

**MINISTERE DU TRAVAIL
ET DES AFFAIRES SOCIALES**

**Secrétariat d'Etat à la santé
et à la sécurité sociale**

**Prise en charge
des personnes
atteintes
par le VIH**

sous la direction du
Pr. Jean Dormont

Juin 1996

Lettre de saisine du ministre et réponse du président du groupe d'experts	3
Remerciements	5
Synthèse des recommandations	6
1 - Prise en charge précoce et continuité des soins	29
<i>Appendice : Le SIDA dans les départements français d'Amérique</i>	39
2 - Nutrition et infection par le VIH	40
3 - Soins en phase avancée	46
4 - Bilan initial et suivi biologique	57
5 - Vaccinations chez l'adulte	60
6 - Rôle des CISIH	65
7 - Prise en charge des personnes en situation de grande précarité sociale	69
8 - Prise en charge des toxicomanes	73
9 - Personnes atteintes d'infection par le VIH en milieu pénitentiaire	83
10 - Aide psychologique et soins psychiatriques	90
11 - Risques professionnels dans la prise en charge des patients	94
12 - Essais thérapeutiques et épidémiologie : organisation et moyens	105
13 - Prophylaxies des infections opportunistes	116
14 - Traitements antirétroviraux	147
<i>Appendice : Autorisation temporaire d'utilisation des médicaments</i>	171
15 - Immunothérapie	176
16 - Femmes et infection par le VIH	182
17 - Enfants et famille	189
Annexes (voir liste suivante)	211

¹ *Les dix-sept chapitres de ce rapport correspondent à une ordonnance interne. Les chapitres 1 à 6 sont relatifs à la prise en charge globale et contiennent des conseils pour son optimisation. Les chapitres 7 à 10 abordent les problèmes les plus difficiles et recommandent d'accélérer les progrès déjà accomplis. Les chapitres 11 à 15 concernent la thérapeutique, la recherche clinique et la prophylaxie des risques professionnels : ils prennent position malgré les incertitudes persistantes, en vue d'une mise en œuvre raisonnée des nouveautés thérapeutiques et du développement de la recherche clinique. Les chapitres 16 et 17 abordent les problèmes spécifiques concernant les femmes, les enfants, la famille.*

Annexes

1 - Avis du CNS sur le SIDA dans les départements français d'Amérique	212
2 - Méthodes de mesure de la charge virale VIH-1 (ARN VIH Plasmatique)	214
3 - Avis du CNS sur la situation des personnes atteintes par le VIH de nationalité étrangère et en irrégularité de séjour	221
4 - Toxicomanes : Techniques de sevrage	223
5 - Prévention du risque de transmission du VIH et des autres infections transmissibles par voie sanguine en milieu de soins et au laboratoire	227
6 - Mesure de prévention de la transmission nosocomiale de la tuberculose	230
7 - Recommandations concernant les dispositifs intra-veineux	234
8 - Note de la D.H/DGS n°42 du 27.10.95 relative au repérage des enfants dont la mère a reçu de la zidovudine pendant la grossesse	238
9 - Définition du SIDA (Critères du CDC)	242
10 - Index de Karnofsky	245
11 - Liste des CISIH	246
12 - Organismes officiels et réseaux documentaires	254
13- Autres adresses utiles	257
14 - Organismes de formation	265
15 - Participants aux ateliers thématiques	269
16 - Liste des membres du groupe d'experts	273
17 - Abréviations	274

Le Ministre

Paris, le 03 NOV. 1995

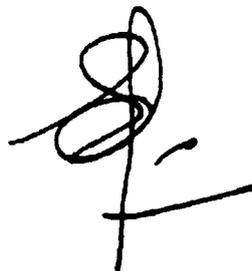
Monsieur le Professeur,

Vous avez à deux reprises, en 1990 et en 1993, en tant que Président d'un groupe d'experts, élaboré des recommandations sur les protocoles et modes de soins les plus appropriés à la prise en charge des personnes atteintes par le VIH.

Ces rapports, de grande qualité, sur la prise en charge hospitalière et extra-hospitalière des personnes atteintes par le VIH, ont été considérés comme des références nationales. Les recommandations qui ont été proposées ont largement guidé les pratiques médicales.

Depuis février 1993, les connaissances sur le traitement de l'infection par le VIH ont beaucoup évolué. Les modes de prise en charge se sont diversifiés. Il apparaît à nouveau opportun de vous demander de réunir le groupe d'experts afin de mettre à jour ou de formuler des recommandations. La Direction des Hôpitaux assurera, comme par le passé, le secrétariat du groupe que vous aurez constitué. La Direction Générale de la Santé et l'Agence du Médicament vous apporteront, autant que vous le souhaitez, leur concours. Je souhaite que ce rapport soit remis au cours de l'été 1996.

En vous remerciant de votre concours, je vous prie de croire, Monsieur le Professeur, à l'expression de ma considération distinguée.



Elisabeth HUBERT

Monsieur le Professeur DORMONT
Médecine Interne
Hôpital Antoine Béclière
7, rue de la Porte de Trivaux
91411 CLAMART Cedex

0200000000

Réponse du président du groupe d'experts

Paris, le 3 juillet 1996

Monsieur le Ministre,

Le 3 novembre 1995, Madame Elisabeth HUBERT confiait au groupe d'experts que je préside, la mission d'actualiser le rapport remis en 1993 sur la prise en charge des personnes atteintes par le VIH. Le groupe s'est entouré de plusieurs ateliers de travail en veillant à la qualité et à la diversité des compétences, des expériences et des opinions. La tâche de tous a été difficile car il convenait, même en terrain périlleux, de cheminer avec sérénité, en reconnaissant les acquis, mais en proposant aussi de nouveaux progrès en santé et en humanité. Nous espérons que notre effort aidera ceux qui décident et contribuera à améliorer la prise en charge des personnes atteintes.

Recevez, Monsieur le Ministre, mes respectueuses salutations.

Professeur Jean DORMONT

Monsieur Hervé Gaymard
Secrétaire d'Etat à la Santé et
à la Sécurité Sociale
8 avenue de Ségur
75350 PARIS 07 RP

REMERCIEMENTS

Je remercie, les membres du groupe d'experts qui ont dû travailler intensément en un temps limité ; les membres des ateliers de travail qui ont préparé les rapports (voir leur liste en annexe), les représentants des associations de malades, membres des groupes d'experts dont l'expérience a nourri plusieurs chapitres ; les représentants de la Direction des Hôpitaux, de la Direction Générale de la Santé et de l'Agence du Médicament qui ont apporté leur compétence administrative et fourni des études préalables sur des points particuliers ; les responsables de rapports déjà commandés par les autorités de tutelle qui nous ont aidé de leur compétence : *Christiane Charmasson* (psychologie et psychiatrie), *Marc Gentilini* (prisons), *Daniel Séréni* (maintien à domicile) ; *Alain Sobel*, Président du Conseil National du Sida. Je remercie plus spécialement; le Docteur *François Bourdillon* qui a assuré non seulement la coordination du travail du groupe d'experts, mais a contribué à rédiger plusieurs chapitres ; les Docteurs *Bruno Hoen* et *Jean-Michel Molina* qui m'ont aidé à assurer la cohérence et la formulation du rapport ; le secrétariat de la mission SIDA de la Direction des Hôpitaux, notamment *Isabelle Lucas*, *Agnès Buirette*, *Christine Goma* et *Dalila Bou-safa*.

Professeur Jean Dormont

Le groupe d'experts adresse ses remerciements à *Gabriel BEZ*. n n'a pas pu participer à nos travaux, alors qu'il avait fortement contribué à la préparation des précédents rapports. Mais nous n'oublions pas que beaucoup de progrès réalisés dans la prise en charge des personnes atteintes par le VIH n'ont été possibles que par son action. Nous le remercions parce qu'il est un administrateur non bureaucratique, sachant écouter et convaincre mais aussi imposer quand il le faut, agissant dans le seul souci du bien commun. Un exemple qui, heureusement, a laissé des traces.

Le groupe d'experts

Cette synthèse offre un panorama rapide des conseils et recommandations. Sa brièveté ne lui permet pas toujours de rappeler les raisons des choix ni d'apporter les nuances nécessaires. On se référera donc au texte complet pour connaître le point de vue exact du groupe d'experts.

PRISE EN CHARGE PRECOCE ET CONTINUITE DES SOINS

L'objectif est d'amener toutes les personnes susceptibles d'être contaminées à faire un test de dépistage et toutes celles d'entre elles qui sont contaminées, à un suivi régulier. Différents facteurs psychologiques, culturels et socio-économiques constituent des obstacles à la prise en charge des personnes : il faut les connaître pour mieux les maîtriser.

1 - *Le dépistage.* La France est le pays européen où il est le plus développé. Pourtant on découvre encore une proportion non négligeable d'infections par le VIH au stade SIDA (22 % des SIDA déclarés). Les principaux obstacles psychologiques et sociaux à la réalisation d'un test de dépistage sont identifiés et tout doit être fait pour les réduire. Le médecin généraliste est un acteur essentiel : il ne s'agit pas seulement pour lui de rédiger une ordonnance, mais de convaincre de l'intérêt du test. Il est encore nécessaire de rappeler qu'aucun test ne devrait être pratiqué sans l'accord préalable du patient. Il faut insister sur la nécessité de raccourcir au maximum le délai entre la prescription du test, le résultat et sa transmission par le laboratoire au médecin prescripteur. Les CDAG ont une responsabilité particulière parce qu'ils n'accueillent que des personnes ayant fait une démarche volontaire de dépistage ; il est donc particulièrement important que les conditions de cet accueil et la disponibilité des médecins et des autres personnels soient optimisées.

2 - *De l'annonce du résultat à la prise en charge.* En général les résultats sont adressés au médecin et c'est avec lui que se fera la lecture du test, enjeu des relations futures. Quel que soit le résultat, il faut prévoir du temps. Si le test est négatif, c'est l'occasion pour le médecin de délivrer un message de prévention adapté. Si le test est positif, la disponibilité du médecin est encore plus fondamentale, car cette annonce est difficile et douloureuse et le médecin doit s'adapter aux différentes réactions possibles de son patient. Il est important de rappeler la nécessaire confidentialité, d'autant que le respect du secret professionnel consolide la relation de confiance établie entre le patient et son médecin. C'est à ce dernier de convaincre son patient de l'intérêt de révéler son statut à ses proches.

3 - *Le suivi médical.* Il apparaît que le binôme médecin de famille/service hospitalier rattaché à un CISIH réunit les conditions les plus favorables à un suivi de qualité. Ceci n'est possible que si l'on veille attentivement à l'échange des informations entre l'hôpital et le médecin généraliste et si celui-ci a la possibilité de travailler dans un réseau, qui lui permettra de répondre aux diverses difficultés de la prise en charge.

A l'hôpital les contraintes de la consultation doivent être réduites au minimum. Le patient doit garder la possibilité de changer d'hôpital ou de médecin, donc de faire transférer son dossier quand il le désire. La situation socio-professionnelle et familiale doit être évoquée très tôt, afin d'anticiper les difficultés qui pourraient survenir et d'envisager une prise en charge sociale précoce.

De nombreux facteurs, psychologiques, ou socio-culturels peuvent contribuer à la rupture du suivi. Il convient de bien les connaître pour aider le patient à franchir ces obstacles.

L'excellence des interactions ville-hôpital suppose, comme nous l'avons déjà dit un échange d'information rapide entre les différents acteurs de santé, mais aussi, une formation médicale continue bien structurée. Les réseaux ville-hôpital - plus d'une centaine actuellement - contribuent à ce travail en partenariat. Il serait essentiel de mieux reconnaître le rôle du médecin généraliste par des mesures concrètes qui sont détaillées dans le rapport complet.

Appendice : Le SIDA dans les départements français d'Amérique (DFA)

Le dispositif de lutte contre le SIDA, en principe le même qu'en métropole, laisse apparaître localement de graves insuffisances de prise en charge et de solidarité concernant l'accès aux soins, le suivi médical, l'accès aux nouveaux traitements, la prévention ciblée, le dépistage et la confidentialité. Le groupe d'experts a adopté l'avis du Conseil National du SIDA émis en juin 1996 (Annexe 1).

NUTRITION

La dénutrition qui atteint, à terme, la majorité des patients, retentit sur la durée et la qualité de vie. Il convient donc d'y prêter une attention constante et de mettre en oeuvre des stratégies pour la prévenir et la combattre.

1 - Causes et mécanismes. Les troubles nutritionnels sont bien liés à l'infection par le VIH, mais probablement par des voies indirectes. Leur mécanisme comporte en partie une augmentation des dépenses énergétiques et un hypercatabolisme protéique musculaire, mais le mécanisme principal de la perte de poids est la réduction des apports alimentaires. Celle-ci peut être elle-même liée à des complications oropharyngées, à des infections à distance, à des facteurs psychologiques (angoisse, dépression) et sociaux (isolement, marginalisation sociale, paupérisation).

2 - Prise en charge précoce. Il est important de sensibiliser assez vite les personnes atteintes aux questions nutritionnelles, en favorisant l'entretien avec un diététicien. Pour des personnes en situation de précarité, il y a lieu de s'assurer que l'apport alimentaire de base est réalisé et d'alerter, si besoin, les services sociaux et les associations de bénévoles. Le recours à un médecin spécialisé dans la nutrition est justifié lorsqu'une perte de poids apparaît et persiste en dehors de toute infection aiguë caractérisée. En l'absence d'un service de nutrition, chaque CISIH devrait identifier un médecin correspondant compétent quelle que soit sa discipline de rattachement.

3 - *Examens complémentaires.* Le plus souvent la surveillance du poids suffit en première approximation. Encore doit-elle être régulière, notamment pendant les hospitalisations, lesquelles cumulent les facteurs responsables d'amaigrissement. Dans des cas particuliers peuvent s'ajouter la mesure de la composition corporelle par indépendancemétrie et la mesure de la dépense énergétique au repos.

4 - *Accès aux compléments nutritionnels.* Leur utilisation devrait être temporaire avant de revenir à une alimentation normale et s'effectuer sur prescription médicale et sous le contrôle d'une diététicienne. Il sont indiqués lorsque la perte de poids atteint 5% du poids habituel. Leur composition est variable et leur choix doit être adapté. Il est souhaité que la commission qui doit définir leurs modalités de prescription et de dispensation intègre les particularités de l'infection par le VIH et édicte une réglementation homogène et claire.

5 - *Médicaments.* Les indications, encore difficiles à définir, des progestatifs, des androgènes et de l'hormone de croissance sont examinées (voir texte complet).

6 - *Oligo-éléments et vitamines.* Le bénéfice des suppléments systématiques n'est pas prouvé et certains surdosages sont dangereux, notamment pour le zinc et les vitamines A et D. Dans des cas particuliers une carence doit être recherchée par dosage sanguin et une supplémentation assurée si nécessaire : vitamines B 1 et B 12 dans certaines neuropathies ; vitamine B1 et sélénium dans certaines cardiomyopathies.

7 - *Nutrition entérale et parentale.* Elles ont pour but d'essayer de remédier à des pertes de poids supérieures à 10 % du poids habituel, notamment quand il est difficile de contrôler une infection sévère ou une pathologie digestive. La nutrition entérale (par sonde, voire gastrostomie) est à préférer dans un premier temps, compte tenu des lourdeurs et des contraintes de la nutrition parentérale. Pour poursuivre à domicile l'un ou l'autre type de nutrition de suppléance, l'accord de centres agréés régionaux est nécessaire. Le nombre de ceux-ci est actuellement insuffisant, notamment en Ile de France, ce qui peut obliger les personnes atteintes à de longs déplacements.

8 - *Nutrition et contexte psychologique et social.* L'importance de facteurs psychologiques et/ou sociaux dans l'insuffisance d'apport alimentaire a déjà été mentionnée. A cet égard il est important de souligner les initiatives de plusieurs associations en vue de combattre ces facteurs : information sur la nutrition, transport de repas à domicile, ateliers-cuisine, prise de repas en commun. Un autre point qui mérite attention est celui des particularités culturelles en matière d'alimentation, certaines personnes s'adaptant mal à la cuisine occidentale.

SOINS EN PHASE AVANCEE

En phase avancée, la distinction entre soins dits palliatifs et soins curatifs n'est pas toujours tranchée : il faut savoir assurer la continuité des soins sur un mode différent en évitant les changements brutaux de méthodes thérapeutiques. Les décisions médicales

sont souvent difficiles à prendre car la situation clinique ainsi que les souhaits du malade et de son entourage peuvent être perçus comme fluctuants. L'établissement d'un projet, même modeste, défini par l'ensemble des soignants en accord avec le patient et si possible ses proches, est un guide essentiel.

La prise en charge des malades en phase avancée doit pouvoir être réalisée là où le malade est déjà suivi, en ville, comme à l'hôpital. A domicile, la prise en charge des dernières semaines de la vie suppose un accompagnement de longue date par un médecin généraliste disponible pour l'écoute et le soutien psychologique du malade et de l'entourage. Le développement des réseaux ville-hôpital doit aider, en ce domaine comme en d'autres, au développement des compétences et à la transmission des informations. Néanmoins la charge de soins au domicile est particulièrement lourde à l'approche des derniers jours et suppose une multiplicité d'intervenants. La lourdeur des actes libéraux devrait être reconnue.

En pratique les dernières semaines et jours de la vie se déroulent souvent en institution. Les unités de soins palliatifs (U.S.P), dont l'expérience déborde largement le SIDA peuvent être sollicitées dans des conditions limitées et précises. Dans la majorité des cas ce sont les services hospitaliers de court séjour qui prennent en charge les périodes terminales. Le patient connaît de longue date les personnels et les locaux et perçoit souvent un tel service comme le mieux à même d'assurer un traitement à visée curative s'il apparaissait possible et raisonnable pour telle ou telle manifestation. La prise en charge correcte à ce stade nécessite une participation et un engagement de toutes les catégories de personnels, ainsi que des dispositifs de formation et de soutien : la mission de mise en oeuvre des soins palliatifs devrait faire partie du projet de service chaque fois que cela apparaît justifié par l'activité du service. La présence d'un médecin vacataire expérimenté et d'une infirmière référente déchargée en partie des obligations des soins usuels sont des conditions nécessaires. Ailleurs la présence, à l'échelon de l'hôpital, d'une unité consultative de soins palliatifs permettra de soutenir les équipes et de les aider à prendre en charge les situations les plus difficiles. De telles unités, non spécialisées dans la pathologie VIH, devraient être mises en place dans chaque groupe hospitalier important.

Les "unités de suite", qui reçoivent des patients gravement atteints peuvent être amenés à prendre en charge les derniers moments de ces patients. Il conviendrait de leur assurer la formation et les moyens qui ont permis le développement des soins dits "palliatifs" dans les services de court séjour.

BILAN INITIAL ET SUIVI BIOLOGIQUE

Les examens biologiques ne supplantent pas l'interrogatoire et l'examen clinique, qui gardent toute leur valeur. Chez la femme un examen gynécologique comportant un frottis est recommandé tous les 6 mois.

Les éléments biologiques du bilan initial sont indiqués (cf. tableau dans le chapitre 4). Ce bilan inclut la mesure de l'ARN VIH plasmatique. Lorsque les lymphocytes CD4 sont

supérieurs à 500/mm³, la surveillance peut être semestrielle, sauf en cas de charge virale élevée. Entre 200 et 500 CD4/mm³ la surveillance sera rapprochée tous les 3 mois selon des modalités rappelées dans le chapitre 4. La plupart des patients reçoivent un traitement antirétroviral lorsque le taux des lymphocytes CD4 est inférieur à 300 ou 350/mm³ ou lorsque la charge virale est élevée : le suivi doit alors tenir compte des effets secondaires des médicaments.

Lorsque le taux des lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³ ou représente moins de 15 % des lymphocytes, le traitement antirétroviral s'impose et la prophylaxie de la pneumocystose et de la toxoplasmose doivent être débutées. Une surveillance hématologique mensuelle est nécessaire par l'hémogramme. Un bilan trimestriel est suffisant pour les autres paramètres. La fréquence de la mesure de la charge virale est définie (voir texte complet) en fonction du traitement et de ses résultats. Un dosage des CPK doit être effectué chez les patients sous AZT depuis plus de 12 mois. Une surveillance de l'amylasémie et un examen neurologique régulier sont nécessaires chez les patients sous ddC ou sous ddl.

Lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 100/mm³ et a fortiori au stade SIDA une surveillance clinique et biologique mensuelle est nécessaire, ne comportant pas obligatoirement la numération des lymphocytes CD4 ni la mesure de la charge virale. Un examen ophtalmologique doit être pratiqué tous les 2 à 3 mois à la recherche d'une rétinite à CMV débutante. La prévention primaire des infections à mycobactéries et à CMV peut être envisagée.

Pour des indications de la mesure de la charge virale et de leur interprétation, le lecteur est invité à se reporter au texte complet et au rapport établi sous la direction de F. BRUN-VEZINET et J. DORMONT : "Mesure de la charge virale dans le suivi des patients atteints par le VIH - Méthodes et indications. Ministère du travail et des affaires sociales. Flammarion Médecine-Sciences, 1996.

VACCINATIONS CHEZ L'ADULTE

Les indications des vaccinations chez les personnes atteintes par le VIH sont controversées et difficiles à schématiser. En effet, de nombreux paramètres interviennent dans les décisions : fréquence et gravité du risque à prévenir, aptitude du sujet à s'immuniser, risque de complication vaccinale (les vaccins vivants atténués sont en principe à éviter), risque d'accroissement, au moins temporaire de la charge virale plasmatique. L'attitude générale est donc celle de la prudence.

La vaccination antipneumococcique, théoriquement souhaitable en raison de la fréquence des pneumopathies bactériennes récidivantes (souvent pneumococciques) n'est pas recommandée de manière systématique car le degré de protection qu'elle offre n'est pas connu. Il est conseillé de la réserver aux personnes les plus exposées et à un stade où l'immunodépression est peu marquée. La vaccination *anti-Haemophilus influenzae* b n'est pas recommandée.

La vaccination contre le tétanos est recommandée, les vaccinations contre la diphtérie et la poliomyélite peuvent être pratiquées comme dans la population générale (cf. tableau du chapitre 5), le vaccin antipoliomyélite vivant atténué (forme orale) doit être évité.

Le vaccin contre l'hépatite B est probablement à réserver aux personnes particulièrement exposées et dont l'immunodépression est peu marquée.

Les vaccins antiméningococcique (A+C) et antityphoïdique peuvent être pratiqués selon les mêmes règles que dans la population générale.

La vaccination contre la fièvre jaune, bien qu'il s'agisse d'un vaccin vivant atténué, semble bien tolérée. Elle peut être pratiquée chez les personnes atteintes par le VIH n'ayant pas de déficit immunitaire prononcé. Ailleurs on rédigera un certificat de contre-indication. Mais celui-ci n'est pas accepté dans tous les pays.

Le BCG est, de façon générale, contre indiqué en raison du risque de bécérite loco-régionale ou généralisée. Une situation difficile est l'obligation vaccinale réglementaire chez l'adulte dans certaines professions exposées lorsque l'intradermo-réaction tuberculique est négative. (voir chapitre 5).

ROLE DES CISIH

La prise en charge hospitalière des personnes atteintes par le VIH a bénéficié du rôle coordinateur des CISIH créés en 1987. Ils sont aujourd'hui au nombre de 30.

1 - Rappel des missions des CISIH : conseils pour une bonne pratique

Les CISIH coordonnent des moyens cliniques, médico-techniques et de recherche de façon à optimiser la qualité du service rendu aux usagers. Ils ont à se soucier de la prise en charge globale des patients, que ce soit à l'hôpital en soins aigus, en moyen séjour, en hospitalisation à domicile ou en prison. Les relations avec la médecine de ville, les réseaux et le milieu associatif sont essentielles. La communication entre les différents acteurs, difficile à organiser, bénéficie de fiches de liaison, en attendant des moyens télématiques plus raffinés. Le maintien de la confidentialité est un devoir permanent mais la vigilance s'impose d'autant plus que le nombre d'intervenants s'accroît.

