. *Clin. infectious dis.* 1998. sous presse.
77. Conférence de consensus hépatite C. Conclusions et recommandations du Jury. *Gastroenterol. clin. biol.* 1997, 20 : 5202-211.
78. Rutschmann O.T., Negro F., Hirshel and al. Impact of treatment with HIV protease inhibitors on hepatitis C in patients co-infected with HIV. *J. of infectious dis.* 1998, 17 : 783-5.
79. Miller KD, Jones E, Yanovski J A, et al. Abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet*, 1998, 351, 971-75.
80. Herry I, Bernard L, de Truchis P et al. Hypertrophy of the breasts in a patient treated with indinavir. *Clin Infect Dis*, 1997, 25, 937-938.
81. Lo JC, Mulligan K, Tai VW et al. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet*, 1998, 351, 867-70.
82. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human

immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. J. clin. Endocrinol. Metab., 1992, 74, 1045-52.

83. Diagnostic précoce, traitement antirétroviral après dépistage de l'infection par le VIH - Rapport du groupe de travail sur le diagnostic précoce de l'infection par le VIH au Directeur Général de la Santé. Février 1998. Ministère de l'emploi et de la Solidarité-Secrétariat d'Etat à la Santé.

84. Rouzioux C. Le diagnostic de la primo-infection à VIH. Document édité par l'ANRS. Novembre 1997.

85. Kinloche-de-Loës S, Hirschel B, Hoen B et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med. 1998 ; 333 : 408-413.

86. Hoen B. , Harzic M., Dumon B. et al. Efficacy of zidovudine, lamivudine and ritonavir combination in patients with symptomatic primary HIV infection : the ANRS 053/53B trial. Can eradication be obtained ? Presented at the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 524.

87. Mayaux MJ., Teglas L., Mandelbrot L., and al. Acceptability and impact of zidovudine prevention on mother-to-child HIV-1 transmission in France. J. of Pediatrics 1997;131:857-862.

88. Mayaux JM., Dussaix E., Isopet J., and al. for the Serogest Cohort Group. Maternal virus 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.

89. Mandelbrot L., Mayaux MJ., Bongain A., and al. Serogest and the French Pediatric HIV Infection Study Group. Obstetrical factors and mother-to-child transmission of HIV-1: the French Perinatal Cohort Studies. Am. J. Obstet. Gynecol. 1996;175:661-667.

90. Kind C., Rudin C., Siegrist CA., and al. and the Swiss neonatal HIV study group. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. AIDS 1998;12:205-210.

91. Maguire A., Sanchez E., Fortuny C., Casabona J. and the working group on HIV-1 vertical transmission in Catalonia. Potential risk factors for vertical HIV-1 transmission in Catalonia, Spain : the protective role of cesarean section. AIDS 1997;11:1851-1857.

92. Mandelbrot L., Le Chenadec J., Berrebi A., and al. Perinatal HIV-1 transmission interaction between zidovudine prevention and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. JAMA 1998 (sous presse).

93. Connor SE., Sperling R., Gelber R., and al. and the pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N. Engl. J. Med. 1994;331:1173-1180.

94. Eastman PS., Shapiro DE., Coombs RW., and al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Pediatric AIDS clinical trials group protocol 076. J. infectious dis. 1998;177:557-564.

95. Fiscus SA, Adimora AA, Schoenbach VJ et al. Perinatal HIV infection and the effect of zidovudine therapy on transmission in rural and urban countries. JAMA 1996;275:1483-8.

96. Simonds R.J, Steketee R., Nesheim S., and al. for the perinatal AIDS collaborative transmission studies. Impact of zidovudine use on risk factors for perinatal transmission of HIV. AIDS 1998;12:301-308.

97. Sperling RS., Shapiro DE., Mcsherry GD., and al. for the pediatric AIDS clinical trials group protocol 076 study group. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the pediatric AIDS clinical trial group (ACTG) 076 study. AIDS 1998 (in press)
98. Conseil National du Sida et Comité Consultatif National d'Ethique : avis sur les problèmes éthiques posés par le désir d'enfant chez les couples où l'homme est séropositif et la femme séronégative (10 février 1998).
99. Conseil National du Sida : Avis sur la question du VIH dans le cadre des procédures d'adoption (17 janvier 1995).
100. Conseil National du Sida : avis sur l'insémination artificielle avec tiers donneur dans le cas de couples dont l'homme est séropositif (31 mai 1997).
101. Mandelbrot L, Heard I., Henrion-Geant E., Henrion R. Natural conception in HIV - negative women with HIV infected partners. Lancet 1997, 349 : 850-851.
102. Semprini A.E., Fiore S., Pardi G. Reproductive counselling for HIV - discordant couples. Lancet 1997, 349 : 1401-1402.
103. Burgard M, Rouzioux C. Diagnostic de l'infection par le VIH chez l'enfant. In L'infection par le VIH de la mère et de l'enfant. Flammarion Médecine Sciences, Paris 1998. Sous presse.
104. Blanche S, Newell ML, Mayaux MJ et al. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. J. AIDS 1997;14:442-450.
105. European Collaborative Study. Age related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to HIV-1 infected women. Pediatr. Infect. Dis. J. 1992;11:1018-1026.
106. Centers for Disease Control and prevention : 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994;43 RR-12,1-10.
107. Mofenson L, Korelitz J, Meyer WA et al. The relationship between serum HIV-1 RNA level, CD4 lymphocyte percent and long term mortality risks in HIV-1 infected children. J. infectious dis. 1997;175:1029-1038.
108. Shearer WT, Quinn TC, Larussa P et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. N. Engl. J. Med. 1997;336:1337-1342.
109. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. JAMA 1996;275 : 606-610.
110. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR 1998 ; 47 RR-4, 1-38.
111. Gellert GA, Durfee MJ, Berkowitz CD et al. Situational and sociodemographic characteristics of children infected with human immunodeficiency virus from pediatric sexual abuse. Pediatrics 1993 ; 91 : 39-44.

110. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR 1998 ; 47 RR-4, 1-38.

111. Gellert GA, Durfee MJ, Berkowitz CD et al. Situational and sociodemographic characteristics of children infected with human immunodeficiency virus from pediatric sexual abuse. Pediatrics 1993 ; 91 : 39-44.