Il convient de rappeler : la nécessité d'un diagnostic social précoce et d'un accompagnement social ; l'intérêt d'un bon suivi nutritionnel ; l'importance des soins palliatifs à différentes phases et non seulement à la période terminale.

La formation des différents acteurs de soins à l'hôpital, et en dehors, est une autre mission importante des CISIH. Elle concerne toutes les facettes de la prise en charge, et demande une actualisation et des rappels périodiques. Un de ses domaines concerne la prévention des risques professionnels, afin d'éviter que la vigilance ne s'émousse avec le temps.

Le bon usage des médicaments et des nouvelles explorations virologiques est une des parties essentielles de l'information et doit être complété par l'évaluation des pratiques. La recherche clinique, notamment épidémiologique et thérapeutique peut trouver dans le CISIH un centre d'animation incomparable qu'il s'agisse de recherche à coordination locale, régionale ou nationale.

2 - Amélioration du rôle des CISIH

Les CISIH doivent organiser la *traçabilité des attributions budgétaires* concernant le personnel médical et paramédical, les médicaments, les examens biologiques, les infrastructures destinées partiellement ou totalement à la prise en charge des patients atteints par le VIH.

S'agissant des *recrutements médicaux et paramédicaux* sur postes fléchés, le coordinateur du CISIH doit pouvoir faire valoir des priorités et émettre un avis consultatif auprès de la CME.

L'évaluation des pratiques doit être développée par une formation des acteurs à cet exercice, en vue d'améliorer la qualité du service rendu et de favoriser l'adaptation à des besoins évolutifs.

La gestion des données médicales et épidémiologiques, assurée actuellement - mais de manière non exhaustive - grâce au logiciel DMI2 devrait être améliorée, en visant, à moyen terme le recours à un dossier médical informatisé. Celui-ci, à condition d'être simple et convivial, pourrait permettre un suivi des pratiques en temps réel et une exploitation souple des données. Néanmoins un important travail de validation est à prévoir pour autoriser des études épidémiologiques de qualité. Ceci suppose une aide en personnes qualifiées, des experts, et des accords avec les organismes nationaux agréés.

Enfin les structures de soins doivent *s'adapter à l'évolution des pathologies*. Le souci d'une prise en charge globale doit amener les CISIH à s'impliquer de plus en plus dans les pathologies associées à l'infection par le VIH, toxicomanie, hépatites B et C, infections nosocomiales, tuberculose... Il serait souhaitable que les réseaux créés récemment (pour l'hépatite C, la toxicomanie) coopèrent étroitement avec les réseaux VIH pour une saine économie de la prise en charge des patients.

PRISE EN CHARGE DES PERSONNES ATTEINTES PAR LE VIH EN SITUATION DE GRANDE PRECARITE SOCIALE

Des conditions de vie correctes sont indispensables à une prise en charge sanitaire de qualité. La maladie liée au VIH peut induire une précarisation chez les personnes ayant jusque là des conditions de vie satisfaisantes ; dans d'autres cas la précarité précède la maladie liée au VIH à laquelle elle rend plus vulnérable ; la prostitution est en elle-même une situation de précarité ; enfin les troubles mentaux aggravent tous les facteurs de précarisation. L'analyse de la précarité préexistante ou secondaire est une étape indispensable à l'amélioration de la prévention et des soins.

La prévention et la détection précoce des problèmes sociaux est essentielle. Il y a lieu de développer la prévention de proximité sur les lieux de vie des personnes les plus exposées, en améliorant l'utilisation des dispositifs existants. De même il y a lieu de diversifier des offres ciblées de soins avec des horaires aménagés. La simplification et l'accélération des démarches administratives permettrait une meilleure utilisation des droits sociaux. L'accès au logement est évidemment essentiel, en évitant la séparation des familles. Le rôle des CHRS qui participent à l'accueil et à l'hébergement des plus démunis est à encourager et à renforcer.

Les personnes atteintes par le VIH de nationalité étrangère et en situation d'irrégularité de séjour posent des problèmes spécifiques. Le Conseil National du SIDA avait proposé dès 1993, de sursoir à l'éloignement d'une personne atteinte si les conditions de prise en charge n'étaient pas assurées dans le pays de renvoi. Attentif aux difficultés encore rencontrées par ces personnes, le Conseil National du SIDA a présenté aux Pouvoirs Publics en janvier 1996 un rapport suivi de recommandations précises. Cet avis figure en annexe 3.

PRISE EN CHARGE DES TOXICOMANES

Dans les années récentes, des modifications importantes sont intervenues : amélioration de l'accès aux soins, notamment à l'hôpital ; développement des traitements de substitution ; mise en place de collaborations entre l'hôpital, les intervenants extra-hospitaliers et les associations par la création de réseaux ; intervention des pharmaciens dans la transmission de messages de prévention, accès aux seringues, délivrance de produits de substitution. Les actions à entreprendre sont proposées en cinq chapitres :

1 - Amélioration de la prise en charge hospitalière par la prise en compte plus rapide des questions de dépendance, l'adaptation des prescriptions aux besoins individuels, l'essai de mise au point d'un projet médical et médico-social. Ceci suppose de soutenir et renforcer les démarches existantes ou nouvelles oeuvrant pour un meilleur accès des toxicomanes à l'hôpital, de renforcer l'enseignement, la recherche et l'évaluation, d'obtenir des établissements de moyen séjour ou de convalescence médicale qu'ils poursuivent un traitement de substitution équilibré.

2 - Renforcement du dispositif spécialisé et de son articulation avec la médecine de ville. Un effort important a été réalisé dans le cadre du plan triennal 1993-1996 pour renforcer les centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) mais ceux-ci connaissent des difficultés. Il conviendrait notamment d'accroître les possibilités d'hébergement thérapeutique, d'accroître le nombre d'unité de délivrance de la méthadone et de renforcer les équipes existantes, de poursuivre le développement des réseaux ville-hôpital dans le domaine de la toxicomanie.

3 - Développement de la politique de substitution. Cette politique se base sur l'utilisation de plusieurs médicaments dont les propriétés sont décrites. Les traitements de substitution doivent être associés à une prise en charge psycho-sociale. Dans ce but il

convient de renforcer le dispositif spécialisé et de veiller à sa bonne articulation avec les médecins et pharmaciens de ville.

4 - Poursuite et accentuation de la politique de prévention et de réduction des risques. Il convient en particulier d'accroître encore l'accessibilité des toxicomanes aux seringues, de poursuivre les campagnes d'information sur les risques liés non seulement au partage de la seringue mais à celui du matériel annexe, d'intensifier l'information sur les risques liés aux rapports sexuels non protégés, d'impliquer encore davantage les pharmaciens grâce à une politique de formation et d'intégration dans les réseaux, de cibler des campagnes de prévention sur les usagers de drogues les plus jeunes, peu touchés par la politique de prévention actuelle.

5 - Examen des dispositions légales réglementaires et administratives concernant la toxicomanie. Les difficultés du rapport entre les toxicomanes et le système sanitaire sont en partie liées à leur statut social d'exception. Il paraîtrait opportun d'examiner le mode de financement par l'Etat des institutions et des prises en charge spécialisées qui leur donne un caractère à la fois exceptionnel et fragile. Il serait également intéressant d'examiner si un autre système légal ne pourrait être proposé, lequel, sans abandonner la lutte contre le trafic, permettrait de faciliter la prévention, l'accès aux soins et l'insertion sociale, tout en sortant les toxicomanes d'un droit d'exception générateur d'exclusion.

PERSONNES ATTEINTES D'INFECTION PAR LE VIH EN MILIEU PENITENTIAIRE

Des évolutions récentes et importantes sont rappelées : depuis la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994, le service public hospitalier assure la prise en charge sanitaire de la majorité des détenus en milieu pénitentiaire ; parallèlement les CISIH ont vu leur mission en milieu pénitentiaire renforcée ; enfin des consultations de dépistage anonyme et gratuit ont été mises en place en milieu pénitentiaire (circulaire du 29 janvier 1993). Trois types d'actions sont à développer ou à entreprendre :

1 - Offrir une prise en charge médico-sociale de la meilleure qualité possible pendant et après l'incarcération. Pendant l'incarcération, chaque détenu, après une visite médicale systématique à l'entrée doit pouvoir bénéficier d'un suivi identique à celui auquel il aurait droit en milieu libre, incluant les examens biologiques adéquats et les médicaments nécessaires y compris ceux en ATU. Un suivi médical spécialisé, en lien avec les CISIH doit être assuré et l'accès aux consultations médicales hospitalières doit être facilité chaque fois qu'il est nécessaire. Enfin une réponse globale doit être apportée aux besoins sanitaires des toxicomanes incarcérés, en étroite collaboration avec les centres spécialisés de soins aux toxicomanes.

La préparation à la sortie devrait être sérieusement améliorée, puisque la prise en charge n'a toute sa valeur que si elle va au delà du séjour en prison. Il conviendrait donc de mettre en oeuvre un projet médico-social de sortie incluant les adresses utiles, la remise d'une lettre pour un médecin, une attention particulière à l'ouverture des droits en matière de sécurité sociale et à l'hébergement. La mise en liberté et les aménagements

de peine posent des problèmes spécifiques qui sont détaillés. Enfin le manque de données épidémiologiques et sur la charge en soins incite à développer des études sur ce thème en milieu pénitentiaire.

2 - *Améliorer le dépistage.* Les trois quarts des établissements pénitentiaires disposent de consultations de dépistage anonyme et gratuit. Mais il persiste des insuffisances et des dysfonctionnements. Il convient de rappeler la réglementation en vigueur qui écarte tout type de dépistage obligatoire ou à l'insu de la personne ; la nécessité d'intégrer le test dans une démarche de prévention ; le respect nécessaire de la confidentialité à la prescription du test et à la remise des résultats.

3 - *Améliorer les mesures de prévention.* Elles devraient être considérablement développées, en rendant plus compréhensibles et en démultipliant les messages essentiels, principalement axés sur les conduites à tenir en matière de toxicomanie et de sexualité.

Parallèlement des mesures concrètes devraient être prises pour réduire les risques de transmission en milieu pénitentiaire : réaliser une mise à disposition de préservatifs et de produits antiseptiques, reconsidérer éventuellement l'accès aux seringues (effectif dans certains pays) bien qu'il soit légalement interdit en France.

AIDE PSYCHOLOGIQUE ET SOINS PSYCHIATRIQUES

Les besoins considérables des patients, de leur proches et des soignants ne sont que partiellement pris en charge par le dispositif actuel. Une meilleure interaction entre, d'une part, psychiatres, psychologues, psychanalystes et infirmiers du secteur psychiatrique, et d'autre part, l'hôpital général ou la médecine de ville devrait, si on parvient à vaincre les cloisonnements, réussir à améliorer les modes de prise en charge.

1 - *Aide psychologique.* Les malades, mais aussi leur entourage et les soignants ont besoin d'une aide structurée. Les psychologues des services médicaux font face de leur mieux aux demandes, mais certains besoins spécifiques (tels les groupes de parole pour les personnels) ne sont pas toujours satisfaits et les psychologues sont souvent isolés alors qu'ils ont besoin de confronter leurs expériences. D'autre part, la consultation de psychologie n'étant toujours pas répertoriée officiellement, la sortie de l'hôpital est souvent vécue par le patient comme une rupture, d'autant que l'accueil des patients dans les centres médico-psychologiques se heurte souvent à des résistances. Pour améliorer la situation, il est d'abord proposé de reconnaître officiellement la consultation de psychologie et d'établir une nomenclature permettant son remboursement à l'hôpital et en ville. Il est nécessaire par ailleurs de faire évoluer les mentalités et les pratiques en favorisant le rapprochement du secteur psychiatrique et de l'hôpital général. Une mesure pouvant avoir un impact immédiat serait la mise en place d'une consultation de psychologie dans le cadre d'une "équipe mobile" à compétence psychologie-psychiatrie, pour tous les hôpitaux généraux exprimant des besoins. Enfin les psychologues cliniciens devraient être invités à participer à la commission psychologie-psychiatrie du CISIH.

2 - *Soins psychiatriques.* Les enquêtes ont mis en évidence l'étendue des besoins non couverts quel que soit le stade de l'infection et le lieu de sa prise en charge. A l'hôpital général, le besoin d'aide est crucial pour un grand nombre de malades, notamment à l'occasion des périodes dépressives, des démences, des situations de crise.

La prise en charge psychiatrique de ces patients doit normalement être assurée dans le service de médecine qui les suit habituellement. Des vacances de psychiatrie ont déjà été affectées dans ce but et il faudrait vérifier qu'elles n'ont pas été détournées de leur objectif, mais la solution la plus logique serait l'implication d'équipes psychiatriques pluridisciplinaires. Un premier pas vers cette adaptation serait la formation de petites unités mobiles intersectorielles mises à disposition des services ou établissements prenant en charge les patients infectés par le VIH et qui se déplaceraient effectivement dans ces établissements et à l'extérieur. Ces unités mobiles seraient l'objet de contrats d'objectifs tripartites (hôpital général, CHS, DDASS) s'il y a lieu. Ces équipes de psychiatres, de psychologues et infirmier(e)s psychiatriques pourraient soutenir les forces existantes à l'hôpital général qui parfois ont tendance à se démobiliser devant l'ampleur de la tâche et la complexité des problèmes à résoudre. Il faudrait s'assurer toutefois que ces intervenants, de même que les psychiatres des services, puissent disposer, dans les services de médecine ou les hôpitaux de jour, de locaux adaptés aux entretiens.

Dans quelques cas associant des problèmes somatiques discrets et des manifestations psychiatriques majeures ou lors de "situations de crise", le transfert dans un établissement psychiatrique peut s'avérer nécessaire. Le maintien d'une liaison étroite avec le service de médecine d'origine est indispensable. Mais les secteurs psychiatriques doivent aussi être capables d'intégrer l'infection par le VIH dans les projets de service, notamment pour l'organisation des soins et la prévention. La multiplication d'unités de médecine dans les hôpitaux psychiatriques serait certainement déraisonnable, mais la présence de médecins généralistes dans certains hôpitaux psychiatriques peut favoriser l'interaction avec les hôpitaux généraux. A titre expérimental on pourrait également envisager la création de quelques "lits de crise" non sectorisés. La mise en place de comités SIDA dans les CHS favorisera l'ensemble des réflexions et des actions de lutte contre le SIDA.

RISQUES PROFESSIONNELS DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS PAR LE VIH

Trois principaux risques sont envisagés : les accidents exposant au sang, la tuberculose et la manipulation de certains médicaments.

1 - Risques liés au sang

Dans les pays industrialisés 144 cas d'infections à VIH présumées professionnelles dont 27 pour la France ont été recensés. La gravité potentielle d'une contamination par le VIH ne doit pas occulter d'autres risques, notamment ceux d'une contamination par les virus des hépatites B et C.

La prévention est basée avant tout sur des mesures d'hygiène systématiques (annexe 5). Pour que ces mesures soient réellement appliquées, chaque établissement doit élaborer une véritable stratégie préventive et celle-ci doit être déclinée par service.

En cas d'accident (annexe 5) il convient d'abord d'évaluer les risques infectieux (gravité de l'exposition ainsi que la nature et le caractère infectant du liquide biologique responsable) puis de proposer, sauf contre-indications, une prophylaxie par des médicaments antirétroviraux. Une bithérapie est recommandée de manière systématique et dans un délai aussi court que possible après l'accident. Un inhibiteur de protéase peut être adjoint dans les cas où le risque de transmission apparaît plus important. Lorsqu'une résistance aux produits proposés est connue ou supposée, en raison de leur administration antérieure ou actuelle au patient source, une autre association synergique pourra être envisagée. Une réévaluation sera nécessaire dans les 48 premières heures par un médecin référent, puis une surveillance clinique à 2 et 4 semaines pour vérifier l'observance.

Le suivi médical et sérologique est nécessaire quel que soit le risque identifié ou présumé. Il comporte le suivi VIH, VHC et VHB dans les conditions précisées dans le texte complet.

2 - Risques liés à la tuberculose

Le risque de transmission aérienne de la tuberculose dans les lieux de soins concerne les patients et les soignants. Sa prévention repose sur l'application de mesures d'isolement respiratoire, complétant les mesures générales visant à favoriser l'identification et le traitement précoce de la tuberculose (annexe 6).

3 - Risques liés aux médicaments manipulés

Elles concernent les antinéoplasiques, certains antiviraux et la pentamidine administrée en aérosol (voir chapitre 11).

ESSAIS THERAPEUTIQUES ET EPIDEMIOLOGIE : ORGANISATION ET MOYENS

1 - La recherche clinique, notamment thérapeutique et épidémiologique, est une mission fondamentale des hôpitaux et notamment des CHU. Elle doit être organisée sur les lieux de soins. Elle permet de faire progresser les connaissances, de faire changer les comportements et d'améliorer la qualité des soins.

2 - L'affirmation d'une volonté politique reconnaissant de fait le rôle de l'hôpital dans la recherche, mission qui lui est reconnue par la loi hospitalière aurait un effet dynamisant certain. Les directeurs d'hôpitaux devraient être mieux informés et responsabilisés à cet égard, et chaque hôpital devrait disposer d'une cellule administrative capable d'établir les contrats de recherche, de gérer les crédits correspondants et d'instituer un contact permanent avec les agences et organismes coordonnateurs de la recherche.

3 - Parmi les personnels intervenant dans la recherche, à côté des médecins hospitaliers et hospitalo-universitaires, les moniteurs d'études cliniques (MEC) ou biologiques (MEB) jouent un rôle majeur. Une innovation essentielle serait la création, dans le prolongement de ces fonctions du profil de poste correspondant à celui de Chef de Projet dans l'industrie, lequel agit au nom du promoteur et constitue la cheville ouvrière dans la conduite d'un essai clinique. Un support de type praticien hospitalier contractuel pourrait être utilisé pour recruter ces personnes à condition que les textes réglementaires correspondants soient rendus moins dissuasifs.

Dans les sites où la présence d'un moniteur n'est pas justifiée, la mise à disposition de vacations de recherche doit pouvoir s'effectuer avec la plus grande souplesse sous la responsabilité de l'investigateur.

4 - Il convient de proposer aux Techniciens d'Etudes Cliniques (TEC), la valorisation de leur carrière, ce qui permettrait aux plus performants d'entre eux de travailler à la coordination d'essais multicentriques, en assurant la fonction d'ARC (attaché de recherche clinique). Non affecté à un service particulier, l'ARC doit pouvoir exercer avec autorité et diplomatie des missions de vérification sur site et donc accepter une grande mobilité. La gestion de ces personnels devrait obéir aux mêmes principes que celle des chefs de projet.

5 - Dans les services hospitaliers, les personnels médicaux et non médicaux qui interviennent directement dans la recherche devraient *mieux informer l'ensemble des soignants* des protocoles en cours et de leurs impératifs. Leur participation active et éclairée est en effet essentielle, non seulement pour le bon déroulement des études, mais aussi pour le dynamisme de l'ensemble de l'équipe.

6 - Les promoteurs et les hôpitaux devraient être encore plus attentifs aux besoins des pharmacies hospitalières dont le rôle dans les essais cliniques est essentiel. Les mises à niveau en personnel et en équipement qui seraient encore nécessaires devraient être assurées.

7 - Une recherche clinique de qualité suppose la coopération avec d'autres disciplines, notamment biologiques et méthodologiques. Une autre voie de coopération est également à explorer, celle qui concerne la recherche clinique dans d'autres domaines que celui de la pathologie liée au VIH.

8 - Les recommandations du Comité National d'Ethique concernant la communication de l'information scientifique relative à la recherche biologique et médicale devraient être appliquées par l'ensemble des acteurs de cette recherche. L'information des patients de l'essai, au moment de la communication des résultats de celui-ci doit faire l'objet d'une démarche particulière, initiée par le promoteur.

PROPHYLAXIE DES INFECTIONS OPPORTUNISTES

1 - *Pneumocystose*. La prophylaxie primaire est justifiée si le taux de lymphocytes CD4 devient inférieur à 200/mm³, parfois plus tôt dans des situations à risque majoré. La prophylaxie secondaire s'impose dans tous les cas. Le cotrimoxazole (1 comprimé faible ou 1 comprimé fort chaque jour) est le médicament le plus efficace en prophylaxie primaire. Avant de l'arrêter pour intolérance présumée il faut s'assurer que cette intolérance est réelle et incontournable : une réintroduction prudente sera donc tentée sauf si l'intolérance s'est traduite par des troubles majeurs. Les autres possibilités de méthodes prophylatiques sont principalement : dapsone seule, dapsone + pyriméthamine (qui prévient également la toxoplasmose), aérosols de pentamidine.

2 - *Infections bactériennes à pyogènes*. Les plus fréquentes et les plus graves sont celles des voies aériennes : bronchites, sinusites, pneumopathies. Les moyens de prévention des pneumopathies sont nombreux mais d'efficacité mal évaluée et souvent douteuse : vaccination antipneumococcique, vaccination *anti-haemophilus*, antibiothérapie continue, immunoglobulines polyclonales (pas d'indication véritable dans ce domaine), antibiothérapie de chaque épisode aigu (notamment sinusien), arrêt du tabagisme.

Les infections d'origine intestinale (salmonelloses non typhiques et infections à *campylobacter*) sont fréquentes, et en général faciles à traiter. La prophylaxie secondaire des salmonelloses est nécessaire, sauf en cas d'administration de zidovudine, qui est active sur les salmonelles.

3 - *Toxoplasmose*. Chez les patients infectés par le VIH et dont la sérologie de la toxoplasmose est négative, la prévention de l'infestation repose sur des recommandations d'hygiène. Chez les patients dont la sérologie de la toxoplasmose est positive et dont le taux de lymphocytes CD4 s'abaisse au dessous de 200/mm³, le cotrimoxazole, systématiquement prescrit pour assurer une prophylaxie de la pneumocystose, prévient également la toxoplasmose. On ignore encore si un comprimé quotidien "fort" est préférable à un comprimé faiblement dosé.

Chez les patients intolérants au cotrimoxazole, l'efficacité de l'association dapsone (50 mg/j) plus pyriméthamine (50 mg/semaine) plus acide folinique (25 mg/semaine) est prouvée, mais le recours à cette association est cependant limité par l'intolérance à la dapsone observée chez 30 à 40 % des patients intolérants au cotrimoxazole. La pyriméthamine seule (50 mg trois fois par semaine) associée à l'acide folinique n'a pu démontrer son efficacité dans un essai randomisé analysé en intention de traiter, bien que sous traitement l'incidence de la toxoplasmose soit nettement diminuée. L'atovaquone est en cours d'évaluation.

4 - *Cytomégalovirus*. Chez les patients séronégatifs pour le CMV, le respect de précautions transfusionnelles s'impose.

La prophylaxie primaire de la maladie à CMV s'adresserait aux patients séropositifs pour le CMV ayant des marqueurs virologiques sanguins de réactivation du CMV définis par une technique standardisée. Malheureusement, il n'existe pas de méthode de prophylaxie

primaire d'efficacité satisfaisante. Le ganciclovir oral à la dose de 3g/jour a réduit de 49 % à 18 mois le risque de survenue de rétinites et de colites dans une étude, mais ce bénéfice n'a pas été retrouvé dans une autre étude ; l'aciclovir, même à forte dose n'a pas d'effet prophylactique. Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, réduit l'incidence de la maladie à CMV à 12 mois, mais au prix d'effets secondaires digestifs notables et d'une tendance à une survie plus courte. De ces faits il résulte que le dépistage précoce des rétinites à CMV par l'examen du fond de l'oeil (tous les 2 à 3 mois) chez les patients à risque de localisations du CMV reste entièrement pertinent.

La prophylaxie secondaire est justifiée pour les rétinites en raison du risque de survenue de rechutes dans un délai moyen de 2 à 3 mois après le traitement d'attaque. Deux traitements, administrés par voie intraveineuse quotidienne, ont démontré leur efficacité puisqu'ils reculent le délai moyen de rechute de 2 à 4 mois : le ganciclovir à la dose de 5 mg/kg/j et le foscarnet à la dose de 100 à 120 mg/kg/jour. Le choix de l'un ou l'autre de ces médicaments repose sur leur profil de tolérance. Les autres possibilités thérapeutiques sont : le ganciclovir oral, qui a obtenu l'AMM dans cette indication ; les injections intra-vitréennes hebdomadaires de ganciclovir, mais ce traitement n'apporte pas de protection vis à vis des autres localisations. D'autres prophylaxies secondaires sont à l'étude : un traitement par voie générale, le cidofovir (HPMPC), et les implants intravitréens de ganciclovir.

3 - Infections à Mycobacterium avium. La prophylaxie primaire est à considérer dès que le taux de lymphocytes CD4 devient inférieur à 75/mm³. Avant sa mise en route, une tuberculose et une infection par *M. avium* doivent être éliminées. Au début de l'année 1996, seule la rifabutine, à la posologie de 300 mg/jour dispose d'une AMM dans cette indication. Cette prophylaxie a l'avantage de ne pas sélectionner de mutants résistants, mais elle a des limites : efficacité moyenne (réduction du risque de 50 %) ; toxicité digestive, hépatique et oculaire ; interactions médicamenteuses multiples, notamment avec les antiprotéases ; risque de sélectionner des bacilles tuberculeux résistants à la rifampicine.

Les nouveaux macrolides (clarithromycine, azithromycine) représentent une alternative intéressante de par leur meilleure efficacité, mais ils comportent un risque de sélection de *M. avium* résistant aux macrolides. Le recours à des associations pourrait contourner cet inconvénient majeur.

La prophylaxie secondaire, c'est à dire en pratique la poursuite du traitement à vie, s'impose chez les patients traités avec succès pour une infection à *M. avium*.

6 - Tuberculose. La prévention de la transmission aérienne du bacille tuberculeux exige : le diagnostic et le traitement précoces des personnes atteintes de tuberculose-maladie, le dépistage des sujets contacts ; enfin le respect scrupuleux des mesures d'hygiène en milieu hospitalier (voir chapitre 11).

La chimioprophylaxie par l'isoniazide est indiquée chez toute personne atteinte par le VIH en cas de contact infectant documenté par le BK, quels que soient les résultats des tests tuberculiques, le statut vaccinal et le degré de déficit immunitaire. D'autre part une prévention de la réactivation tuberculeuse par l'isoniazide est recommandée chez les personnes atteintes par le VIH qui n'ont jamais reçu de traitement antituberculeux et qui se trouvent dans une situation où l'infection tuberculeuse est certaine ou très probable (IDR positive chez un sujet non vacciné ou fortement positive chez un sujet vacciné par le BCG). Ces arguments ont d'autant plus de poids qu'il s'agit d'une personne toxicomane ou originaire d'un pays à forte prévalence d'infection tuberculeuse.

En cas de tuberculose maladie, le traitement curatif doit être bien organisé et surveillé. Lorsque l'observance est bonne, le taux de rechute ou de réinfection est trop faible pour recommander une prophylaxie secondaire. Une mauvaise observance explique les rechutes et la sélection de souches multirésistantes. De telles souches restent heureusement rares en France, mais tous les efforts doivent concourir à maintenir cette situation en améliorant encore l'observance.

7 - *Cryptococcose*. La cryptococcose est l'infection fongique la plus grave chez les personnes atteintes par le VIH, mais elle reste rare en France. La prophylaxie primaire par le fluconazole n'est pas recommandée de façon systématique. Par contre la prophylaxie secondaire est nécessaire après le traitement d'attaque d'une cryptococcose pour éviter les rechutes. L'efficacité du fluconazole a été validée chez des patients ayant un liquide céphalo-rachidien stérile à la fin du traitement d'attaque. En cas d'intolérance ou de résistance, l'amphotéricine B est la meilleure alternative.

8 - *Infections nosocomiales*. Le risque de ces infections s'est accru avec l'allongement de la durée de vie des patients atteints de SIDA et est associé aux hospitalisations répétées, à des antibiothérapies multiples et à la pratique de gestes invasifs. L'essentiel de la prévention, en ville comme à l'hôpital, réside dans le respect des bonnes pratiques dans la manipulation des cathéters veineux centraux (annexe 7) et dans l'application sur les lieux de soins des mesures générales d'isolement préconisées indépendamment de l'infection par le VIH.

9 - *Infections à virus herpes*. A partir de l'expérience acquise chez les autres patients immunodéprimés, la prophylaxie secondaire par aciclovir oral pourrait être réservée aux patients ayant des récurrences fréquentes et/ou sévères. La dose recommandée est d'au moins 400 mg deux fois par jour. Le risque d'une telle prophylaxie secondaire est l'émergence de virus résistants à l'aciclovir.

10 - *Infections opportunistes chez la femme enceinte*. La décision doit être prise cas par cas après analyse du rapport bénéfice/risque maternel et foetal. Les principaux éléments de réponse sont fournis dans le tableau du chapitre 13. Le cotrimoxazole est le médicament de choix car il n'est ni embryotoxique ni foetotoxique dans l'espèce humaine et il prévient à la fois la pneumocystose et la toxoplasmose. L'acide folinique sera systématiquement associé.

11 - Candidoses. La prophylaxie primaire des candidoses orales ou oesophagiennes n'est pas justifiée. L'instauration d'une prophylaxie secondaire vis à vis des candidoses doit tenir compte de leur répercussion clinique, de l'accessibilité thérapeutique et du rapport bénéfique attendu/risques d'interactions médicamenteuses et d'acquisition de résistance. Pour les candidoses buccales, ces données ne sont pas en faveur d'une prophylaxie prolongée par le fluconazole. Pour les candidoses oesophagiennes une prophylaxie secondaire continue peut-être envisagée en cas de rechutes fréquentes ou sévères.

12 - Prise en charge des hépatites virales chez les patients infectés par le VIH. Le dépistage systématique des co-infections VIH/virus des hépatites est justifié par leur fréquence. En cas de négativité initiale, il est bon de répéter la recherche tous les ans.

La biopsie hépatique trouve sa principale indication chez des patients ayant un marqueur d'hépatite virale active, une hypertransaminasémie et un déficit immunitaire modéré. Il importe, en effet, de ne pas méconnaître une hépatopathie sévère qui pourrait être la cause principale d'une évolution fatale.

Les indications de traitement concernent principalement les patients ayant sur la biopsie une fibrose extensive ou une cirrhose avec des signes d'activité et par ailleurs un déficit immunitaire modéré (taux de lymphocytes CD4 > 300/mm³). Ce traitement est dominé par l'interféron, dont la tolérance est souvent correcte mais dont il faut dépister les effets secondaires hématologiques. L'effet de la lamivudine (3TC) ou des associations interféron-ribavirine n'est pas évalué chez les patients infectés par le VIH.

TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX

1 - Eléments à prendre en compte pour la prescription d'un traitement antirétroviral

Ils sont cliniques et biologiques. Parmi les données cliniques figurent d'une part la primo-infection à VIH qui, lorsqu'elle est symptomatique, expose à un risque d'évolutivité rapide (d'où la proposition d'un traitement antirétroviral sans attendre), d'autre part la survenue d'événements cliniques chez un patient auparavant asymptomatique, témoignant, là encore, d'une évolutivité. Les marqueurs biologiques comportent le taux et le pourcentage des lymphocytes CD4 et les données virologiques. Le taux des lymphocytes CD4 est prédictif de l'évolution, comme l'ont montré beaucoup d'études de cohortes ; leur diminution en chiffre absolu est d'environ 50 par an, mais il existe de larges variations individuelles permettant de parler de "progresseur lents" et de "progresseurs rapides". La quantification de l'ARN VIH plasmatique (appelée aussi mesure de la charge virale), maintenant bien standardisée, a fait la preuve d'une moins grande variabilité et d'une meilleure valeur prédictive que celle de la mesure du taux des lymphocytes CD4. Jusqu'ici on n'a pas défini un seuil d'ARN plasmatique qui serait associé à une absence d'évolution clinique.

2 - Données issues des essais thérapeutiques

Une revue synthétique des principaux essais cliniques (voir texte complet) montre à la fois le grand nombre d'informations recueillies depuis 10 ans et leur difficulté d'interprétation. Les faits les plus récents et les plus encourageants sont l'effet favorable, mesuré en terme de survie, des bithérapies d'analogues nucléosidiques (AZT + ddI et AZT + ddC) par rapport à l'AZT seul et l'effet antiviral puissant à court ou moyen terme des antiprotéases, notamment en association avec des nucléosides. La principale difficulté actuelle est d'entreprendre de grands essais d'efficacité basés sur des critères cliniques car leur durée (3 ou 4 ans) paraît difficilement supportable et les critères cliniques sont de plus en plus difficiles à identifier en raison des prophylaxies des infections opportunistes. Chacun souhaite donc évaluer les médicaments ou les stratégies thérapeutiques sur des critères biologiques, évolution du taux des lymphocytes CD4 ou de la charge virale. On sait que les lymphocytes CD4, pourtant très utiles comme élément de pronostic individuel, ne sont pas un bon critère de substitution pour évaluer un médicament antirétroviral. On place donc beaucoup d'espoir dans la mesure de la charge virale, et les études virologiques réalisées dans les grands essais cliniques récents (Delta et ACTG 175) devraient fournir une réponse, au moins partielle. Dans les stratégies thérapeutiques, on est obligé de réfléchir aussi en terme de résistance, événement jusqu'ici à peu près inéluctable lors de tout traitement antirétroviral. Le moment d'apparition et les conséquences de la résistance sont très variables d'un médicament à l'autre. On espère à brève échéance des progrès dans les méthodes de mesure et l'interprétation des résultats des tests de résistance génotypiques et phénotypiques, de réalisation encore difficile. Enfin les résultats d'un essai clinique pour essentiels qu'ils soient, ne sont pas immédiatement transposables à la prise en charge d'un malade donné ; le prescripteur doit en effet tenir compte de multiples paramètres, y compris des préférences du patient lui-même.

3 - Traitement de première intention

L'existence d'une réplication virale permanente et importante, même chez les patients asymptomatiques, est en faveur d'un traitement précoce. Mais les incertitudes qui pèsent sur la possibilité de maintenir un traitement efficace pendant de nombreuses années conduit à une attitude plus nuancée.

Il est conseillé de traiter les patients ayant moins de 300 à 350 lymphocytes CD4 par mm^3 . Chez les patients asymptomatiques ayant entre 300 et 500 lymphocytes CD4 par mm^3 , l'abstention semble justifiée lorsque le risque de progression est faible : stabilité du taux des lymphocytes CD4, charge virale plasmatique faible (moins de 5 000 à 10 000 copies/ml). En revanche le traitement est recommandé s'il existe un risque élevé de progression : diminution rapide des lymphocytes CD4 et/ou charge virale plasmatique élevée (plus de 50 000 à 100 000 copies /ml). Chez les patients asymptomatiques ayant plus de 500 lymphocytes CD4/ mm^3 il existe peu de données justifiant la mise en route d'un traitement antirétroviral ; la constatation d'une charge virale élevée (plus de 50 000 à 100 000 copies/ml) est vraisemblablement le meilleur argument.

Compte tenu des résultats cliniques obtenus dans les essais DELTA et ACTG 175, le traitement actuel de référence des patients n'ayant encore jamais reçu d'antirétroviraux est une bithérapie d'analogues nucléosidiques : zidovudine + didanosine ou zidovudine + zalcitabine. L'association zidovudine + lamivudine a une activité antivirale au moins aussi importante que les associations précédentes, mais on ne dispose que de données cliniques limitées sur cette association. Les associations de zidovudine avec chacune des trois antiprotéases actuellement utilisables paraissent avoir une activité antivirale supérieure. Faute de recul suffisant et de données cliniques, il est difficile de recommander en première intention une telle association, sauf peut-être si le traitement est entrepris à un stade avancé de l'histoire naturelle de la maladie.

D'autres associations sont aujourd'hui possibles mais n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation suffisante. Les trithérapies, incluant le plus souvent une antiprotéase ont en général une action antirétrovirale importante, mais elles n'ont été évaluées jusqu'ici que sur des périodes courtes ; il est de ce fait difficile de les proposer en première intention.

4 - Traitement de deuxième intention

Deux raisons principales peuvent amener à changer le traitement de première intention : une intolérance ou l'échec du traitement. L'appréciation de l'échec se base sur des critères cliniques, immunologiques et sur la charge virale (voir texte complet). L'attitude à adopter quand on décide un changement est difficile à définir. Il est proposé de tenir compte de la profondeur du déficit immunitaire dans la stratégie adoptée.

Patients ayant un déficit immunitaire modéré

a) S'ils reçoivent une monothérapie par la zidovudine, deux situations différentes sont possibles :

* En l'absence d'évolutivité, il n'est pas nécessaire de modifier le traitement, sauf en cas d'intolérance, situation dans laquelle le remplacement de la zidovudine par la didanosine ou la stavudine semble logique.

* En cas de progression clinique ou biologique, plusieurs options sont possibles :

- adjonction à la zidovudine de didanosine ou de lamivudine; ou encore substitution de la zidovudine par une monothérapie par didanosine ou stavudine.

- remplacement de la zidovudine par une bithérapie faisant appel à des analogues nucléosidiques n'ayant pas encore été administrés aux patients comme par exemple stavudine + didanosine ou la lamivudine + stavudine ; cette attitude est logique, mais encore peu documentée.

- arrêt de la zidovudine et remplacement par l'association zalcitabine + saquinavir qui s'accompagne d'un bénéfice démontré en terme de progression clinique et de survie.

b) S'ils reçoivent déjà une bithérapie par analogues nucléosidiques, deux options sont possibles en cas d'évolutivité de la maladie qui amène à modifier le traitement :

* prescription de deux nouveaux analogues nucléosidiques sans résistance croisée entre eux ni avec les traitements déjà reçus, quand cela est possible.

* addition d'un inhibiteur de protéase seul, ou de préférence le remplacement du traitement en cours par un inhibiteur de protéase associé à un nouvel analogue nucléosidique. La prescription d'une association triple (2 nucléosides + 1 inhibiteur de protéase) peut également être envisagée, mais son bien fondé n'est pas clairement démontré.

Patients ayant un déficit immunitaire profond

Il paraît justifié de prescrire un inhibiteur de protéase associé à un ou deux analogues nucléosidiques nouveaux.

5 - Traitement de la primo-infection symptomatique

La tendance évolutive sévère de ces patients et les résultats limités d'un premier essai de monothérapie par la zidovudine incitent à recourir à des traitements plus vigoureux : bithérapies ou trithérapies (incluant un inhibiteur de protéase). Mais l'efficacité de ces stratégies reste à démontrer et des incertitudes persistent sur les combinaisons optimales et sur la durée du traitement. Il est donc recommandé de traiter ces patients dans le cadre d'essais thérapeutiques contrôlés.

Appendice: Autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

Les ATU permettent de mettre à disposition, dans un but thérapeutique, des médicaments n'ayant pas l'AMM. Les ATU sont de deux types:

- les ATU de type cohorte. Elles concernent un médicament pour lequel le niveau de connaissance scientifique est élevé et l'AMM prévisible a relativement court terme.
- les ATU nominatives. Elles permettent d'autoriser le traitement de patients nommément désignés à la demande et sous la responsabilité des médecins prescripteurs. Souvent assimilées à une utilisation compassionnelle, elles s'adressent à un nombre limité de malades et concernent des médicaments pour lesquels le niveau de connaissance scientifique est souvent peu important.

Les ATU organisées pour traiter les personnes atteintes par le VIH sont décrites ainsi que leur mode de gestion (voir texte complet).

IMMUNOTHERAPIE

Bien que la réponse immunitaire ne permette pas d'éliminer le VIH, cette réponse est forte (cellules cytotoxiques, anticorps neutralisants) et contrôle partiellement la réplication virale pendant une longue période. On sait cependant que la réplication du VIH est élevée, permanente et s'accompagne d'une destruction progressive des lymphocytes CD4. Ceux-ci sont renouvelés en quantité importante chaque jour, mais ce renouvellement finit par ne plus compenser les pertes. Les traitements antirétroviraux permettent l'accroissement, au moins temporaire, du taux des lymphocytes CD4, mais ce taux ne redevient jamais normal.

L'idée est donc venue de stimuler la multiplication des lymphocytes CD4 par une puissante cytokine, l'interleukine 2 (IL-2), en appliquant des schémas expérimentaux utilisés en cancérologie : perfusion IV de fortes doses cinq jours de suite tous les deux mois. Ces tentatives, encore expérimentales, ont permis de constater qu'en s'adressant à des personnes peu immunodéprimées (taux des lymphocytes CD4 supérieur à 250 ou 300/mm³) on obtenait chez la moitié d'entre eux un fort accroissement des cellules CD4, qui pouvait être stable sur plusieurs mois au prix d'un traitement espacé. Enfin, contrairement à ce que l'on craignait d'après les données *in vitro*, la charge virale de la personne traitée par l'IL-2 (et recevant en même temps des antirétroviraux) ne s'accroît pas à long terme. Ces résultats, qu'il faut encore interpréter avec prudence, ouvrent la porte à de multiples tentatives (combinaison avec divers types d'antiviraux - recherche de voies d'administration plus simples et mieux tolérées) etc...

D'autres cytokines, telle que l'IL - 12 sont actuellement à l'étude. Les corticoïdes ont été essayés, mais leur emploi prolongé risque de favoriser la réplication virale. L'injection de plasma riche en anticorps provenant de donneurs séropositifs pour le VIH et asymptomatiques pourrait améliorer la survie chez des patients avancés dans la maladie. Des immunoglobulines et des anticorps monoclonaux ont été essayés sans résultats convaincants. Enfin, certains vaccins ont été utilisés comme agents d'immunisation chez des sujets déjà séropositifs ; ils permettent parfois d'observer des réactions immunitaires spécifiques (proliférations cellulaires, CTL) après des injections répétées, mais jamais, semble-t-il, de bénéfice clinique, immunologique (CD4) ou virologique.

FEMMES ET INFECTIONS PAR LE VIH

1 - Infection par le VIH chez la femme. L'histoire naturelle est peu différente de celle observée chez l'homme, mais la maladie de Kaposi est particulièrement rare. La contraception hormonale ne favorise pas la réplication virale. Les atteintes gynécologiques (candidoses vaginales, salpingites) sont fréquentes. Un examen gynécologique régulier est nécessaire pour ne pas méconnaître les lésions dysplasiques du col utérin et les condylomes. L'association entre infection par le VIH et cancer cervical intraépithélial est connue ainsi que le rôle de certains papillomavirus dans la genèse de ces cancers. Un examen gynécologique systématique comportant un frottis doit être pratiqué tous les six mois, complété au moindre doute par une colposcopie.

2 - Infection par le VIH et grossesse. Le conseil auprès d'une femme ou d'un couple désirant entreprendre une grossesse est toujours difficile ; le médecin doit prendre en compte différents éléments, tant médicaux que psychosociaux. Le bilan immunologique et virologique fournit des éléments d'appréciation sur le risque de transmission materno-foetale.

Le taux de transmission materno-foetale (TMF) au cours des 500 à 600 grossesses menées à terme en France chaque année par des femmes infectées par le VIH se situait entre 15 et 20 %. En 1996, depuis la généralisation du traitement par l'AZT, il se situe autour de 5 %. Il est plus élevé chez les femmes ayant un déficit immunitaire important (moins de 200 lymphocytes CD4 par mm³). Une charge virale élevée accroît également le risque de transmission, mais inversement on ne peut pas définir une valeur seuil au dessous de laquelle le risque de transmission serait nul. L'allaitement, source possible de contamination, est contre-indiqué. Toutes ces informations doivent être clairement données à la femme séropositive enceinte ; c'est à elle ou au couple de décider de la poursuite de la grossesse.

3 - Prévention de la transmission materno-foetale du VIH pendant la grossesse. L'essai ACTG 076/ANRS 024 a démontré que l'AZT (débuté entre la 14^{ème} et la 34^{ème} semaine de grossesse et poursuivi durant l'accouchement) réduisait des 2/3 la TMF (8,3 % contre 25,5 %) sans toxicité majeure. Ce traitement prophylactique s'est rapidement généralisé en France, dans les mêmes conditions que celles de l'essai clinique, avec des résultats comparables (5 % de TMF par rapport à 14-20 % antérieurement en France). Toutefois la zidovudine n'est pratiquement pas efficace chez les femmes traitées par l'AZT avant leur grossesse.

Le devenir des enfants non infectés ayant reçu de l'AZT pendant la grossesse pose problème, bien que les données à court terme soient rassurantes. Pour permettre dans le futur, si nécessaire, des études cas-témoin, un registre des femmes ayant reçu des antirétroviraux durant la grossesse a été mis en place à partir du 6 octobre 1995 dans les pharmacies hospitalières (annexe 8).

3 - Traitements antirétroviraux et grossesse. Si une femme recevant une monothérapie ou une bithérapie antirétrovirale devient enceinte, l'attitude à adopter n'est pas simple (voir texte complet).

ENFANTS, FAMILLE ET INFECTION PAR LE VIH

1 - Le diagnostic d'infection par le VIH chez le nouveau-né repose sur la détection du virus dans les cellules sanguines par culture ou PCR-ADN. La recherche, faite dès la naissance est répétée dans les semaines qui suivent. Presque 100 % des enfants infectés sont détectés par ces méthodes entre 1 et 3 mois d'âge. Une détection très tôt après la naissance (surtout si l'antigène P 24 est également positif) est indicative d'un potentiel évolutif élevé.

2 - *Le suivi de l'enfant infecté est clinique et virologique.* Le suivi clinique cherche à détecter une infection intercurrente, le développement d'une encéphalopathie, l'apparition d'un retard staturo-pondéral. Le suivi virologique est fondé sur la quantification virale ; quand celle-ci évoque une réplication virale intense ceci va de pair avec une forme évolutive précoce et sévère.

3 - *Le traitement antirétroviral ne peut se baser chez l'enfant que sur un petit nombre d'études, et il n'y a pas de consensus quant aux stratégies les plus recommandables.* Le traitement s'impose quand il existe des paramètres prédictifs d'un risque élevé d'évolution précoce et sévère, mais la discussion est plus ouverte pour les autres nouveaux-nés.

4 - *La prévention des infections opportunistes repose principalement sur l'administration de cotrimoxazole dès l'âge de un mois chez tous les enfants nés de mère séropositive.* Cette prophylaxie est interrompue dès que l'on est certain que l'enfant n'est pas infecté (deux cultures ou PCR négatives). Elle est maintenue chez les autres, d'autant qu'elle prévient non seulement la pneumocystose et la toxoplasmose, mais aussi certaines infections bactériennes.

5 - *Les vaccinations posent des problèmes particuliers.* Les vaccins inactivés peuvent être réalisés selon le calendrier habituel. Le vaccin vivant rougeole-oreillons-rubéole peut être administré ; par contre le vaccin contre la varicelle et le BCG sont contre-indiqués en raison du risque d'infection disséminée.

6 - *Les problèmes familiaux et sociaux sont nombreux, le principal étant le risque de disparition d'un ou des deux parents.* Une solidarité familiale mettant souvent en jeu les grands-parents est fréquente et mérite d'être soutenue. L'enfant infecté doit être intégré sans restriction en crèche collective ainsi qu'à tous les niveaux scolaires, sauf en cas d'infection évolutive transmissible (tuberculose essentiellement).

1

PRISE EN CHARGE PRECOCE ET CONTINUITE DES SOINS

L'objectif est d'amener toutes les personnes susceptibles d'être contaminées, à faire un test de dépistage et toutes celles d'entre elles qui sont contaminées, à un suivi régulier. Différents facteurs psychologiques, culturels et socio-économiques constituent des obstacles à la prise en charge des malades : il faut les connaître pour mieux les maîtriser.

LE DEPISTAGE

1 - Données actuelles

Un peu plus de 8 millions de tests de dépistage sont pratiqués chaque année: 2 % dans les centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG), 38 % à l'occasion des dons de sang, 60% dans divers laboratoires dont 18 % sont prescrits par les médecins de ville. Les taux de découverte de séropositivité varient en fonction des structures : il est de 0,73% dans les laboratoires publics, de 0,7% dans les CDAG, de 0,37% dans les laboratoires privés et de 0,0038 dans les établissements de transfusion sanguine (Source RENA VI - Réseau National de Santé Public).

La proportion des tests de dépistage positifs diminue progressivement, mais un certain nombre de personnes ayant des comportements à risque, ne connaissent pas leur statut sérologique : ainsi 22% des patients découvrent leur séropositivité à l'occasion d'une infection opportuniste révélatrice de SIDA.

De plus la connaissance d'une sérologie positive n'induit pas nécessairement un suivi médical correct : ainsi 37 % des patients qui développent un Sida connaissent leur séropositivité mais n'étaient pas suivis. Par ailleurs, les conseils de prévention ne suffisent pas à changer des comportements comme le prouvent la survenue de séroconversions après plusieurs dépistages négatifs.

Enfin, des pratiques de dépistage à l'insu des patients ont été signalées à la Direction Générale de la Santé, dans certains CDAG, les messages de prévention ne sont pas correctement délivrés.

2 - Obstacles

Parmi 8 pays de la CEE, la France est celui où la pratique du dépistage du VIH est la plus répandue. Les études chez les homosexuels ont montré en 1993, que 80 % des personnes testées ont agi à leur propre initiative, 3 % à la demande du partenaire et 11 % à celle du médecin. Pourtant, certaines personnes refusent toujours d'entreprendre volontairement cette démarche de dépistage en raison d'obstacles psychologiques ou sociaux.

Les obstacles psychologiques sont nombreux : peur de découvrir sa séropositivité ; manque de soutien psychologique venant de la famille ou de l'entourage ; impression d'inutilité ; crainte d'une dégradation de l'état de santé liée à l'angoisse générée par la connaissance ; peur de contaminer quelqu'un en se sachant séropositif, ou d'être abandonné.

Les campagnes d'information qui mettent souvent en exergue le pronostic fatal de l'infection et ne soulignent pas assez les bénéfices du dépistage précoce et du suivi médical régulier peuvent contribuer chez certaines personnes à freiner la démarche de dépistage.

A ces obstacles psychologiques s'ajoutent des *obstacles sociaux* liés à plus grande fréquence à des situations de grande précarité, car la lutte pour la survie rend ces personnes peu sensibles à toute autre considération.

Des actions de promotion de la santé, à l'école et dans les quartiers les plus défavorisés, devraient être développées dans cette perspective. De façon générale, il importe de mieux cibler la proposition de dépistage vers les personnes en situation précaire, d'améliorer leur accès au dépistage volontaire et de développer les actions d'accompagnement sur le terrain.

3 - Bonnes pratiques de consultation

Le médecin généraliste est un acteur essentiel pour encourager le patient à réaliser un test de dépistage. Il s'agit alors d'entamer une discussion sur l'ensemble des comportements à risque (pratiques sexuelles et toxicomanie notamment), ce qui n'est pas toujours facile, surtout si le généraliste est le médecin de la famille. Ainsi, selon une enquête récente la moitié des généralistes seulement connaîtrait l'orientation et les pratiques sexuelles de ses patients.

Ce n'est qu'après un échange informatif sur les risques et modes de transmission du VIH en sachant parler à chacun individuellement de la prévention, en abordant avec simplicité les risques que représentent les relations sexuelles non protégées et les risques de partage des seringues chez les usagers de drogues, les précautions qui en découlent que le médecin peut proposer et prescrire le test. Cet entretien prépare à l'annonce par ce même médecin du résultat, qu'il soit positif ou négatif. Il ne s'agit pas seulement de rédiger une ordonnance, il faut convaincre de l'intérêt du test, et, en cas de positivité du bénéficiaire et du caractère peu contraignant d'une surveillance bi-annuelle ou trimestrielle, enfin de l'existence de traitements efficaces.

Cette consultation "pré-test" est aussi l'occasion de mettre en place une prise en charge psychologique et médico-sociale qui peut être nécessaire pour instaurer ou poursuivre une stratégie de réduction des risques.

Un test ne devrait pas être pratiqué sans l'accord préalable du patient. Trop nombreux ont été les patients confrontés à leur séropositivité alors qu'ils n'y étaient pas préparés.

4 - Du bon usage du laboratoire

Le médecin devra veiller à orienter son patient vers un laboratoire qu'il soit hospitalier, de ville ou rattaché à un CDAG qui réponde aux trois objectifs suivants : qualité technique, délai rapide d'obtention du résultat et confidentialité. Il faut particulièrement insister sur la nécessité de raccourcir au maximum le délai, entre la prescription du test, le résultat et sa transmission par le laboratoire au médecin prescripteur.

Le guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale, annexé à l'arrêté du 2 novembre 1994 du Ministère des affaires sociales, de la santé et de la ville, précise dans son chapitre 111-5 les conditions de transmission des résultats. Il est prévu que les résultats peuvent être transmis au médecin prescripteur. Dans les cas où le résultat d'un tel examen met en jeu le pronostic vital, le biologiste doit tout mettre en oeuvre pour joindre et avertir le médecin traitant dans les plus brefs délais. Si aucun médecin n'est désigné, il est cependant précisé "qu'il appartient au biologiste d'informer lui-même le patient des résultats et dans le cas d'un résultat préoccupant pour le patient ou au regard de la santé publique, qu'il ne peut être communiqué au patient qu'en main propre et au cours d'un entretien particulier ; le biologiste doit alors inciter la personne à consulter dans les plus brefs délais".

Il est nécessaire de rappeler ces recommandations et de veiller à ce que les résultats ne soient pas remis directement au patient sans un entretien médical. Ceci est particulièrement vrai dans la situation délicate créée par la réalisation de tests sans ordonnance, en sachant toutefois que le principe selon lequel les résultats appartiennent au malade est une réalité.

Des tests rapides ont été proposés mais ils ne sont pas recommandés dans les pratiques de dépistage ils donnent un résultat en trois heures mais peuvent être faussement positifs. ils ne doivent être demandés que dans des conditions particulières d'urgence.

5 - Rôle des centres de dépistage anonymes et gratuits (CDAG)

"Les CDAG ont une responsabilité particulière parce qu'ils n'accueillent que des personnes ayant fait une démarche volontaire de dépistage. De ce fait, il conviendrait que les conditions matérielles d'accueil et la disponibilité des médecins et des autres personnels soient telles que l'écoute des personnes et la délivrance des messages de prévention soient optimisés, que le résultat du test soit positif ou négatif." Il appartient également aux CDAG d'assurer une transition sans rupture vers la prise en charge ultérieure.

6 - Don du sang

Il serait souhaitable que des mesures visant à responsabiliser au maximum le donneur de sang et à assurer une stricte confidentialité soient bien observées par tous les centres de prélèvements.

DE L'ANNONCE DU RESULTAT A LA PRISE EN CHARGE

1 - L'annonce du résultat

En général, les résultats sont adressés au médecin et c'est avec lui que se fera la lecture du test, enjeu des relations futures. Quel que soit le résultat, il faut prévoir du temps, que le test soit positif ou négatif.

Si le test est négatif, c'est l'occasion pour le médecin de délivrer un message de prévention adapté.

Si le test se révèle positif, la disponibilité du médecin est fondamentale car cette annonce est difficile et douloureuse et le médecin doit s'adapter aux différentes réactions possibles de son patient. Comme pour toute maladie grave, le médecin doit consacrer du temps à expliquer à son patient les données de l'évolution, les traitements possibles et commencer à lui apprendre les rudiments du "vivre avec" et de quelle manière il pourra lutter contre ce virus qui vient d'envahir toute sa vie. Le médecin doit soutenir et s'efforcer de rassurer son patient tout en lui expliquant, en termes simples, l'histoire de l'infection par le virus et les réactions de l'organisme. Ceci permet de débiter un processus d'autoresponsabilisation et d'instaurer une relation de confiance. Il est important de donner au patient des repères pour le futur et des projets de traitement.

Toutes ces précautions n'empêchent pas le patient de vivre douloureusement ce diagnostic comme l'annonce d'une mort imminente et d'en manifester de l'angoisse. Il peut donc être nécessaire de mettre en place un soutien psychologique.

Il est important de parler du mode de vie, des relations avec l'entourage proche (à qui le dire ou ne pas le dire), du devenir de la sexualité, de la vie au quotidien, du rôle de la nutrition (voir chapitre nutrition), de l'intérêt de ne pas abandonner ses centres d'intérêts. Souvent, ces questions seront réenvisagées au cours des consultations ultérieures car le patient ne peut tout entendre ce premier jour.

2 - Confidentialité et secret professionnel

Le droit, pour chacun d'entre nous, au respect de sa vie privée, est consacré par le code civil et la convention européenne des droits de l'homme. Ce droit s'exprime notamment par le respect de la confidentialité, corollaire du principe constitutionnel de garantie de la liberté individuelle.

Le respect de la confidentialité impose aux professionnels de santé une obligation de secret professionnel dont la violation est sanctionnée par le code pénal (article 226-13, 226-14). Cette notion de secret, consacrée par l'article 4 du code de déontologie médicale, s'entend principalement de " tout ce qui est venu à la connaissance du médecin dans l'exercice de sa profession, c'est à dire non seulement ce qui lui a été confié, mais aussi ce qu'il a vu, entendu ou compris, et s'impose à tout médecin dans l'intérêt des patients". Le secret professionnel trouve son fondement dans ce contrat particulier passé

entre le praticien et son patient et repose sur la notion essentielle et privilégiée de confiance.

Dans le domaine particulier de l'infection par le VIH, le respect du secret professionnel consolide la relation de confiance établie entre le patient et son médecin. c'est à ce dernier de convaincre son patient de l'intérêt de révéler son statut à ses proches. Le médecin n'est jamais tenu de le faire, même avec le consentement de l'intéressé. Il faut probablement aider le patient à annoncer sa séropositivité au partenaire ou aux quelques amis fidèles qui pourront alors l'aider mais il faut se garder de toute précipitation et respecter un délai minimum de maturation. Les personnes les plus démunies et les personnes en situation irrégulière, de par leur fragilisation, attacheront encore plus d'importance à cette notion de confidentialité et au respect du secret professionnel par le médecin.

A l'hôpital où la confidentialité est quelquefois difficile à respecter, il est recommandé de réserver en première page de l'observation un encart de confidentialité où l'on peut noter les noms des personnes au courant du diagnostic de façon à ne pas faire d'erreur lorsqu'il est demandé des nouvelles du malade.

L'attribution du carnet de santé, si elle est confirmée, poserait de graves problèmes de confidentialité. L'avis du Conseil National du Sida devrait être à nouveau sollicité.

3 - Anticipation des difficultés professionnelles et/ou sociales

C'est au cours de cette consultation et des suivantes que seront évoqués la situation socioprofessionnelle et familiale afin d'anticiper les difficultés qui pourraient survenir et d'envisager une prise en charge sociale précoce.

La notion de bilan social est proposée par un certain nombre d'intervenants du secteur associatif afin de procéder systématiquement à un examen de la situation de chaque personne et d'anticiper les situations de crise. C'est trop souvent au stade de difficultés et dans l'urgence qu'il est fait appel aux services sociaux c'est à dire dans les conditions les plus difficiles pour trouver des solutions adaptées et personnalisées. Ce bilan social doit faire l'objet d'une étude personnalisée pour chaque patient. Les travailleurs sociaux sont d'ailleurs confrontés à des problèmes de plus en plus lourds.

LE SUIVI MEDICAL

1 - La consultation

Les premières consultations jouent un rôle fondamental pour le suivi ultérieur car elles permettent de préciser à nouveau ce qui a été dit lors de l'annonce de la séropositivité et que le patient ou le médecin n'aurait pas entendu ; de consolider la relation de confiance, base d'un suivi à long terme correct ; de reprendre avec le patient les données socio-économiques qui le concernent ainsi que les règles de prévention.

C'est en fonction des données de l'examen clinique, des résultats biologiques renseignant sur l'état immunitaire, des conditions sociales, que seront envisagées, en accord avec le patient, les modalités du suivi médical dans un souci de cohérence et de

continuité des soins. Il apparaît que le binôme médecin de famille/ service hospitalier rattaché à un Centre d'Information et de soins de l'Immunodéficience Humaine (CISIH), réunit les conditions les plus favorables à un suivi de qualité tout en permettant au patient de trouver soit à l'hôpital, soit auprès de son médecin généraliste ce qu'il ne trouverait peut-être pas dans une formule uniciste. Ceci n'est possible qu'à condition que l'on veille très attentivement à l'échange de toutes les informations entre hôpital et médecin généraliste et que celui-ci ait la possibilité de travailler dans un réseau qui lui permettra de répondre à des difficultés souvent très variées.

A l'hôpital les contraintes de la consultation doivent être réduites au minimum en essayant de grouper dans un minimum de temps l'examen clinique, les consultations spécialisées éventuelles les prises de sang et la délivrance des médicaments. Les patients les plus atteints mais encore ambulatoires devraient être suivis préférentiellement en hôpital de jour plutôt qu'en consultation pour éviter de heurter, si possible les personnes les moins atteintes.

Il faut assurer le patient dès la première consultation de son droit de changer d'hôpital ou de médecin, donc de faire transférer son dossier s'il le désire.

En ville comme à l'hôpital, il faut prêter attention aux bénéfiques, seuls garants d'une bonne observance, que le patient attend d'une consultation ne se limitant pas aux seuls actes médicaux et prenant en compte la dimension sociale et psychologique.

- l'intérêt médical d'une surveillance biologique ou d'un traitement préventif n'est pas toujours évident. Il est important d'adapter l'effort d'explication à chaque cas et de savoir le renouveler.

- pour les personnes en situation de précarité, la prise en compte de leurs difficultés socio-économiques est perçue comme un plus, en revanche, leur négligence serait très préjudiciable à la qualité de la relation médecin - malade.

- veiller à contenir l'angoisse par une écoute attentive, proposer un soutien psychologique spécialisé suffisamment tôt, et en toute circonstance prendre son temps lors de la consultation, sont aussi reçus comme une aide efficace. Négliger la détresse psychologique du malade est un facteur de rupture.

Plusieurs **facteurs psychologiques** peuvent contribuer à la rupture du suivi.

Une angoisse majeure contribue au déni de la maladie et au refus de tout soin ; elle peut s'installer insidieusement et brusquement exploser. La mort du ou de la partenaire, d'un proche, de la même maladie, peut exacerber cette angoisse. Par conséquent, il est important d'aider psychologiquement le patient à vivre un deuil d'autant plus difficile à supporter qu'il est lui-même malade, voire éventuellement anticiper cet événement par un soutien psychothérapeutique.

Des **facteurs socioculturels** vont interférer avec la régularité du suivi médical. La non satisfaction des besoins élémentaires (nourriture, logement, sécurité) rend le sujet insensible aux besoins, autres que vitaux de son corps.

L'accès aux droits sociaux est une condition nécessaire à l'accès aux soins et au suivi médical ; des propositions pour la meilleure utilisation de ces droits ont été formulées (voir chapitre "étrangers et précarité"). Des représentations perturbées du corps et de sa souffrance, ou non conformes aux références médicales dominantes risquent d'émailler de ruptures un suivi médical. L'ensemble des acteurs de la prise en

charge doit prendre en compte ces difficultés et savoir s'entourer de partenaires pertinents pour permettre le suivi médical au long cours. Les progrès thérapeutiques, à côté de leurs côtés positifs risquent d'alourdir et d'allonger le suivi, exposant à la lassitude du patient. Les problèmes posés par la sexualité doivent être intégrés dans la prise en charge globale, médicale et psychologiques des personnes atteintes par le VIH. Il est important que les questions que se posent les patients sur les risques de transmission liés aux différentes pratiques sexuelles, à l'efficacité des préservatifs, puissent recevoir des réponses appropriées. Par ailleurs, de nombreuses études ayant montré la difficulté de maintenir de façon systématique et prolongée les précautions indispensables à la réduction des risques, il convient de renouveler conseils et encouragements. Les consultations de couple, organisées avec l'accord du patient, éventuellement à la demande du médecin, ont l'avantage de tenir compte de l'implication des deux partenaires. Les relations de confiance et de confidentialité qui accompagne une prise en charge au long cours peuvent et doivent créer le climat nécessaire à la discussion de ces questions. Soulager l'angoisse que suscitent ces problèmes peut aider les patients à y faire face.

Si le médecin n'est pas en mesure de répondre à un certain nombre de questions sur la fiabilité de certains préservatifs, le risque de certaines pratiques sexuelles sur lesquelles il n'y a pas de consensus, il peut conseiller de faire appel aux associations, à Sida Info Service et à VIH info soignants (destinée aux professionnels).

2 - Les interactions ville-hôpital

La prise en charge de plus en plus précoce associée aux nouvelles stratégies thérapeutiques qui ne cesseront d'évoluer dans les années à venir nécessite plus que jamais une excellente coordination ville/hôpital, gage de la qualité des soins et de la maîtrise des coûts. Suivant qu'il s'agit d'une zone de forte ou de faible prévalence les solutions peuvent différer. Trois exigences paraissent incontournables, communication rapide des informations, formation continue, reconnaissance du rôle du médecin généraliste.

21- Echange d'information rapide et efficace entre les différents acteurs de santé et principalement entre le médecin généraliste et l'hôpital.

Les comptes-rendus hospitaliers doivent être accompagnés d'un double des examens complémentaires (examens biologiques, comptes-rendus d'examens radiologiques) et transmis sans délai de façon à éviter les doublons dans les examens, facteur de surcoût et de lassitude du patient. Inversement, le médecin généraliste doit informer rapidement le service hospitalier d'un changement de traitement ou d'un accident intercurrent. Tous les moyens de communication doivent être mis en oeuvre pour faciliter cet échange autour du patient, courrier, téléphone, télécopie, en veillant, pour ce dernier, à préserver la confidentialité.

22 - Formation médicale continue

Une récente étude a montré une corrélation entre la survie des patients sidéens et l'expérience du médecin traitant.

La compétence du médecin généraliste est fonction de la formation qu'il reçoit au cours

de ses études puis au cours de son exercice par la formation continue. Celle-ci peut revêtir des modes très différents, et doit être réactualisée par la pratique quotidienne. Pour les médecins généralistes ne suivant que quelques patients séropositifs, il est utile de joindre au courrier un document actualisé expliquant les mesures thérapeutiques et de prévention adoptées par le CISIH.

Pour les médecins généralistes suivant de nombreux patients séropositifs, il est souhaitable qu'ils participent aux réunions du service de référence où se discutent les dossiers et les stratégies nouvelles.

En outre, une formation structurée devrait être mise en place en fonction des besoins par les responsables hospitaliers et/ou universitaires.

23 - Reconnaissance du rôle du médecin généraliste

La négliger contribuerait à démotiver de nombreux médecins.

Dans le rapport précédent, nous avons souhaité que soit reconnue et rémunérée la visite que le médecin généraliste rendrait à son patient dans le service hospitalier le jour de la sortie de l'hôpital car elle serait l'occasion de prendre une parfaite connaissance du dossier et des prescriptions.

Par ailleurs, la visite du médecin généraliste auprès d'un malade grave demande beaucoup de temps, doit parfois être répétée dans la journée, et exige un effort de coordination des intervenants paramédicaux. Cet effort mériterait d'être pris en compte en instituant par exemple un système forfaitaire de rémunération pour l'ensemble des intervenants.

Il apparaîtrait également souhaitable de mieux définir les modalités financières de prise en charge des patients en fin de vie, sachant que de nombreuses associations d'infirmiers libéraux sont maintenant capables d'assurer les soins lourds à domicile.

3 - La prise en charge extra-hospitalière

Chez les personnes asymptomatiques, les rapports médecin généraliste - hôpital dépendent du degré de prévalence de l'infection par le VIH dans la région. Dans les zones de faible prévalence, la prise en charge du patient relève davantage du réseau personnel du médecin généraliste en liaison directe avec l'hôpital. Dans les zones de forte prévalence où la prise en charge extra-hospitalière s'est beaucoup développée à la demande des patients et grâce à l'existence des réseaux, il s'agit d'adapter les moyens actuels à l'évolution des thérapeutiques. Le médecin généraliste se trouve alors dans la position de celui qui initie la prise en charge et reste le seul interlocuteur du patient pendant la phase asymptomatique. Le lien étroit avec le service hospitalier permettra la mise en place des traitements. La participation des médecins généralistes à des essais thérapeutiques est probable dans un proche avenir et nécessitera une formation et la mise en place des moyens adéquats.

A un stade évolué de la maladie, la prise en charge extra-hospitalière permet une continuité des soins hospitaliers et répond à un désir souvent exprimé par les patients de retour à domicile.

4 - La place des réseaux ville-hôpital

La demande croissante de prise en charge extra-hospitalière a incité les médecins libéraux et hospitaliers à organiser avec les autres intervenants de soins une structure de liaison centrée sur un service hospitalier. Le ministère chargé de la santé, par sa circulaire DH-DGS N° 612 du 4 juin 1991 a institutionnalisé la collaboration entre la ville et l'hôpital selon un modèle en réseaux.

Les objectifs des réseaux sont de mieux répartir la prise en charge dans le système sanitaire et social et d'assurer la continuité des soins entre la ville et l'hôpital.

Cinq ans après leur reconnaissance officielle, plus d'une centaine de réseaux existent sur l'ensemble du territoire.

Rompre l'isolement du praticien, répondre aux besoins des patients sont les moteurs de ces réseaux. Leur structure souple est variable d'un lieu à l'autre, l'objectif étant qu'elle soit adaptée à l'évolution des réalités et aux situations locales. Il est important que chaque réseau définisse son projet médical et de soins.

Le médecin libéral apparaît comme un partenaire incontournable de l'hôpital dans la prise en charge des patients atteints d'une maladie longue, chronique, où les soins vont de pair avec le maintien d'une activité professionnelle.

Les réseaux permettent de poursuivre et de soutenir les efforts réalisés en matière de formation et de familiariser les médecins libéraux avec la pratique des soins en milieu hospitalier. Cette formation comprend des cycles d'enseignement, des réunions mensuelles dans le service hospitalier de référence, la production de documents de formation régulièrement remis à jour.

La bonne cohérence ville-hôpital peut être améliorée par l'institution d'un dossier médical commun répondant au besoin de transmission bilatérale de l'information.

Elle nécessite aussi une bonne coordination des intervenants, tels que travailleurs sociaux, psychologues, diététiciens, kinésithérapeutes...

Les files actives des CISIH devraient intégrer les malades suivis dans les réseaux, sans les obliger à passer par une hospitalisation ou une consultation hospitalière.

Bibliographie:

1. Arrêté du 2 novembre 1994 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. Ministère des Affaires sociales, de la santé et de la Ville. (*Journal officiel du 4 décembre 1994 - NOR . SPSP9403408A*).

2. KITAHATA M.M., DOEPSELL T.D., DEYO R.A. et al. Physicians experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients survival. *N Engl. J. Med*, 1996 ; 334 : 701 - 706.

3. Circulaire DH/DGS n°612 du 4 juin 1991 relative à la mise en place des réseaux ville-hôpital dans le cadre de la prévention et de la prise en charge sanitaire et sociale de personnes atteintes d'infection à VIH. Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale. (*Bulletin officiel n° 91-19 bis*).

Lettre DH/SPE n° 7223 du 2 juin 1988 relative aux centres d'information et de soins pour l'immunodéficience humaine. Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale. Non parue. (*Bulletin officiel n° 88-28 bis et 91-19 bis*).

Le Sida dans les Départements Français d'Amérique

La Guyane, la Martinique et la Guadeloupe sont parmi les départements français les plus touchés par l'épidémie.

Au 31 décembre 1995, le nombre cumulé de cas de sida domiciliés en Guadeloupe était de 657, en Martinique de 351 cas et en Guyane de 513 cas. Le taux cumulé de cas de sida déclaré par million d'habitants était à cette même date supérieur de presque une fois et demie en Martinique, de deux fois et demie en Guadeloupe et de six fois et demie à ce qu'il est dans la France entière.

Cette épidémie, bien que revêtant un visage différent dans chacun de ces départements (particulièrement dramatique en Guyane et à Saint-Martin), se caractérise par une transmission majoritairement hétérosexuelle : respectivement 59 %, 65 % et 79 % en Martinique, Guadeloupe et Guyane contre 13 % en France Métropolitaine. Il en résulte une importance croissante du nombre de cas de SIDA chez la femme et l'enfant. Au 31 décembre 1995, 19% des cas de SIDA français relevant d'une transmission hétérosexuelle sont domiciliés dans les DFA.

La forte proportion de transmission hétérosexuelle du VIH tend à donner à l'épidémie dans les DFA des caractéristiques différentes de celles observées en Métropole. Les flux migratoires qui caractérisent la région Caraïbe dans laquelle les DFA s'inscrivent en font des terrains propices à la diffusion de maladie transmissible. Cette vulnérabilité a été démontrée par l'enquête sur les comportements sexuels aux Antilles et en Guyane de l'ANRS (1995).

Le dispositif de lutte contre le sida est en principe le même dans les DFA et en Métropole. Le sida révèle pourtant des déficits structurels en matière sanitaire et sociale dans ces trois départements. Il met en évidence non seulement des inégalités sensibles entre la Martinique, la Guadeloupe et ses dépendances et la Guyane, mais fait apparaître localement de graves insuffisances de prise en charge et de solidarité concernant l'accès au soin (y compris pour les migrants), le suivi médical, la prévention ciblée, l'accès aux nouvelles molécules thérapeutiques, le dépistage et la confidentialité. La situation dans le département de la Réunion et dans les TOM est actuellement moins urgente et n'a pas justifié d'investigation spécifique jusqu'à présent .

Le conseil national du SIDA a recommandé en juin 1996 que des mesures exceptionnelles soient prises pour combler les déficits structurels en matière sanitaire et sociale de ces départements, que l'égalité des droits des habitants des DFA avec ceux des métropolitains en matière sanitaire soit respectée, qu'une politique cohérente de prévention du SIDA y soit mise en place et que la dimension régionale de l'épidémie soit davantage prise en compte (cf. annexe 1).

2

NUTRITION ET INFECTION PAR LE VIH

L'amaigrissement est un des symptômes majeurs au cours de l'infection à VIH de par sa fréquence, atteignant à terme 70 % des patients, et sa chronicité. Il est du à des causes multiples dont les principales sont l'infection chronique par le VIH elle-même, les maladies opportunistes, les conséquences sur l'appétit et les habitudes alimentaires des troubles psychologiques et sociaux induits par cette infection. La correction des troubles nutritionnels joue un rôle important dans la qualité de vie, l'image corporelle et la perception de bien-être des patients et permet de prolonger l'autonomie et les liens sociaux. Cette dénutrition, qui fait partie des signes constitutionnels du SIDA peut entraîner chez certains patients, même en l'absence d'infection opportuniste, le "wasting syndrome" ou syndrome de cachexie. Le clinicien doit porter une attention constante à l'état nutritionnel des patients et recourir dès que nécessaire à une aide technique et organisationnelle pour y remédier.

1 - Causes et facteurs favorisants

La réduction des apports alimentaires est la cause principale de la perte de poids au cours de l'infection par le VIH. Celle-ci a des origines multiples. Il peut s'agir d'une infection aiguë, diarrhée avec malabsorption, d'une gêne à l'alimentation provoquée par une candidose oro-oesophagienne ou d'une autre affection du carrefour pharyngé, voire d'une altération des fonctions supérieures. Bien souvent aussi l'anorexie et la réduction des apports alimentaires sont la conséquence de l'isolement, de la marginalisation sociale, voire de la paupérisation.

L'infection par le VIH elle-même entraîne des modifications précoces de l'équilibre nutritionnel : catabolisme protéique musculaire conduisant à une augmentation des dépenses énergétiques et une fonte progressive de la masse musculaire. Ces modifications sont, au moins partiellement, compensées et atténuées par un accroissement spontané de l'apport alimentaire lorsque rien ne s'y oppose. Il n'est pas démontré que ces modifications métaboliques soient dépendantes de la replication virale. Elles pourraient être plutôt en relation avec des phénomènes immunitaires et avec la réponse de l'hôte à l'agression virale chronique.

2 - Prise en charge précoce

Il est important de sensibiliser les patients dès la phase initiale de l'infection vis à vis de leur état nutritionnel.

2.1 - Diététicien

Il est souhaitable qu'une consultation et un entretien avec un diététicien puissent être organisés peu après la découverte de la séropositivité et même en l'absence de symptômes et d'immunodépression notable. Ceci a pour but de sensibiliser le sujet infecté aux questions de nutrition ; d'analyser son mode alimentaire et son hygiène nutritionnelle ; de s'assurer en particulier que l'apport protéique est suffisant ; de lui donner des conseils nutritionnels et diététiques adaptés.

Cette éducation nutritionnelle, simple et rapide, de durée brève (30 min), ne comporte réellement pas de surcoût en moyens et en personnels. Si dans la plupart des centres hospitaliers existe un diététicien, ceci n'est cependant pas le cas dans un certain nombre de centres hospitaliers, notamment de centres hospitaliers généraux. Rappelons que la recommandation de la CEE de 1970 fait état d'un besoin d'un diététicien pour 60 lits d'hospitalisation dans les services de malades aigus. Cette recommandation devrait être plus largement respectée. De plus, pour les patients ambulatoires, cette activité de consultation n'est pas comptabilisée. Sa réalisation dépend donc de bonnes volontés et d'arrangements locaux. Enfin, l'activité de diététicien devrait pouvoir s'exercer plus largement en pratique libérale. Cette information et cette sensibilisation aux problèmes nutritionnels peuvent être transmises individuellement (ou éventuellement lorsque les circonstances s'y prêtent de façon collective). Elles peuvent être renforcées par la remise de documents, de brochures, d'adresses de structures plus spécialisées¹. Ces informations adaptées et cette surveillance s'inscrivent dans le travail de base des diététiciens tel qu'il est organisé et réalisé pour d'autres pathologies comme le diabète par exemple. Pour certaines personnes marginalisées, en situation de précarité, plus que de conseils, il y a lieu de s'assurer que l'apport alimentaire de base est réalisé, pour pouvoir alerter éventuellement les services sociaux et les associations de bénévoles.

2.2 - Médecin nutritionniste

Le recours à un médecin spécialisé dans la nutrition n'est pas nécessaire à la phase précoce de l'infection. Il apparaît utile et nécessaire lorsque des symptômes, fatigue anormale, anorexie, amaigrissement surtout, apparaissent et persistent en l'absence de toute infection aiguë caractérisée. On peut envisager qu'au stade de SIDA, un bilan nutritionnel plus médicalisé soit réalisé en fonction des possibilités locales. Ceci a pour but de mieux analyser la composition corporelle, de rechercher la cause de ces symptômes par des données cliniques simples et d'apporter les conseils et moyens précis pour y remédier. Chaque fois qu'une unité ou un service spécialisé en nutrition existe, il est important qu'un médecin de cette unité soit chargé plus spécialement de la prise en charge nutritionnelle des patients infectés par le VIH. Cette unité ou ce service spécialisé n'existent pas dans tous les centres hospitaliers. Chaque CISIH devrait

¹ Association diététique, Info SIA IDF...

désigner un médecin correspondant pour les problèmes de nutrition, celui-ci pouvant appartenir et exercer dans un service d'une autre discipline ; il assurerait également le relais avec des services plus spécialisés. Chaque CISIH devrait aussi encourager la mise à disposition des diététiciens auprès des patients infectés par le VIH, qu'ils soient hospitalisés ou ambulatoires et également favoriser une articulation avec les réseaux de ville pour les problèmes de nutrition.

3 - Examens complémentaires en nutrition

Dans la grande majorité des cas les données cliniques simples et de base sont suffisantes pour apprécier l'état nutritionnel des patients. Rappelons que la toise et la balance bien étalonnée sont les instruments de base de l'examen clinique de l'évaluation de l'état nutritionnel. Le poids doit être mesuré et noté à chaque consultation ou séance d'hôpital de jour chez les malades ambulatoires et une à deux fois par semaine au cours de l'hospitalisation.

A ces données cliniques peuvent s'ajouter selon les cas, la mesure de la composition corporelle par impédancemétrie qui permet une mesure directe et non invasive de la masse maigre dont la perte est directement corrélée à la survie, la mesure de la dépense énergétique au repos, sans que ces examens aient un caractère systématique. Cet examen ne nécessite qu'un investissement matériel très limité. Par contre, les mesures de métabolisme par calorimétrie indirecte, plus contraignantes doivent être réservées à des protocoles de recherche et à des centres spécialisés.

4 - Accès aux compléments nutritionnels

Ils ont pour objet de remédier à une situation immédiate de déperdition nutritionnelle avant de pouvoir revenir à une alimentation courante et normale. Leur utilisation devrait donc être temporaire et sous le contrôle d'une diététicienne. Ils sont indiqués lorsque la perte de poids atteint 5 % du poids habituel et sont délivrés sur ordonnance médicale. Leur composition est variable et leur choix doit être adapté (tableau 1). Ils sont distribués et dispensés actuellement par les officines pharmaceutiques, par des réseaux privés, dans le cadre de l'HAD (HAD publique et privée). Ils sont actuellement remboursés dans le cadre du TIPS (tarif interministériel des prestations sociales) sur la base de 4,60 f/100 Kcal. Actuellement une commission ("dite Lerebours") a pour objet de préciser les pathologies pouvant nécessiter le recours à ces compléments (mucoviscidose, SIDA, épidermolyse bulleuse...), les personnes agréées pour leur prescription et les modalités de leur dispensation. On peut recommander instamment que les conclusions de cette commission intègrent l'infection à VIH et ses particularités et que la réglementation soit homogène et claire.

5 - Nutrition et médicaments

Trois catégories de médicaments sont proposées pour stimuler l'appétit ou restaurer la masse musculaire.

1 - Les progestatifs. L'acétate de megestrol (Megace®), assez largement utilisé aux USA pour stimuler l'appétit n'a pas obtenu l'AMM en France. D'autres progestatifs comme la médroxyprogestérone (Farlutal®, Prodasone®) sont disponibles. La place de

ces médicaments est difficile à préciser : les effets secondaires et le faible bénéfice pondéral obtenu limitent leur utilisation au long cours.

2 - Les androgènes ont une utilisation très ancienne dans les dénutritions, pour leur pouvoir "anabolisant". Leur utilisation n'a pas été réellement évaluée de façon contrôlée dans l'infection à VIH.

3 - L'hormone de croissance obtenue par recombinaison génétique a fait l'objet de deux essais sur une durée de 12 semaines. Ces essais ont montré de façon nette une augmentation de la masse maigre, une diminution de la masse grasse, une augmentation significative des capacités physiques et une bonne tolérance. Les indications de l'hormone de croissance dans les dénutritions autour de l'infection par le VIH doivent être précisés car à ce jour le gain pondéral apparaît limité.

6 - Oligo-éléments et vitamines

On peut rappeler qu'une alimentation variée et équilibrée apporte en quantité suffisante l'ensemble des oligo-éléments et vitamines nécessaires à l'équilibre nutritionnel. Le bénéfice d'une supplémentation n'est pas prouvé. De plus, certaines suppléments peuvent être dangereuses. La supplémentation en Zinc et probablement en d'autres minéraux doit être déconseillée. Les vitamines liposolubles A, D, E, n'ont pas d'utilité prouvée et des surdosages et intoxications chroniques (hypervitaminoses A et D) sont bien établies en dehors d'infection par le VIH.

Certaines circonstances invitent cependant à rechercher une carence et éventuellement à effectuer un dosage sanguin : par exemple dosages de la vitamine B1 (thiamine) et de la vitamine B12 en cas de neuropathie périphérique, de la vitamine B1 et du sélénium en cas de cardiomyopathie. Une supplémentation doit être envisagée en cas de carence démontrée.

7 - Nutrition entérale et parentérale

Il s'agit d'actes médicaux qui ont pour but de remédier rapidement à une dénutrition importante (perte de poids supérieure à 10 % du poids habituel), surtout lorsque celle-ci est due à une infection mal contrôlée ou à une atteinte digestive dont la prolongation est à redouter. Leur efficacité est bien démontrée dans certaines conditions. Il s'agit de procédures contraignantes avec des effets secondaires et qui nécessitent une information et une coopération soigneuses du patient. La nutrition entérale par sonde digestive ou si elle est prolongée par sonde de gastrostomie doit toujours être préférée dans un premier temps à la nutrition parentérale, procédure plus lourde et plus contraignante. Par ailleurs, la durée de ces thérapeutiques ne peut être inférieure à 3 semaines, au risque constant d'inefficacité et le plus souvent la durée optimum est au moins de 2 mois pour la nutrition parentérale. La composition des nutriments est précisée par un médecin spécialiste avec un prescripteur identifiable et, en ce qui concerne la nutrition parentérale, relevant d'un centre agréé.

Ces procédures peuvent être envisagées sans difficultés particulières en milieu hospitalier quel qu'il soit, et éventuellement à domicile dans le cadre de l'HAD. Il est alors nécessaire d'obtenir le conseil et l'accord des centres agréés (régionaux). On peut

regretter le très petit nombre de centres agréés, en particulier dans la région Ile de France (un seul centre pour adultes toutes pathologies confondues). Il apparaît souhaitable qu'un tel centre (qui peut être une unité fonctionnelle dans un service hospitalier), puisse exister dans chaque région et puisse intervenir auprès des malades infectés par le VIH. Ceci permettra d'éviter des déplacements trop importants. On peut recommander que la commission "Lerebours" puisse valider l'intérêt de la poursuite de la nutrition entérale ou parentérale à domicile pour certains patients infectés par le VIH, quand la demande émane d'un centre agréé.

8 - Nutrition et contexte psychologique et social

La réduction des apports alimentaires et la dénutrition sont bien souvent la résultante d'un ensemble d'éléments psychologiques et sociaux fréquents dans l'infection par le VIH : isolement, dépression, désintérêt pour la nourriture, réduction des moyens financiers et paupérisation, désocialisation. On ne peut alors que souligner et encourager, en matière de nutrition, des initiatives d'associations visant à la prise de repas en commun, à la délivrance d'information sur la nutrition, à des conseils pratiques pour la confection des repas (ateliers-cuisine, cours cuisine ...). Ces initiatives doivent être encouragées, elle permettent aux patients de retrouver l'intérêt pour l'alimentation, de partager ou de découvrir la culture culinaire, partie intégrante de la vie sociale. Un autre point qui mérite attention relève des particularités culturelles en matière d'alimentation. Certaines personnes, en particulier originaires d'Afrique sont peu habituées aux particularités de la cuisine occidentale, et ont une alimentation qui repose sur quelques denrées de base : riz, aliments à base de farines. Des difficultés d'alimentation peuvent survenir dans l'alimentation collective occidentale, par exemple en milieu hospitalier. Il importe que chaque service puisse disposer d'éléments de base faciles à préparer et qui permettent de faire face immédiatement à ces situations particulières.

SUPPLEMENTS NUTRITIONNELS

(Principaux types)

1 - Sucrés ; Riches en protéines (Kcal/unité)

Arkonutril (303), Croq + (238), Emelis (150), Fortifresh (200), Fortimel (200), Fortipudding (200), Nutricremal (150), Protifort (250), Renutryl (500).

Sans lactose

Aducra (303), Crème HP (166), Fortimel lactose free (200), Meritene (250), Nutridoral (250), Nutrigil HC + (300), Nutrigil HP (200), Nutrodrip protéines (610), Savoral (150), Tomexia HP (200).

2 - Sucrés (Kcal/unité)

Fibroral (300), Inkodiet + (300), Inko peptide (200), Printania (120), Tonexis (200),

Sans lactose

Nutridrink (300), Nutrodrip-énergie (400), Nutrodrip-fibres (525), Tonexis 1,5 (300).

3 - Salés (Kcal/unité)

Mixes HP (290), Nutrisoupe (250), Nutri 3 A (120), Orastel (200), Orastel-mix (375), Veloudiet (199).

3

SOINS EN PHASE AVANCEE

Les soins à la phase avancée et terminale ont pour objectifs de maintenir la vie au quotidien dans une situation précaire, de soulager le patient de l'inconfort et de la souffrance liés à différents symptômes, de poursuivre la vie relationnelle autant que possible, notamment avec les proches, et de préparer à l'issue fatale. Selon la définition de l'OMS, «les soins palliatifs sont des soins actifs, complets donnés aux malades dont l'affection ne répond pas aux traitements curatifs. La lutte contre la douleur et d'autres symptômes, et la prise en considération de problèmes psychologiques sociaux et spirituels, sont primordiales». La distinction entre soins dits palliatifs et soins curatifs en phase avancée, n'est pas clairement tranchée : il n'y a pas de changement brutal de méthodes thérapeutiques, mais une continuité des soins sur un mode différent. Bien souvent, en raison du jeune âge des malades, du recours possible à de nouveaux traitements, des incertitudes médicales, le traitement des symptômes et le maintien de traitements étiologiques des complications de l'infection par le VIH sont intégrés dans une stratégie unique. Cette stratégie est à réaliser en tenant compte des souhaits exprimés par le patient et de ses besoins psychologiques.

I - Recommandations générales

La prise en charge en phase avancée suppose que soient réunies les conditions suivantes :

1 - Continuité des soins Elle doit être réalisée de préférence là où le malade est déjà pris en charge, en ville comme à l'hôpital ; à défaut on aura recours à des unités spécialisées.

2 - Motivation de l'équipe soignante et notamment du personnel médical. Elle seule permet d'intégrer une véritable démarche de soins palliatifs dans l'organisation des services et dans la mission des soignants.

3 - Identification et respect des souhaits du patient, information et soutien de l'entourage.

4 - Aide technique et formation des équipes soignantes pour leur permettre de disposer d'une compétence technique minimale. L'aide de personnels médicaux et infirmiers ayant l'expérience des soins palliatifs est irremplaçable.

5 - Mise à disposition des moyens nécessaires. Ils concernent les personnels, infirmiers avant tout, mais aussi médicaux, l'aménagement des locaux, et certaines adaptations administratives.

II - Mise en oeuvre des soins palliatifs. Vers une notion de soins continus

Cette notion de soins continus suppose une série de projets et de décisions médicales. Celles-ci sont faciles à prendre en face d'une pathologie grave et irréversible, notamment neurologique (de type lymphome cérébral ou LEMP). Mais les situations sont souvent plus complexes. Certains éléments objectifs peuvent aider : ancienneté des soins, gravité de l'atteinte de l'état général, importance de la perte de poids, âge, manifestations neurologiques. Les souhaits du malade, son écoute, celle de son entourage prennent aussi toute leur importance. Ces souhaits, lorsqu'ils peuvent être ou ont été exprimés, sont cependant sujets à des variations selon le moment et selon la personne à laquelle ils s'adressent. Ils peuvent être perçus comme fluctuants, ambivalents ou contradictoires et obligent une équipe soignante à une adaptation constante, à un effort de créativité pour trouver l'attitude la plus appropriée à chaque instant. Les entretiens avec l'entourage autorisé sont indispensables de façon à ce que son niveau d'information et de perception de la gravité soit à l'unisson de celui des soignants, de façon à apprécier l'aide et le soutien qu'il peut apporter, mais aussi qu'il est en droit d'attendre. Des situations conflictuelles aux origines anciennes peuvent resurgir. Elles doivent être prises en compte sans immixtion dans ce qui ressort de la vie privée. La phase terminale de l'infection par le VIH est souvent contemporaine d'un besoin de réconciliation. L'existence d'un projet de soins à terme, même modeste, défini par l'ensemble des soignants, en accord avec le patient et si possible ses proches, est un guide essentiel dans les décisions à prendre.

III - Organisation pratique des soins en phase avancée

1- Prise en charge à domicile

Le domicile est le lieu naturel des soins, lieu intime chargé d'histoire et d'affectivité. Mais vivre les derniers mois ou les dernières semaines de sa vie chez soi ne s'improvise pas. Pour que le malade ne se sente pas en « pertes de chance » du fait de sa sortie de l'hôpital, un travail de préparation et d'accompagnement devra dans l'idéal avoir commencé en amont dans l'histoire du malade. Le rôle du généraliste est ici majeur : s'il manifeste un intérêt, une compétence pour le soulagement des symptômes, une disponibilité pour l'écoute et le soutien psychologique, l'entourage et le malade seront suffisamment sécurisés et les soins pourront s'organiser. Cette dynamique d'anticipation est primordiale, sinon l'hôpital reste toujours investi d'un rôle salvateur rendant le retour à domicile non envisageable.

En effet, la poursuite de traitements complexes, mais pourtant progressivement inutiles en fin de vie, est un motif fréquent de réhospitalisation ou de la non-sortie du

patient. Le développement des réseaux ville-hôpital joue un rôle notable dans le développement des compétences et le tissage de relations privilégiées et confiantes entre spécialistes, généralistes et soignants.

La charge de soins au domicile est particulièrement lourde à l'approche des derniers jours; que l'équipe infirmière soit libérale, ou coordonnée par une Hospitalisation à Domicile ou un Service à Domicile, tous les membres de l'équipe soignante doivent adopter une cohérence au sein d'un projet de soins régulièrement réévalué et adapté. La multiplicité des intervenants et les liens étroits avec l'hôpital jusqu'aux derniers jours rendent indispensable une bonne transmission des informations.

Le développement des soins palliatifs à domicile suppose que soient réunies plusieurs conditions : travail éthique des spécialistes, afin de mieux apprécier les indicateurs de modération thérapeutique ; formation de médecins généralistes aux pratiques palliatives ; reconnaissance du temps de coordination et de la lourdeur des actes libéraux ; aides à l'entourage pour faciliter la présence au domicile 24 h/24.

2 - Prise en charge en milieu hospitalier

En pratique, les dernières semaines de vie et le décès ont lieu le plus souvent encore en milieu hospitalier. Quelle que soit la structure et le type de service hospitalier, plusieurs conditions doivent être réunies pour cette prise en charge :

2.1- Participation et engagement de toutes les catégories de personnels. Cette motivation doit être clairement perçue par toutes les équipes de soins.

2.2 - Nécessité d'une communication régulière permettant la mise en commun des informations recueillies sur chaque patient, son entourage, les variations de son état physique, les changements psychologiques, de façon à élaborer une conduite pratique acceptée par tous.

2.3 - Définir un projet de soins adapté à chaque patient. Il apparaît primordial qu'un projet, même modeste dans ses objectifs soit formulé, pour permettre à chaque intervenant de s'y référer pour ajuster sa pratique.

2.4 - Aide de personnels spécialisés de diverses catégories : médecin référent ayant l'expérience de la conduite des soins palliatifs ; infirmière référente, déchargée d'une partie des soins infirmiers habituels, et pouvant concentrer son temps et ses efforts sur les patients en fin de vie et les situations les plus difficiles ; psychologue et médecin psychiatre intégrés à l'équipe soignante, personnes non directement soignantes tels que bénévoles d'associations d'aide aux malades, équipes d'aumônerie apportant le réconfort et le témoignage de la collectivité ainsi que l'aide spirituelle.

2.5 - Temps de travail adapté et disponibilité du personnel. Ce temps de travail, d'écoute et de présence auprès des patients a une grande importance et doit être pris en compte dans la gestion administrative des services. Il a été évalué concernant les soins infirmiers à 13 heures par jour et par malade par la Direction des Hôpitaux. Il est par ailleurs nécessaire que le travail de deuil puisse s'effectuer et que chaque soignant conserve son équilibre physique et psychique. La mise à disposition de moyens

appropriés est une condition incontournable pour la mise en oeuvre correcte des soins en fin de vie.

2.6 - Disposition adéquate des lieux. Il est souhaitable que les patients soient hospitalisés en chambre seule, et que celle-ci soit suffisamment grande pour permettre à une personne de l'entourage d'être présente en permanence au côté du patient. De plus, chaque service ayant à assurer des soins en phase terminale doit pouvoir disposer d'une pièce d'accueil où les personnes de l'entourage puissent prendre quelque distance et se rencontrer.

IV -Aspects institutionnels des soins en phase avancée

1 - Soins et accompagnement en milieu hospitalier

En dehors de la prise en charge à domicile, plusieurs structures hospitalières sont envisageables répondant à des besoins différents.

1.1 - Les unités de soins palliatifs (USP) spécialisées et ont une grande expérience qui déborde largement le simple cadre du SIDA. Elles ont un personnel expérimenté, des locaux adaptés. Ces unités dont la fonction est précise et le nombre limité peuvent être sollicitées en particulier dans certaines conditions : choix du patient, patient socialement isolé, ou entourage ne permettant pas l'assistance à domicile, souffrance particulièrement intense des patients et des familles, soulagement des équipes des services d'origine. Ces unités ont également une fonction essentielle de recherche et de formation des personnels des services hospitaliers.

1.2 - Les unités consultantes de soins palliatifs ont l'avantage de répondre immédiatement à des situations d'urgence auxquelles une équipe médicale et soignante d'un service de court séjour fait difficilement face. Leur concours est précieux permettant de maintenir le patient dans l'unité de soins qui lui est familière, tout en aidant à répondre aux enjeux techniques et psychologiques particuliers à cette période. Elles devraient être mises en place dans chaque groupe hospitalier important sans être spécifiques de l'infection par le VIH.

1.3 - Les lits de suite. Ils correspondent aux situations de moyen séjour. Cependant, ils ont souvent en charge des malades gravement atteints et peuvent être amenés à assurer les derniers moments de certains d'entre eux.

1.4 - Les services hospitaliers de court séjour. Actuellement, la majorité des périodes terminales et des décès ont lieu dans des services de court séjour, le plus souvent dans le service où le malade est déjà suivi depuis un temps plus ou moins prolongé. Le malade connaît de longue date les personnels, les locaux et souhaite rarement changer d'établissement. La présence à une phase avancée dans un service de court séjour est souvent perçue comme pouvant assurer les meilleures chances de mise en route d'un traitement à visée curative pour telle ou telle manifestation si cela apparaissait possible et raisonnable. Beaucoup de malades n'acceptent pas, sinon l'arrêt des soins curatifs, au moins la possibilité qu'ils ne puissent être à nouveau envisagés. Cette situation nécessite donc que la mise en route des soins palliatifs soit réalisable

dans les conditions indiquées précédemment dans les services de court séjour.

L'identification d'un secteur de soins palliatifs dans un service doit être évité. Tous les personnels médicaux infirmiers et soignants doivent pouvoir assurer cette fonction de soins palliatifs. Cette capacité doit être le fait des hôpitaux universitaires, comme des hôpitaux généraux et des établissements privés.

2 - Formation du personnel

Celle-ci doit être organisée tant pour les infirmiers et les aides-soignants que pour le personnel médical, dans chaque établissement. Les personnels médicaux et infirmiers des services et unités spécialisées ont un rôle primordial dans la réalisation de ces formations sur les plans théorique et pratique. Celles-ci devraient prendre place le plus près possible du terrain d'activité des soignants et être échelonnées pour ne pas perturber le fonctionnement des services, tout en étant incluses dans le temps de travail. Enfin, la formation devrait s'articuler sur le plan financier avec les modalités de la formation permanente.

Cette formation doit également s'inscrire pour les médecins dans le cadre de la formation médicale continue, s'adresser aux infirmières libérales, et faire partie des objectifs des réseaux ville-hôpital.

V - Utilisation en pratique de quelques médicaments à visée symptomatique

Environ 60% des patients atteints du SIDA ressentent des douleurs, souvent plurifocales et de mécanismes divers (nociception, désafférentation, mixtes...). Elles altèrent considérablement la qualité de vie et nécessitent donc une attention et des soins adaptés.

La prise en charge de ces algies ou d'autres symptômes altérant le confort du malade doit être précoce, car elle ne s'applique pas uniquement à la fin de vie (Tableau 1). Elle nécessite souvent l'association de médicaments à visée palliative et de traitements curatifs.

1 - Médicaments des douleurs de désafférentation

Certaines douleurs neuropathiques (polynévrite due au VIH, zona) peuvent survenir précocement dans l'infection par le VIH. Les antalgiques usuels (paracétamol, dextropropoxyphène) sont peu efficaces. Le fond douloureux permanent sera préférentiellement soulagé par des antidépresseurs tricycliques (clomipramine, amitriptyline : 25 ou 200 mg) ou des neuroleptiques (lévomépromazine), alors que les douleurs en éclair requièrent l'utilisation du clonazépam (1 à 6 mg) ou des anticonvulsivants (carbamazépine : 300 mg à 600 mg; valproate de sodium : 500 à 1500 mg). Souvent, des associations sont nécessaires y compris avec des morphiniques (voir ci-après). L'augmentation des doses se fera progressivement.

2 - Autres médicaments (Tableau 2)

2.1 - Les opiacés sont insuffisamment prescrits. En effet, ils trouvent leur place non seulement dans les phases avancées de la maladie mais aussi, plus précocement et de manière réversible, pour un état douloureux aigu ou une dyspnée transitoire, en association à un traitement curatif. Ils n'entraînent ni tolérance, ni dépendance psychologique. Ils doivent être administrés par voie orale (débutés à 5 mg de chlorhydrate de morphine toutes les 4 heures), ou à demi-dose par voie sous-cutanée (2,5 mg de chlorhydrate de morphine toutes les 4 heures), en augmentant progressivement les doses selon l'efficacité et la tolérance. Une somnolence initiale peut être observée, qui disparaît en 2-3 jours.

Il est bien démontré que la morphine n'est pas dangereuse lorsqu'elle est correctement utilisée, à une posologie bien adaptée avec un suivi et une surveillance soigneuse (prévention de la constipation). L'évaluation de son effet et l'adaptation de la posologie reposent sur les données cliniques dépendant en partie de la cause, et sur des outils simples tels que les échelles visuelles analogiques (EVA) pour l'appréciation de la douleur.

2.2 - Chez les patients toxicomanes, l'utilisation de la morphine est possible et la prise en charge de la douleur doit être réalisée comme chez les autres patients. Une coopération réelle de toute l'équipe soignante est plus qu'ailleurs nécessaire afin d'apprécier l'efficacité du traitement. On utilise de préférence les morphiniques retard (sulfate de morphine) et la voie sous-cutanée.

2.3 - La place des corticostéroïdes est encore discutée. Ils trouvent une indication dans les mycobactérioses atypiques échappant au traitement antibiotique, pour diminuer la fièvre et les sueurs ; dans les états de cachexie pour maintenir l'appétit et gagner un peu d'autonomie ; dans certaines tumeurs envahissantes pour améliorer la qualité de vie.

2.4 - L'association Dolosal-Largactil-Phénergan, dite aussi «cocktail lytique», n'est pas un traitement adapté aux symptômes de la phase terminale. Elle ne soulage pas les dyspnées, les douleurs de désafférentation et majore l'anxiété, par la confusion qu'elle provoque. Altérant la conscience, et donc la communication, elle ne permet pas d'évaluer l'efficacité des traitements, rendant aléatoire l'augmentation des posologies. Ces «cocktails lytiques» ont été fréquemment instaurés à la demande de la famille ou des soignants. Ils ne font que renvoyer le soigné, déstabilisé et isolé, à une totale solitude. Ils risquent d'isoler encore davantage le patient, de se substituer aux efforts de communication et d'accentuer encore le contexte d'angoisse et d'impuissance thérapeutique.

2.5 L'association de morphine et de benzodiazépines est souvent utilisée en fin de vie, par voie intrarectale et surtout sous-cutanée. Elle permet d'atténuer les symptômes sans supprimer la vigilance. Cependant, ces associations, comme celle de morphine et d'hypnovel nécessitent que les motifs de prescription soient bien définis, (soulager la douleur, atténuer l'angoisse), et qu'ils soient connus et acceptés par l'ensemble de l'équipe soignante et que les posologies soient ajustées au besoin plusieurs fois par jour.

VI - Demande d'euthanasie

Les demandes d'euthanasie de la part des patients ne peuvent-elles être l'expression d'un dernier appel que le soigné nous adresse: «Est-ce que ma vie a encore valeur à tes yeux ?». Ne pas entendre cet appel à la relation irait totalement à l'encontre de notre fonction de soignant. Il n'en reste pas moins que la maladie due au VIH, malgré une utilisation ajustée des médicaments à visée palliative, engendre une intense souffrance globale. Il est alors inutile de s'échapper dans une escalade thérapeutique visant à maîtriser totalement les symptômes. Une approche plus relationnelle, à la recherche d'une meilleure compréhension de ce que vit le patient, en manifestant son soutien et sa compassion, est alors beaucoup plus féconde.

Bibliographie

F. BOUREAU, Pratique du traitement de la douleur. Paris, Ed. Doin, 1988.

Y. CAMBERLAIN, M. ABIVEN. Traitement des symptômes difficiles de la fin de vie, hormis les douleurs rebelles. Bull. Accompagner, 1990, 26, 5-12.

H. DELBECQUE. Les soins palliatifs et l'accompagnement des malades en fin de vie. Rapport 1994. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville.

L. GERARD, P. FLANDRE, G. RAGUIN, J.R. LE GALL, J.L. VILDE, C. LEPORTE. Life expectancy in hospitalized patients with AIDS : prognostic factors on admission. J. Palliative Care, 1996 ;12 : 26-30.

J.M. GOMAS, Soigner à domicile les malades en fin de vie, 1 vol. Cerf. Ed., 2ème éd., 1993.

A.G. JUSTICE, A.R. FEINSTEIN, C.K. WELLS. .A new prognostic staging system for the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med., 1989, 1388-1393.

D. MALLET, M.H. SALAMAGNE, P. VINCENEUX. Soins palliatifs et infections à VIH. Ann. Méd. Interne. 1995, 146, 510-513.

D. MALLET, Soins palliatifs et SIDA. Concours Médical 1996, 118-10, 700-702.

M. RUSZNIEWSKI. Face à la maladie grave. Patients, famille, soignants. 1 vol. Dunod Ed., Paris, 1995.

M.H. SALAMAGNE, E. HIRSCH. Accompagner jusqu'au bout de la vie. Paris, Ed. du Cerf, 1992.

C. SAUNDERS, M. BAINES, R. DUNLOP. La vie aidant la mort. Thérapeutiques antalgiques et soins palliatifs en phase terminale. 1 vol. Arnette Black Well. Ed., Paris, 1995.

G. De VILLERS Aux frontières de la vie. Prêtre avec des personnes malades du SIDA. 1 vol. Cerf Ed., Paris, 1994.

Tableau 1 - Thérapeutique des principaux symptômes en soins palliatifs

Symptômes	Gestes-attitudes	Médicaments
<p>1. Respiratoires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dyspnée-oppression - Suffocaton -Encombrement Hypersécrétion-stase - Toux - Kaposi pulmonaire 	<p>Présence permanente</p> <p>Aspitation pharyngée ? Kinésithérapie</p>	<p>Morphine 5-10 mg/4h Morphine Midazolam (Hypnovel®) 5-10 mg SC à la demande SC/4h Diazepam (Valium®) 5-10 mg IV lent</p> <p>Scopolamine injectable 0,125 mg-0,250 mg/4 à 6h</p> <p>Morphine 10-20 mg/24h Codéine</p> <p>Méthylprednisolone (Solumédrol®) IV 80 mg/24 h Furosémide (Lasilix®) IV 40 mg/24h</p>
<p>2. Digestifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée - Vomissements 	<p>Alimentation parentérale</p> <p>Alimentation parentérale</p>	<p>Scopolamine Morphine</p> <p>Chlorpromazine (Largactil®) Halopéridol (Haldol®) Prochlorpérazine (Témentil®)</p>
<p>3. Douleurs selon intensité</p> <p><i>Faible</i></p> <p><i>Moyenne</i></p> <p><i>Importante</i></p>	<p>Suivi et évaluation de l'intensité de la douleur Echelle visuelles analogiques</p>	<p>Analgésique périphériques : Salicyclés, paracétamol, anti- inflammatoires non stéroïdiens</p> <p>Analgésiques centraux non narcotiques : dextropropoxyphène (Antalvic®) + AINS)</p> <p>Analgésiques centraux narcotiques : Morphine</p>

Tableau 2 - Principaux médicaments utilisés en soins palliatifs

	Voies d'administration	doses nouvelles	Effets secondaires	Intéactions
Morphine*	Orale (Moscontin®) SC-IV (chlorhydrate de morphine)	30 à 200 mg/24 h 20 à 100 mg/24 h	Nausées-vomissements Rétention d'urines Constipation, somnolence, myoclonies Détresse respiratoire	IMAO Péthidine
Scopolamine**	SC Transdermique : Scopoderm® (non disponible)	0,125-0,250 mg/4 à 6h	Agitation Paralysie de l'accommodation Autres effets atropiniques	
Midazolam** (Hypnovel®)	SC	5 mg/4h	Somnolence Dépression respiratoire Hypotonie musculaire Réaction paradoxale	
Diazépam (Valium®)	Orale, sublinguale, rectale, IM, IV	5 à 30 mg/24 h	Somnolence Dépression respiratoire Hypotonie musculaire Réaction paradoxale	

* Selon la pharmacopée ; dose maximale unitaire : per os 30 mg, SC-IV 20 mg ; dose maximale/24h : per os 180 mg, SC-iv 80 mg.

** Morphine, scopolamine, midazolam peuvent être mélangés dans la même seringue.

4

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

La séropositivité pour le VIH doit toujours être confirmée par deux prélèvements et par un Western Blot sur l'un des prélèvements.

Un bilan initial précoce et un suivi régulier permettent :

- d'apprécier le retentissement de l'infection par le VIH sur le système immunitaire;
- de quantifier la charge virale qui constitue un élément pronostique essentiel ;
- 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 de ce suivi et la compréhension et l'observance des traitements ;
- de prendre en compte les problèmes d'insertion et de couverture sociale et les problèmes psychologiques pour mettre en place les mesures de soutien et d'accompagnement qu'ils impliquent.

L'interrogatoire et l'examen clinique sont indispensables.

- Chez la femme, un examen gynécologique comportant un frottis est recommandé tous les six mois.
- Un entretien avec la diététicienne doit également être possible pour les patients qui le souhaitent.

1 - Lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 500/mm³, un suivi tous les 6 mois est suffisant. La mesure de la charge virale est réalisée deux fois par an.

2 - Lorsque le taux de lymphocytes CD4 est compris entre 200/mm³ et 500/mm³

- Sauf cas particuliers (événements intercurrents, surveillance de traitement en cours, protocole de recherche, etc...) le bilan devrait être limité aux examens indiqués dans le tableau 1 et réalisé tous les 3 mois. La charge virale doit être réalisée 2 fois par an sauf en cas d'évolutivité clinique ou biologique.

- En fait, la plupart des patients reçoivent un traitement antirétroviral lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 350/mm³ et lorsque la charge virale est élevée. Le suivi doit alors tenir compte des effets secondaires des médicaments.

**Tableau 1 - Suivi clinique et biologique
d'un patient séropositif pour le VIH***

Examens recommandés	Bilan initial	CD4>500 Bilan tous les 6 mois	CD4 entre 500 et 200 Bilan tous les 3 mois
Sérologie VIH (W. Blot)	+		
NFS, plaquettes	+	+	+
Lymphocytes CD4	+	+	+
Transaminases, Gamma GT	+		
Sérologies : syphilis, hépatite B, hépatite C, toxoplasmose, CMV	+	<i>Selon le résultat du bilan initial</i>	<i>Selon le résultat du bilan initial</i>
IDR à la tuberculine (10 U)	+		
Radiographie du thorax	+		
Charge virale	+	+	+** <i>fonction de l'évolutivité et de la mise en route d'un traitement</i>

* Les autres examens qui étaient pratiqués auparavant sont devenus inutiles et déconseillés

**La charge virale doit être réalisée 2 fois par an sauf en cas d'évolutivité et ou de mise en route d'un traitement antirétroviral

3 - Lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³ et/ou représentent moins de 15% des lymphocytes, une prophylaxie de la pneumocystose et de la toxoplasmose doivent être débutées et ces patients doivent recevoir une thérapeutique anti-rétrovirale. Une surveillance hématologique mensuelle est alors nécessaire par l'hémogramme. Un bilan trimestriel est suffisant pour les autres paramètres, en particulier la charge virale. En revanche, un dosage des CPK doit être effectué chez les patients sous AZT depuis plus de 12 mois. Une surveillance de l'amylasémie ainsi qu'un examen neurologique régulier doivent être réalisés chez les patients sous ddC ou sous dDI.

4 - Lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à $100/\text{mm}^3$ et a fortiori au stade SIDA, une surveillance clinique et biologique mensuelle est nécessaire, ne comportant pas obligatoirement la numération des lymphocytes CD4 ni la charge virale. Un examen ophtalmologique doit être pratiqué tous les deux à trois mois à la recherche d'une rétinite à CMV débutante. Chez les patients ayant un déficit immunitaire avancé, la radiographie du thorax et la recherche de marqueurs d'infections opportunistes doivent être faites en fonction du contexte clinique et non de façon systématique. Une prévention primaire des infections à *Mycobactérium avium* et à CMV peut être envisagée. A ce stade, d'importants problèmes de tolérance et d'interaction médicamenteuse peuvent se poser.

5 - Charge virale et suivi (voir également annexe 2)

5.1 - Surveillance des personnes asymptomatiques, non traitées

La mesure de la charge virale doit être réalisée dans le bilan de surveillance des personnes atteintes par le VIH, sur la base d'une détermination semestrielle.

Chez les personnes ayant un taux de lymphocytes CD4 $> 500/\text{mm}^3$, un niveau de charge virale $> 10^5$ copies d'ARN/ml, ce qui est peu fréquent, justifie de rapprocher la surveillance clinique et biologique pour éventuellement débiter un traitement.

Chez les personnes ayant un taux de lymphocytes CD4 $< 500/\text{mm}^3$:

un niveau de charge virale $< 10^4$ copies d'ARN/ml justifie une surveillance simple, avec un suivi semestriel de la charge virale.

un niveau de charge virale $> 10^5$ copies d'ARN/ml, contrôlé sur un deuxième prélèvement à un mois d'intervalle, constitue probablement un des arguments en faveur de la mise en route d'un traitement.

Il convient d'être attentif aux circonstances dans lesquelles la mesure de la charge virale n'est pas souhaitable et devra être reportée : infection aiguë (grippe, herpès), vaccinations, etc...

5.2 - Surveillance des personnes traitées par les antirétroviraux

La mesure de la charge virale plasmatique peut permettre au clinicien d'apprécier l'effet antirétroviral du traitement administré et de détecter les situations d'échec thérapeutique.

Compte-tenu des limites des connaissances sur la valeur pronostique individuelle de la charge virale et de ses modifications, on peut envisager, de manière non obligatoire (ou systématique) et selon l'indication du médecin clinicien, chez un patient traité par antirétroviraux, entre une et au plus quatre mesures de charge virale par an. Une première mesure de la charge virale sera réalisée au moment de l'instauration du traitement antirétroviral. Le moment idéal des mesures ultérieures de la charge virale est variable en fonction du schéma thérapeutique proposé et du taux de lymphocytes CD4. La fréquence des mesures de charge virale doit être d'autant plus faible que l'effet attendu du traitement entrepris est prolongé (associations d'antirétroviraux).

5

VACCINATIONS CHEZ L'ADULTE

Les indications des vaccinations chez l'adulte infecté par le VIH sont encore controversées. Certains vaccins peuvent être recommandés, d'autres doivent être évités, d'autres enfin peuvent être réalisés sans risque particulier (tableau 1). La décision repose sur plusieurs éléments :

- fréquence et gravité du risque à prévenir;
- tolérance du vaccin et risque de complication vaccinale. Les vaccins vivants atténués sont, en principe, à éviter dans les déficits de l'immunité cellulaire ;
- développement en général plus faible des anticorps vaccinaux chez le sujet infecté par le VIH et effet protecteur probablement plus faible ;
- enfin, risque d'une augmentation de la replication du VIH. En effet, une augmentation faible et transitoire mais réelle de la charge virale a été observée après plusieurs types de vaccinations : anti-pneumococcique, anti hépatite B, anti-grippale. Les conséquences cliniques en sont inconnues.

D'une façon générale, il apparaît donc prudent, de limiter les recommandations et la pratique vaccinales du sujet infecté par le VIH au strict nécessaire.

1 - Vaccin antipneumococcique

La fréquence plus élevée (150 à 300 fois) des infections à pneumocoques chez les personnes atteintes par le VIH, en particulier chez les toxicomanes par voie intraveineuse et les sujets de race noire est bien établie. Les pneumonies bactériennes récidivantes, dont la plupart sont dues au pneumocoque, constituent d'ailleurs un critère de SIDA depuis 1993. Si la réponse anticorps semble proche de celle de sujets non infectés par le VIH, au moins lorsque l'immunodépression n'est pas accentuée (taux de lymphocytes CD4 > 400/mm³), l'efficacité clinique de la protection vaccinale n'est pas connue. Enfin récemment, une augmentation transitoire et modérée de la charge virale après vaccination anti-pneumococcique a été montrée.

La vaccination anti-pneumococcique est recommandée chez les sujets infectés par le VIH à un stade précoce, aux USA et en Grande Bretagne, mais non en France. Ces recommandations sont cependant loin d'être appliquées. En dehors de quelques cas particuliers (splénectomisés), il est donc difficile de recommander la pratique systématique de la vaccination anti-pneumococcique. Tout au plus pourrait-on

l'envisager chez les personnes les plus exposées au risque d'infection à pneumocoque : toxicomanes IV, africains à un stade où l'immunodépression est peu marquée et la charge virale faible. Seules des études prospectives longues pourraient répondre à la question du rapport efficacité-risque.

2 - Vaccin anti *Haemophilus influenzae* b (Hib)

Chez les personnes atteintes par le VIH, une réponse vaccinale est obtenue, mais elle est plus faible que dans la population générale. L'effet protecteur est inconnu. La fréquence des infections à *H. influenzae* même si elle est supérieure chez les personnes atteintes par le VIH reste cependant faible. De plus, 30% seulement de ces infections à *H. influenzae* sont dues au type b. Enfin, les infections systémiques graves vis-à-vis desquelles le vaccin est protecteur chez l'enfant, y sont encore plus rares. Ces données font qu'il n'y a pas à recommander la vaccination Hib.

3 - Grippe

La fréquence et la gravité de la grippe sont semblables chez les personnes atteintes par le VIH et dans la population générale. L'augmentation de la charge virale est possible après vaccination antigrippale. Il n'y a donc pas lieu de recommander la vaccination antigrippale, mais l'infection à VIH ne constitue cependant pas une contre-indication lorsque l'immunodépression n'est pas marquée.

4 - Anatoxines tétanique et diphtérique

La réponse à l'anatoxine tétanique est semblable à celle de la population générale, la réponse à l'anatoxine diphtérique, au moins chez l'enfant infecté par le VIH est inférieure à celle de la population générale. De plus, l'anatoxine diphtérique est moins bien supportée chez l'adulte que l'anatoxine tétanique qui ne connaît pas de contre-indication. Une étude récente a cependant montré une augmentation transitoire de la charge virale après vaccin antitétanique. Ces données incitent à suivre les recommandations générales sur les anatoxines qui entraînent une protection de longue durée (voir tableau 1).

5 - Vaccin anti-poliomyélite

Le vaccin injectable peut être administré, comme dans la population générale. Le vaccin oral, vaccin vivant atténué, doit être évité.

6 - Hépatite B

Ce vaccin peut être indiqué dans la population susceptible (environ 30 à 40 % des personnes atteintes par le VIH). La réponse anticorps semble inférieure à celle de la population non infectée par le VIH et il est donc recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti HBs obtenu après vaccination. L'augmentation transitoire de la charge virale, après vaccination, semble possible. Il y a donc lieu de limiter probablement cette vaccination aux personnes particulièrement exposées, par leur environnement, par le

risque d'échapper aux recommandations de prévention, et à celles dont l'immunodépression n'est pas trop marquée.

7 - Vaccin antiméningococcique (A+C), antityphoïdique (Typhim®)

Ces vaccins polysidiques sont efficaces et bien tolérés dans la population générale. On ne dispose d'aucune donnée concernant leur efficacité et leur tolérance chez le sujet infecté par le VIH. Ils peuvent être pratiqués selon les mêmes recommandations que dans la population générale avant un séjour dans une zone d'endémie, chez un sujet dont l'immunodépression n'est pas trop marquée.

8 - Fièvre jaune

Cette vaccination, seul moyen de protection contre une infection très grave, et contrôlée par les autorités sanitaires internationales, est obligatoire pour les personnes résidant ou se rendant dans les zones intertropicales (15° de latitude Nord à 15° de latitude Sud) d'Afrique et d'Amérique. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué qui serait en principe contre-indiqué. En réalité, il ne semble pas exister de risque particulier et la vaccination peut être pratiquée chez le sujet infecté par le VIH n'ayant pas de déficit immunitaire prononcé. Un certificat de contre-indication peut être établi dans certains cas. Il est accepté par certains pays mais non par d'autres. Il expose dans ce cas soit à une vaccination immédiate sur place soit au refoulement.

9 - BCG

Le BCG est d'une façon générale contre indiqué chez le sujet infecté par le VIH en raison du risque, à vrai dire rare, de bécégite loco-régionale ou généralisée. Les obligations vaccinales réglementaires chez l'adulte concernent certaines professions et activités (professions de santé) lorsque l'IDR est négative. Cette situation, rare, ne peut être gérée que cas par cas. La contre-indication du BCG peut être certifiée. La protection induite par le BCG chez l'adulte reste d'ailleurs incertaine et probablement limitée. Il est préférable d'éviter chez une personne infectée par le VIH toute exposition professionnelle qui majorerait le risque de tuberculose.

Conclusion:

La pratique des vaccinations chez le sujet infecté par le VIH doit donc être prudente et limitée au strict nécessaire. La mesure du taux d'anticorps qu'ils aient pu être acquis antérieurement par une infection naturelle latente (poliomyélite) ou par une vaccination (tétanos, diphtérie, fièvre jaune) peut avoir un intérêt en cas de nécessité impérative de protection. La pratique vaccinale doit être encore plus restrictive chez les sujets ayant une immunodépression marquée et/ou ayant eu des manifestations cliniques de l'infection à VIH.

Bibliographie

- Calendrier vaccinal 1995. Bull. Epid. Hebd. 1995, n°2, 5-6.
- STANLEY S.K., OSTROWSKI M.A., JUSTEMENT J.S., et al. Effect of immunization with a common recall of antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus. N. Engl. J. Med. 1996, 334,1222-30.
- O'BRIEN W.A., GROVIT-FERBAS K., NAMAZI A., et al. Human immunodeficiency virus - type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. Blood 1995, 86, 1082-9.
- JANOFF E.N. et al. Increased HIV-1 burden with immune activation following immunization with pneumococcal vaccine. 35th ICAAC 1995 (abstract 1237)

Tableau 1- Vaccinations chez l'adulte

Recommandations générales	Attitude chez le sujet infecté par le VIH*
<ul style="list-style-type: none"> - Tétanos : rappel tous les 10 ans - Poliomyélite : rappel tous les 10 ans - Diphtérie : à vérifier en cas de séjour en zone endémique - Hépatite B : rappel tous les 5 ans - Grippe : annuelle au delà de 70 ans - Rubéole : femmes non immunisées < 45 ans - BCG : à l'embauche pour certaines professions si IDR négative - Méningo A + C : en cas de séjour en zone endémique - Fièvre typhoïde : en cas de séjour en zone endémique - Fièvre jaune : obligatoire en cas de séjour en zone endémique - Pneumocoque : splénectomisés, insuffisance cardio-respiratoire, sujets âgés 	<ul style="list-style-type: none"> - Recommandée - Pas de contre-indication du vaccin inactivé injectable ; éviter le vaccin vivant oral - Peut être pratiquée - Limitée aux sujets susceptibles et particulièrement exposés - non recommandée - à proscrire - à éviter ** - possible - possible - possible - non recommandée

* Si possible, éviter toute vaccination quand le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³ et/ou quand la charge virale est élevée

** Ne justifie pas un dépistage VIH systématique, mais la recherche par interrogatoire de situations à risques

ROLE DES CISIH

La prise en charge hospitalière de personnes atteintes par le VIH a bénéficié du rôle coordinateur des CISIH créés en 1987. Ils sont aujourd'hui au nombre de 30. Les missions des CISIH définies par la lettre DH/SPE n° 72-23 du 02 juin 1988, sont d'associer étroitement les unités cliniques médico-techniques et de recherche de façon à offrir une meilleure qualité de soins et de services aux usagers. Ses missions concernent aussi l'amélioration du suivi épidémiologique, le renforcement de l'organisation et de l'exploitation des essais thérapeutiques, le soutien à l'effort de la formation auprès des personnels médicaux et paramédicaux des autres établissements concernés par l'accueil des patients.

Ils ont été dotés pour réaliser ces missions de crédits ciblés qui sont intégrés au fur et à mesure dans le budget global hospitalier. Les hôpitaux ont reçu au 31 décembre 1995 une dotation de près de 4 milliards de francs.

Au cours des 10 dernières années, la montée en charge de l'épidémie d'infection à VIH a pesé de façon croissante sur les structures de soins. Dans ce contexte, la mise en place des CISIH s'est avérée être un atout essentiel pour une prise en charge adaptée.

I - Rappel des missions des CISIH : conseils pour une bonne pratique.

1 - Les CISIH ont à se soucier de la prise en charge globale des patients, que ce soit à l'hôpital de soins aigus, en moyen séjour, en hospitalisation à domicile, lors des déplacements, en prison... Le CISIH doit insister pour que chacun des sites ait les moyens de cette prise en charge. Si le nombre de patients atteints de SIDA n'augmente plus que faiblement, leur prise en charge s'est alourdie car elle est devenue plus précoce et nécessite la maîtrise de traitements complexes.

L'assouplissement et l'humanisation du fonctionnement hospitalier, déjà partiellement réalisés sont à poursuivre : limitation des attentes en regroupant consultations, examens biologiques et imagerie ; consultations de fin de journée ou du samedi, qui ne sont d'ailleurs pleinement efficaces que si le plateau technique et quelques spécialités adaptent leurs horaires ; amélioration du cadre et de la qualité de vie à l'hôpital : qualité de l'alimentation et bilan nutritionnel, diagnostic social et suivi social, éventuellement facilités par une fiche sociale intégrée au dossier médical. A cet égard, les crédits dégagés en 1994 pour 172 services avaient permis des améliorations ponctuelles mais efficaces : l'opération mériterait d'être renouvelée. Le soutien psychologique, les soins psychiatriques soulèvent le problème de l'articulation avec les services spécialisés et le

secteur (voir chapitre 10). Le CISIH doit insister pour que des réponses effectives soient apportées pour la prise en charge psychologique et psychiatrique des personnes atteintes par le VIH. Les soins palliatifs sont essentiels à différentes phases de la maladie et non uniquement à la période terminale. La prise en charge des toxicomanes, qui s'accroît en valeur relative, implique des relations privilégiées avec des intervenants spécialisés, notamment ceux qui s'occupent de substitution (cf. chapitre 8).

Les relations avec la médecine de ville, les réseaux et le milieu associatif sont essentielles. La communication entre tous les acteurs, difficile à organiser, bénéficiera de fiches de liaison, en attendant la mise en place de moyens télématiques plus performants... Le maintien de la confidentialité est un devoir permanent, et la vigilance s'impose d'autant plus que le nombre d'intervenants s'accroît.

2 - L'information et la formation de l'ensemble des acteurs de soins, à l'hôpital et en dehors de lui est une autre mission essentielle des CISIH. Elle concerne toutes les facettes de la prise en charge, demande une actualisation et des rappels afin d'accroître le niveau de compétence et de savoir-faire. Un de ces aspects importants concerne la prévention des risques professionnels afin d'éviter que la vigilance ne s'émousse avec le temps (cf. chapitre 11).

3 - Le bon usage des médicaments des nouvelles techniques virologiques constitue une préoccupation majeure, qui doit aller de pair avec une évaluation des pratiques. Les nouvelles associations d'antirétroviraux supposent une vigilance accrue dans les indications et le dépistage des effets secondaires.

4 - La recherche clinique, notamment épidémiologique et thérapeutique peut trouver dans le CISIH un centre d'animation incomparable, qu'il s'agisse de recherche à coordination locale, régionale et nationale. Le CISIH, bénéficiant de l'aide d'un ou plusieurs techniciens d'études cliniques, veillera à leur bonne intégration aux équipes et à leur participation active aux protocoles de recherche.

II - Amélioration du rôle des CISIH

1 - Traçabilité des budgets attribués à la prise en charge

Les financements hospitaliers complémentaires doivent être poursuivis et attribués en fonction de critères objectifs d'évaluation d'activité : déclaration obligatoire, enquête un jour donné, consommation des antirétroviraux et surtout données du DMI2. Les CISIH doivent organiser la traçabilité des attributions budgétaires concernant le personnel médical et paramédical, les médicaments les examens biologiques, les infrastructures destinées partiellement ou totalement à la prise en charge des patients VIH.

2 - Recrutement des personnels

Les recrutements médicaux et paramédicaux sur les poste fléchés doivent tenir compte de l'implication du candidat dans la pathologie due au VIH. Le coordinateur médical du CISIH doit organiser une réflexion sur les priorités et avoir un avis consultatif dans la CME pour l'informer des objectifs et des choix recommandés. Les personnels affectés dans les CISIH (médecins, psychiatres, infirmiers, assistantes sociales, techniciens d'études cliniques...) sur des postes créés au titre du SIDA doivent effectivement consacrer leur temps aux objectifs du CISIH. Leur maintien dans la fonction devrait dépendre de la pérennisation du besoin et de la persistance de l'implication du candidat dans la pathologie due au VIH.

3 - Evaluation des pratiques

L'objectif de prise en charge par un réseau ne peut être effective que si les acteurs ont bien compris leur rôle propre et leur complémentarité. Il est pour cela nécessaire d'organiser des formations concernant non seulement la diffusion des connaissances mais aussi la réflexion sur les pratiques de chacun afin de les définir puis de les améliorer. Les divers acteurs doivent donc être initiés aux méthodes de création de consensus, à la méthode des enquêtes de pratique, aux cercles de qualité...

4 - Gestion des données médicales et épidémiologiques

Les CISIH disposent du logiciel DMI2 dont l'objectif est médico-économique. Si le recueil n'est pas exhaustif, il faut définir un échantillonnage représentatif du recueil, en attendant le dossier médical informatisé.

A moyen terme, un dossier médical informatisé utilisable en temps réel, tant en hospitalisation qu'en consultation ou en hôpital de jour, doit être proposé à condition qu'il soit convivial et qu'il puisse permettre un renseignement automatique du DMI2 et du système PMSI de l'établissement. La mise en place d'une telle possibilité pourrait permettre des études d'efficacité des traitements disponibles et surtout apporterait des informations précises sur les pratiques médicales. Elle permettrait aussi d'éviter une sous-évaluation de la pathologie VIH dans le cadre du PMSI.

Les CISIH doivent envisager une exploitation régionale des dossiers du DMI2 si plusieurs hôpitaux de leur environnement disposent de ce logiciel afin d'appréhender le nombre et le type des recours, la circulation des patients, les différences de pratique. Pour réaliser ces objectifs, les CISIH doivent pouvoir bénéficier de collaborateurs ayant reçu les formations adaptées, mais aussi pouvoir faire appel à des experts. Un important travail de validation des données est à mettre en place pour qu'elles puissent être valablement utilisées au plan épidémiologique. Un comité d'experts est à désigner pour s'assurer de la transparence, de la qualité et l'éthique des données recueillies dans le DMI2. Il devra tenir compte de l'accord des centres pour l'exploitation de ces données par les organismes agréés (INSERM, RNSP...) Ces objectifs doivent s'intégrer dans une politique nationale déterminée et évaluée régulièrement par des réunions des coordinateurs et de tous les partenaires intéressés.

5 - Adapter les structures de soins à l'évolution des pathologies

La prise en charge des pathologies en relation avec l'infection par le VIH et les pathologies associées ou ayant les mêmes modes de transmission (hépatite B et C, toxicomanie, infections nosocoliales, tuberculose...) ne doit pas être séparée selon les attributions administratives. La personne doit être considérée dans son ensemble. Les réseaux spécifiques (VIH, toxicomanie, hépatite C...) devraient se rapprocher pour limiter les coûts de fonctionnement car de nombreuses données sont communes.

Bibliographie

Lettre DH-SPE, n° 7223, 2 juin 1988 relative aux centres d'informations et de soins pour l'immunodéficience humaine.

DMI2, Système d'information centré sur le patient, Direction des Hôpitaux, Mission SIDA, INSERM SC 4, Novembre 1992, Ministère de la Santé et de l'Action Humanitaire.

LA PRISE EN CHARGE DES PERSONNES ATTEINTES PAR LE VIH EN SITUATION DE GRANDE PRECARITE SOCIALE

Les risques de contracter une maladie transmissible ne sont pas également répartis au sein de la population. L'identification des facteurs de vulnérabilité est un préalable indispensable à toute construction de programmes de prévention et de projets de soins et de traitement. Dans une maladie sexuellement transmissible, l'hypothèse d'un contrôle social n'est pas crédible car elle suppose un contrôle de la sexualité, ce qui est à la fois irréaliste et absurde. Le corps social doit donc chercher à instituer la confiance, l'interaction dynamique entre ses différentes composantes en évitant tout ce qui pourrait conduire à la fraude et à la clandestinité. La vulnérabilité particulière des étrangers en situation irrégulière, des personnes en marginalité sociale, démunies, prostituées, exclues des réseaux de protection sociale, ne pose pas seulement des problèmes théoriques ; elle pose aussi d'authentiques problèmes pratiques, quotidiens, essentiels de la lutte contre l'épidémie de sida, de la prévention et de la prise en charge médicale et sociale. Les difficultés posées par les personnes en précarité sociale et menacées par le VIH représentent une part importante de la charge de travail des services sociaux. Des solutions fragiles et provisoires peuvent parfois être trouvées. Ces solutions temporaires sont toujours très coûteuses, directement et indirectement. Les mesures réglementaires sont souvent insuffisamment connues et insuffisamment utilisées, alors qu'elles permettraient, avec des améliorations précises, de lutter plus efficacement contre l'épidémie.

PRISE EN CHARGE DES PERSONNES EN SITUATION D'EXCLUSION ET/OU DE PRECARITE (HORMIS LES PERSONNES ETRANGERES EN SITUATION D'IRREGULARITE DE SEJOUR)

1 - Situation du problème

Des conditions de vie satisfaisantes sont indispensables à une prise en charge sanitaire de qualité. De telles conditions de vie dépendent autant de facteurs sociaux qu'individuels. En 1993 la Direction des Hôpitaux a souligné que si 96 % des personnes

atteintes par le VIH usagers de l'hôpital ont un logement adapté (même s'il s'agit d'un domicile fixe seulement dans 78 % des cas), et 96 % ont une couverture de sécurité sociale, 44 % seulement ont un emploi stable. Les ressources proviennent pour 66 % d'un salaire et pour 28 % d'aides et d'allocations diverses. Un suivi social est souhaité pour 40 % des patients de la file active hospitalière et réalisé de façon ponctuelle ou continue pour 31 % d'entre eux. Ces chiffres concernent 55 000 patients.

1.1 - L'infection par le VIH peut induire une précarisation des personnes ayant jusque-là des conditions de vie satisfaisantes.

L'évolution des besoins sociaux est certainement fonction de l'évolutivité de la maladie. Ceci souligne l'intérêt d'un "diagnostic social". Ce diagnostic social devrait être systématiquement proposé au patient par l'équipe de soins. Ce diagnostic social évaluerait l'emploi, le logement, l'endettement, l'isolement naturel ou induit par la maladie, les risques à terme de l'entrée dans la maladie comme handicap social, professionnel et économique. Ce diagnostic permettrait de prévoir les prises en charge extra-hospitalières dont on connaît l'intérêt en termes de qualité de vie et de moindre coût. Garantie d'une relation de confiance, cette démarche faciliterait l'intervention sociale en période de crise.

1.2 - La précarité dans d'autres cas précède la maladie VIH, à laquelle elle rend plus vulnérable.

Cette vulnérabilité augmente les risques de contamination, accroît les difficultés du parcours personnel et social, les difficultés d'accès aux soins, et les difficultés de réception et d'intériorisation des informations essentielles au combat contre le VIH. Cette précarité pré-existante concerne les populations migrantes, les personnes aux plus faibles ressources, celles ayant des troubles relationnels importants, des difficultés familiales, des dépendances (tel l'alcoolisme), les SDF, les prostitués.

1.3 - La prostitution

On estime entre 5 000 et 7 000 le nombre de prostituées exerçant à Paris dont 4 000 environ dans la rue. Une enquête européenne réalisée en 1990 a permis d'étudier sur échantillons de volontaires l'épidémiologie de deux zones différentes de prostitution féminine. On observe ainsi que 4 % des prostituées de la rue Saint-Denis sont positives pour le VIH contre plus de 27 % à la périphérie de la capitale. Ces données fragmentaires sont à analyser en tenant compte d'autres variables de vulnérabilité: en effet, parmi ces femmes, 10 % ont eu des pratiques de toxicomanie intraveineuse à Paris contre 76 % à la périphérie. La prostitution est en elle-même une situation de précarité, mais est aggravée par l'association à une toxicomanie, une situation sociale irrégulière, un handicap mental, toutes conditions qui entravent le recours aux dispositifs sanitaires et sociaux.

La prostitution masculine est aussi associée à une grande vulnérabilité. Les recherches encore limitées de l'ANRS sur le risque d'atteinte par le VIH chez les prostitués masculins insistent toutes sur les facteurs associés de précarité et l'importance de l'établissement ou du maintien du lien social. Les populations mal connues de travestis et de transsexuels devraient être étudiées et mieux aidées si besoin.

2 - Propositions

La prévention des problèmes sociaux, et plus encore leur détection sont indispensables à une prise en charge de qualité. Ceci nécessite une collaboration efficace entre médecins et travailleurs sociaux dans le strict respect du secret professionnel.

Nous proposons ce qui suit :

2.1 - Le renforcement de la prévention de proximité sur les lieux de vie des personnes les plus précaires. Il faut mieux utiliser les dispositifs existants : centres d'hébergement et de réadaptation sociale (CHRS), associations humanitaires orientées vers les plus démunis, associations culturelles communautaires, systèmes sociaux des collectivités, notamment communales.

2.2 - La diversification des offres ciblées de soins. Il serait souhaitable d'ouvrir des possibilités de médiation et d'interprétariat. Des horaires aménagés, des consultations gratuites (en attendant l'acquisition de droits), des consultations sans rendez-vous sont aisées à organiser.

2.3 - Une meilleure utilisation des droits sociaux, ce qui dépend de la simplification des démarches administratives et du raccourcissement des délais administratifs en cohérence avec l'urgence éventuelle et la durée de la maladie. La procédure d'accès aux soins doit précéder la régularisation de la situation. La notion même "d'avance sur prestation", implicite dans certaines lois de nature sociale, devrait être mieux respectée.

2.4 - Un meilleur accès à l'allocation adulte handicapé. Celle-ci est toujours refusée aux étrangers qui ne sont ni ressortissants de l'espace économique européen, ni couverts par une convention bilatérale. Le Conseil Constitutionnel (1990), avait clairement posé le caractère inconstitutionnel de cette exclusion, mais le code de la sécurité sociale n'a pas été modifié en conséquence. En attendant cette modification, cette allocation devrait en tout état de cause être versée à ceux qui y ont droit, comme l'a reconnu la Cour de Cassation (1991), sur la base des conventions passées par la communauté européenne avec la Turquie et les trois pays du Maghreb.

2.5 - Un grand souci d'équité dans la distribution des soins, avec un accès égal pour tous aux nouveaux examens et aux nouveaux traitements.

2.6 - Une particulière attention aux problèmes du logement. En effet, un logement convenable facilite l'accès aux soins. Encore faut-il pouvoir obtenir dans un délai raisonnable un logement dont le loyer soit adapté aux ressources, pouvoir le garder lorsque la précarisation s'accroît et éviter la séparation des familles. Les CHRS participent à l'accueil et à l'hébergement des plus démunis : il faut encourager leur action et les renforcer.

PRISE EN CHARGE DES PERSONNES ATTEINTES PAR LE VIH DE NATIONALITE ETRANGERE ET EN SITUATION D'IRREGULARITE DE SEJOUR

De façon générale, toute personne malade doit se voir assurer un plein accès aux soins et la possibilité de vivre dignement, qu'elle soit française ou étrangère, en situation régulière de séjour ou non. Il faut cependant souligner la spécificité de la pathologie due au VIH : maladie transmissible, c'est aussi dans l'intérêt de la collectivité qu'elle requiert une attention particulière ; d'ailleurs à l'exercice des soins s'associent des actions de prévention.

Le Conseil National du Sida avait proposé, dès 1993, de surseoir à l'éloignement d'une personne atteinte si les conditions de prise en charge n'étaient pas assurées dans le pays de renvoi. Attentif aux difficultés encore rencontrées par des personnes de nationalité étrangère en situation d'irrégularité de séjour et atteintes par le VIH, le Conseil National du Sida a présenté aux pouvoirs publics, en janvier 1996, un rapport et des recommandations. Celles-ci figurent en annexe 3.

PRISE EN CHARGE DES TOXICOMANES

Les usagers de drogue par voie intraveineuse ont été particulièrement touchés par l'infection par le VIH. Le Réseau National de Santé Publique estime cette population à 100 000 personnes et considère que l'incidence de l'infection par le VIH y est 645 fois plus élevée que dans la population générale. Au 31 décembre 1995, 23,6% des cas cumulés de SIDA déclarés, soit 9392 personnes, concernaient des toxicomanes. Les régions les plus touchées sont celles du sud de la France et l'Ile-de-France. Dans les années antérieures plusieurs évolutions importantes doivent être soulignées :

- La progression de l'incidence du SIDA chez les toxicomanes diminue : + 26% entre 1993 et 1996 contre + 211% entre 1987 et 1990. Plusieurs études en milieu de soins, et en milieu pénitentiaire, montrent une diminution de la séro-prévalence, ce qui suggère que les nouvelles contaminations seraient moins fréquentes chez les toxicomanes. Cette diminution illustre la capacité des toxicomanes à modifier leur comportement et à s'occuper de leur santé ;
- Le monde médical, sous l'influence du SIDA, a beaucoup modifié les représentations qu'il se faisait des toxicomanes. Ces modifications ont amélioré l'accès aux soins. Le système hospitalier a trouvé une place importante dans le parcours sanitaire de ces personnes ;
- Le système de soins français a été profondément modifié et le développement des traitements de substitution, sortis de leur statut expérimental et devenus une modalité de traitement officielle et légale;
- De nombreuses pratiques de collaboration en réseaux se sont instaurées entre le milieu médical, hospitalier et extra-hospitalier, celui des intervenants en toxicomanie et des associations. L'intervention des pharmaciens dans la délivrance des produits de substitution, dans l'accessibilité aux seringues (comme en témoigne le succès du Stéribox : 2 millions d'unités vendues en 1995) et dans la délivrance des messages de prévention se développe. L'implication de ces professionnels doit être soutenue et encouragée ;
- La politique de réduction des risques s'est intensifiée, s'agissant en particulier de l'accès aux seringues. Le décret du 7 mars 1995 autorise les associations menant des programmes de prévention du sida à distribuer gratuitement des seringues aux usagers de drogues et donnent ainsi un fondement juridique aux nombreuses initiatives prises, depuis 1989, par le milieu associatif (une cinquantaine de programmes d'échanges de seringues et autant de distributeurs automatiques sont en fonction début 1996) ;

Les actions à entreprendre ou à développer doivent avoir pour objectifs principaux : l'amélioration de la prise en charge à l'hôpital des toxicomanes infectés par le VIH ; le renforcement du dispositif spécialisé et l'articulation avec la médecine de ville ; le développement de la politique de substitution ; la poursuite et l'accentuation de la politique de prévention et de réduction des risques ; l'examen des dispositions légales réglementaires et administratives concernant la toxicomanie.

AMELIORATION DE LA PRISE EN CHARGE A L'HOPITAL DES TOXICOMANES INFECTES PAR LE VIH

Afin d'améliorer l'accueil des toxicomanes infectés par le VIH et leur permettre le même accès aux soins que les autres patients, des initiatives ont été développées dans les services les plus concernés par le SIDA, souvent en partenariat avec les centres spécialisés de soins aux toxicomanes et les professionnels de ville. Formation des équipes, collaboration, développement des activités de sevrage et/ou de substitution ont permis à certaines équipes hospitalières de prendre en charge l'infection par le VIH des patients toxicomanes et d'apporter des réponses aux demandes de soins centrées sur la pharmacodépendance.

Malgré ces actions, encore peu nombreuses, et le soutien qu'elles ont reçu de la part des tutelles administratives, des difficultés persistent qui retentissent sur la qualité du soin de l'infection par le VIH : rejets ou attitudes négatives de certains services ou soignants, méconnaissance ou non prise en compte de la dépendance en cas d'hospitalisation, rigidité inadaptée des horaires de consultation, cloisonnements institutionnels. Le déficit en formation initiale et permanente, médicale et paramédicale, ainsi que la pauvreté de l'évaluation et de la recherche dans le champ du soin aux toxicomanes, ont des conséquences négatives sur les qualités de prise en charge.

1 - Conduites pratiques recommandées pour améliorer la prise en charge hospitalière des toxicomanes :

1.1 - Prendre en compte rapidement la dépendance, lors de toute hospitalisation de patients pharmaco-dépendants. Les symptômes de manque à l'héroïne débutent 3 à 6 heures après la dernière prise ; c'est donc très rapidement qu'un patient toxicomane hospitalisé va redouter puis devoir supporter ses symptômes. Il est donc essentiel d'anticiper cette souffrance afin de la réduire le plus possible et autoriser ainsi des soins dans de bonnes conditions. Les questions de la dépendance, des produits consommés, du manque, des arrêts antérieurs, des circonstances de ces arrêts, des symptômes les plus redoutés, doivent être abordées dès que l'hospitalisation est envisagée,

1.2 - Eviter de standardiser les prescriptions. Un traitement médicamenteux doit être proposé, expliqué et débuté rapidement. Le choix entre les différentes modalités thérapeutiques dépend des antécédents du patient (hospitalisations antérieures, sevrages, substitution en cours,...), de ce qu'il exprime quant à son désir de sevrage ou de

substitution, de la ou des pathologies associées, des habitudes de l'équipe soignante. Il ne suffit pas d'avoir un schéma type (qu'il s'agisse du sevrage - voir protocole en annexe 4 - de la substitution ou de "donner ce que le patient demande"), mais il faut s'adapter à chaque cas et intégrer la prescription dans une démarche soignante avec écoute des souffrances liées à la toxicomanie et explications au patient et à l'équipe soignante des choix thérapeutiques et des difficultés possibles. Cet entretien initial est fondamental.

1.3 - Proposer un projet médical et médico-social. Au delà des premiers jours, qu'il y ait eu sevrage ou substitution, la question va se poser du sens de cette rupture dans le parcours de la personne toxicomane. Proposer une rencontre à l'hôpital avec un psychologue ou un psychiatre de l'équipe de psychiatrie de liaison quand elle existe, d'une structure spécialisée ou un contact avec un centre déjà consulté auparavant peut permettre, dans certains cas, d'inscrire cet événement dans un parcours de soins.

Les recommandations proposées concernent la prise en charge des toxicomanes qu'ils soient ou non infectés par le VIH. Il convient, en effet, que l'hôpital évolue vers un accueil de tous les toxicomanes et de sortir de la confusion sida-toxicomanie laquelle, compte tenu des budgets et de l'organisation des soins dans le domaine de la pathologie VIH, risque de limiter l'adaptation des soins à certaines catégories de patients.

2 - Mesures proposées pour soutenir ces démarches

2.1 - Renforcer, soutenir, financer les démarches existantes ou nouvelles oeuvrant pour un meilleur accès des toxicomanes à l'hôpital ;

2.2- Renforcer, soutenir, financer les démarches existantes ou nouvelles dans les domaines de l'évaluation, de l'enseignement et de la recherche. Un effort important doit être mené en matière de formation. L'enseignement sur les toxicomanies et les modalités de prise en charge doit être développé dans le cursus universitaire des étudiants en médecine. La formation continue des personnels hospitaliers et des médecins libéraux doit, également, être accentuée, afin que l'ensemble des professionnels puisse aborder les problèmes de toxicomanie sans craintes et que les prestations offertes répondent mieux aux besoins des usagers de drogues ;

2.3 - Obtenir des établissements de moyen-séjour ou de convalescence médicale qu'ils poursuivent un traitement de substitution équilibré. Il est pour cela indispensable d'obtenir un soutien des tutelles pour que ces établissements de soins acceptent des toxicomanes ; de développer la formation du personnel de ces établissements ; de veiller à l'instauration d'un contact direct entre le médecin référent prescripteur du patient et son confrère de l'établissement d'accueil.

RENFORCEMENT DU DISPOSITIF SPECIALISE ET ARTICULATION AVEC LA MEDECINE DE VILLE

Les centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) sont des établissements de gestion associative ou hospitalière. Ils sont parfois directement géré par l'Etat. Ils ont pour mission d'assurer des prises en charge médico-psychologiques et/ou socio-éducatives. Les services qu'ils offrent, conformément à la loi de 1970, sont gratuits et anonymes, ce qui est l'une des garanties de leur accessibilité aux populations les plus défavorisées.

Au nombre d'environ 250 dans l'ensemble du pays, ils ont des objectifs et surtout des modalités d'intervention divers, qu'il s'agisse de centres d'accueil, de centres d'hébergement collectif de postcure ou de transition, de service d'appartements thérapeutiques, de structures intra-hospitalières, de familles d'accueil, d'unités de délivrance de produits de substitution, d'ateliers d'insertion, d'équipes mobiles, d'antennes spécialisées en prison ... Les centres spécialisés et de soins aux toxicomanes, qui accueillent près de 35 000 patients toxicomanes par an ont acquis un savoir-faire et des capacités spécifiques de prise en charge globale qui leur donne vocation à constituer un pôle de référence.

Des efforts ont été réalisés dans le cadre du plan triennal 1993-1996 pour renforcer le dispositif de soins spécialisés : recrutement en personnel pour les équipes méthadone, doublement et diversification des places d'hébergement... Cependant les centres spécialisés et de soins aux toxicomanes connaissent de graves difficultés en raison de plusieurs facteurs qui hypothèquent leurs capacités d'intervention. Les dotations budgétaires sont actuellement insuffisantes pour faire face à l'extension de leur champ d'intervention et à l'accroissement des demandes d'aide dont ils font l'objet. Outre de fortes disparités régionales, cela conduit à des décalages croissants entre besoins et moyens. C'est particulièrement le cas en matière d'hébergement thérapeutique, en matière de délivrance de méthadone, mais c'est aussi le cas dans le domaine de l'accueil, du rapprochement avec les populations les plus désocialisées (travail de rue) et des collaborations avec les établissements hospitaliers, les médecins généralistes et les pharmaciens. Les budgets des centres sont menacés par des déficits croissants qui ne pourraient qu'aboutir à des réductions d'effectifs et d'activités dans un domaine qui est au coeur de la lutte contre l'exclusion. Afin de renforcer le dispositif spécialisé nécessaire à une bonne articulation avec la médecine de ville, les recommandations suivantes sont proposées :

1 - Accentuer les créations de places en hébergement thérapeutique. Avec environ 1 000 places d'hébergement thérapeutiques sous toutes formes (centres de postcure, hébergement transitoire, appartements thérapeutiques ...), seuls environ 3 000 personnes par an peuvent accueillies et hébergées pour 4 à 5 fois plus de demandes. Les ouvertures amorcées durant ces dernières années devraient être accentuées sur tous les modes d'hébergement : de l'urgence pour les situations de crise au suivi à plus long

terme dans les centres thérapeutiques communautaires.

2 - Augmenter le nombre de places "méthadone" et renforcer les équipes afin d'assurer un véritable suivi psychosocial. Les unités de délivrance de méthadone jouent un rôle d'initialisation des traitements qui ne peuvent être actuellement relayés en médecine de ville, compte tenu de l'impossibilité d'effectuer de tels relais de façon précipitée. En raison du nombre de toxicomanes qui souhaitent intégrer un programme méthadone, il existe actuellement un blocage des nouvelles admissions. Il y a donc lieu d'augmenter les capacités d'admission au sein des unités, voire de créer de nouvelles unités. Certains départements ne disposent d'aucune unité. Chaque département devrait disposer d'un centre prescripteur.

Par ailleurs, l'efficacité des traitements de substitution repose sur la qualité des soins et des aides qui les accompagnent, sur des durées qui sont rarement courtes. Si l'on veut éviter de tomber dans une pure distribution passive de produits, très vite susceptibles d'être détournés de leur usage thérapeutique, il convient que le recrutement du personnel des unités soit adapté aux besoins et à une prise en charge psychosociale de qualité. C'est pourquoi aussi, les structures créées ne doivent pas se limiter à la seule pratique de la substitution mais apporter les différents services d'aide allant du suivi psychosocial au sevrage (voir annexe 4)

3 - Poursuivre le développement des réseaux ville-hôpital toxicomanie. Ces réseaux s'appuient sur trois pôles essentiels et complémentaires : les centres spécialisés, l'hôpital et les médecins de ville qui se coordonnent entre eux et avec les autres acteurs sanitaires et sociaux concernés : pharmaciens et services sociaux par exemple. Ces réseaux sont à favoriser et à développer. Les récentes possibilités de prescription en ville de produits de substitution ont accentué l'implication des généralistes et des pharmaciens. L'hôpital a une fonction d'appui essentielle dans la prise en charge des toxicomanes, qu'il s'agisse de sevrage, de soins primaires, ou de multi-pathologies. Cette évolution doit conduire à des collaborations plus étroites avec les institutions spécialisées et la médecine de ville. Cette collaboration devrait prendre des formes structurelles d'échanges de savoir-faire, mais aussi d'intégration d'intervenants en toxicomanie au sein d'équipes de liaison intra-hospitalières, voire d'activités communes (consultations, mises en place de sevrage ou de traitements de substitution, suivi psychologique ...) au sein de l'hôpital. Il est regrettable que le cadre juridique limite ces possibilités. Des conventions entre CSST, établissements hospitaliers, associations de généralistes sont un moyen de développer des prises en charge réellement coordonnées et de consolider des coopérations actives et permanentes. Enfin, la formation des médecins libéraux à la prise en charge des toxicomanes devraient être intensifiée afin d'aboutir à une généralisation des prises en charge en pratique de ville.

DEVELOPPEMENT DE LA POLITIQUE DE SUBSTITUTION

La prescription de produits de substitution a été présentée à la fois comme un moyen de lutter efficacement contre la contamination des toxicomanes par le VIH, dans l'optique de réduire les risques de contamination et de favoriser l'accès aux soins des sujets déjà contaminés. Quel que soit le produit utilisé et les objectifs des traitements de substitution (réduction des risques, accès aux soins, traitement de la toxicomanie, réduction de la délinquance), l'ensemble des études internationales confirme qu'ils ne sont efficaces qu'associés à une prise en charge médico-psycho-sociale.

Méthadone

Si le chlorhydrate de méthadone, sous forme de sirop est prescrit expérimentalement en France depuis plus de 20 ans, ce n'est qu'en 1993 que son utilisation s'est réellement développée. Début 1996, environ 2 500 patients sont traités par la méthadone. Seuls les centres spécialisés dans le traitement des toxicomanes sont habilités à initier le traitement. Une fois stabilisé, le patient peut bénéficier d'un relais par un médecin et un pharmacien de ville. La prescription se fait sur un carnet à souche pour une durée ne pouvant excéder 7 jours. La posologie maximum recommandée est de 100 mg par jour. Les résultats sont encourageants en terme d'accès aux soins et de limitation des conduites à risque (partage de seringue, relation sexuelle non protégée) au prix d'une prise en charge rigoureuse et de longue durée.

Subutex®

Le Subutex® est une buprénorphine haut dosage (de 2 à 40 fois la teneur en buprénorphine du Temgésic® qui dispose d'une AMM spécifique pour la substitution aux opiacés. Il peut être prescrit par tout médecin, avec une ordonnance extraite d'un carnet à souche, pour une durée maximale de 28 jours non renouvelable, sous forme de comprimés sublinguaux. Il est recommandé de fractionner les prescriptions et la délivrance, au moins au début du traitement. Comme tout traitement de substitution, il n'est efficace qu'associé à un suivi médico-psycho-social rigoureux. La buprénorphine, même consommée à doses supérieures aux posologies maximales recommandées (16 mg/jour) n'est pas susceptible d'entraîner des surdoses. En revanche le caractère fortement hydrosoluble du Subutex® favorise son détournement de la forme orale à la forme injectable. La disponibilité du Subutex® est trop récente (février 1996) pour qu'on soit en mesure d'évaluer son impact sur la contamination par le VIH des toxicomanes et leur accès aux soins.

Sulfates de morphine (Moscontin® et Skénan®)

Bien que ne disposant pas d'AMM pour la substitution, les sulfates de morphine ont été utilisés dans cette indication de façon croissante depuis plusieurs années. Dans une note d'information du 14 décembre 1995, la direction générale de la santé demande aux

médecins prescripteurs de mettre fin à cette pratique à partir du 30 juin 1996, en remplaçant le sulfate de morphine par la buprénorphine ou la méthadone. Dans cette dernière hypothèse, il est nécessaire que le patient soit pris en charge dans un centre spécialisé. Les raisons qui président à cette décision sont de deux ordres. Il est d'abord peu probable qu'un dossier d'AMM soit rapidement instruit pour le sulfate de morphine dans la mesure où aucune étude scientifique n'existe pour ce produit dans l'indication de substitution. D'autre part le sulfate de morphine, contrairement à la buprénorphine, est susceptible d'entraîner des dépressions respiratoires mortelles, d'autant que de nombreux toxicomanes s'injectent ce produit, pourtant présenté sous forme de comprimés. En dépit de ces réserves, le sulfate de morphine reste un médicament utile aux yeux de nombreux praticiens. Il serait donc logique que des études soient entreprises sur cette molécule afin de confirmer ou d'invalidier l'hypothèse d'une AMM comme médicament de substitution.

La politique de substitution doit être développée autant que possible sous la forme d'un partenariat entre services spécialisés, médecins et pharmaciens de ville. Les traitements de substitution doivent être associés à une prise en charge psychosociale. Il convient d'envisager dans ce but le renforcement du dispositif spécialisé et une bonne articulation avec la médecine de ville (voir ci-dessus). La formation des médecins de ville à ces nouvelles pratiques est indispensable.

POURSUITE ET ACCENTUATION DE LA POLITIQUE DE PREVENTION ET DE REDUCTION DES RISQUES

La stratégie de prévention de l'infection par le VIH auprès des usagers de drogue utilisant la voie intraveineuse repose sur plusieurs axes :

- meilleur accès aux soins ;
- la vente libre des seringues au travers des 23 000 officines pharmaceutiques du territoire ;
- programmes d'échanges de seringues à partir d'unités mobiles (bus ou équipes de rues) ou de lieux fixes : associations, pharmacies, hôpitaux, CSST, boutiques... ;
- distributeurs automatiques ou échangeurs-distributeurs de trousse de prévention ;
- re-création de liens pour les usagers de drogues les plus démunis, par l'intermédiaire des centres spécialisés de soins aux toxicomanes ; - des "boutiques" dont les objectifs sont d'être un lieu refuge, d'offrir des soins infirmiers de première urgence, de proposer si besoin une orientation vers le dispositif sanitaire et social ; - des équipes de rue qui vont à la rencontre des plus marginalisés ;
- information sur les comportements à risque : partage des seringues, relations sexuelles non protégées...

La montée en charge de ce dispositif se réalise grâce à une mobilisation des professionnels de la santé, des intervenants en toxicomanie, des associations de lutte contre le SIDA et la toxicomanie et depuis quelques années également avec les associations d'auto-support regroupant usagers et ex-usagers de drogues. Afin de

renforcer et développer le dispositif de prévention, les recommandations suivantes sont proposées :

1 - Ne pas relâcher les mesures de prévention, même si l'évolution à la baisse des nouvelles contaminations par toxicomanie se confirmait ;

2 - Augmenter et diversifier les possibilités d'accès des toxicomanes aux seringues. Afin de favoriser les ventes de trousse de prévention en pharmacie, il convient que le pharmacien dispose d'une marge correcte et que le prix soit accessible aux toxicomanes. Un des moyens pour diminuer le prix de vente des seringues et de divers autres matériels de prévention serait d'étendre le principe d'une prise en charge financière par l'Etat comme c'est le cas avec la trousse de prévention Stéribox. L'installation de distributeurs de seringues ou échangeurs-distributeurs doit être développée et venir en complément d'autres actions de proximité ;

3 - Poursuivre les campagnes d'information sur les risques liés au partage de seringue et *au matériel d'injection annexe*. Bien que des études convergentes menées depuis la libéralisation de la vente de la seringue aient montré des changements de comportements avec une baisse notable du partage de matériel d'injection, ces pratiques sont encore trop fréquentes. Il y a lieu de penser que la très forte prévalence de l'hépatite C observée chez les usagers de drogues intraveineuses, de l'ordre de 70% est liée au partage du matériel annexe (cuillère, eau, filtre, citron) ;

4 - Intensifier l'information sur les risques liés à des rapports sexuels non protégés. Selon une récente étude d'Apothicom, seuls 46 % des toxicomanes avaient utilisé un préservatif au cours de leur dernier rapport sexuel. Les risques de transmission du VIH par voie sexuelle sont donc bien réels dans une population où la prévalence de cette infection est particulièrement forte ;

5 - Impliquer encore plus les pharmaciens dans la politique de prévention et de prise en charge des toxicomanes. Leur intégration dans les réseaux devrait être plus importante et des programmes de formation spécifique leur être destinés ;

6 - Intensifier les actions de prévention et de soins chez les dentistes afin de prévenir et soigner les pathologies dentaires habituelles chez les toxicomanes ;

7 - Cibler les campagnes de prévention sur les jeunes usagers de drogue. Il apparaît, en effet, que les toxicomanes qui participent aux programmes de prévention se situent dans la tranche d'âge 25 - 35 ans. En d'autres termes, la situation des plus jeunes consommateurs de drogue, qui peut être à haut risque, est difficile à appréhender.

EXAMEN DES DISPOSITIONS LEGALES REGLEMENTAIRES ET ADMINISTRATIVES CONCERNANT LA TOXICOMANIE

Les difficultés du rapport entre les toxicomanes et le système sanitaire sont en partie liées à leur statut social d'exception. Ce statut est marqué par la pénalisation de l'usage de drogue et par l'injonction thérapeutique qui est proposée comme alternative médico-administrative à la trajectoire délinquante. Le traitement sanitaire et social a été confié à l'Etat. C'est ainsi que s'est développé un champ spécifique de prise en charge des toxicomanes par les intervenants en toxicomanie. Deux mesures importantes ont été prises en vue de faciliter l'accès au dispositif spécialisé : anonymat du toxicomane et gratuité de la prise en charge. Le secteur sanitaire libéral ou hospitalier s'était le plus souvent abstenu de prendre en charge les toxicomanes. L'épidémie d'infection par le VIH a bouleversé ces données, en installant les toxicomanes dans la chronicité et dans la légitimité de "toxicomane vraiment malade". A ces transformations se sont ajoutés des transferts financiers puisque la substitution est remboursée par l'assurance maladie comme tout traitement tandis que l'hospitalisation des toxicomanes, pour peu qu'ils ne soient pas en cure de sevrage mais malades, est imputée au budget hospitalier. Par contre si le toxicomane reste dans le champ spécialisé, les frais sont pris en charge par l'Etat

Il apparaît aujourd'hui opportun de réexaminer deux points :

1 - Le mode de financement par l'Etat des institutions et des prises en charge spécialisées des toxicomanes qui leur donne un caractère à la fois exceptionnel et fragile. Tout en maintenant un dispositif spécialisé, ainsi que des garanties de gratuité des soins et de préservation de l'anonymat, un éventuel réaménagement devrait permettre une réintégration des soins aux toxicomanes et des institutions qui s'en occupent dans le fonctionnement habituel du secteur médico-social français financé sur des crédits de l'assurance maladie.

2 - La loi du 31 décembre 1970, fondée sur la pénalisation de l'usage des drogues et sur un statut de l'usager-délinquant, qui s'avère aujourd'hui inadaptée au développement de la prévention primaire, secondaire et tertiaire. Un autre système légal, sans abandonner la lutte contre le trafic, pourrait permettre de faciliter l'éducation préventive, l'accès aux soins et l'insertion sociale, et sortir les toxicomanes d'un droit d'exception générateur d'exclusion.

Bibliographie

Evolution de l'épidémie VIH en France dans la population hétérosexuelle. Rapport du réseau national de Santé Publique remis au Ministre délégué à la Santé - Décembre 1994

Résultats des enquêtes semestrielles auprès des centres de soins spécialisés pour toxicomanes avec hébergement. Centre européen pour la surveillance épidémiologique du sida.

L'infection à VIH dans les établissements pénitentiaires. Analyse de l'enquête un jour donné, tendance 1988 - 1994. F. Bourdillon, C. Parpillon, M.C. Bonnevie, Rousseau E. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n° 26 - 27 juin 1995.

Rapport démoscopie 1992 et rapports d'activités des centres spécialisés de soins aux toxicomanes. Rapport démoscopie 1992 et rapports d'activités des centres spécialisés et de soins aux toxicomanes

Pratiques de protection des usagers de drogues et exposition au risque de transmission du VIH. F. Lert et coll. INSERM uU88 et Apothicom. BEH n° 50 - 11 décembre 1995.

La transmission du VIH chez les toxicomanes - Pratiques attitudes et représentations : situation et tendances. Mars 1992. IREP.

9

PERSONNES ATTEINTES D 'INFECTION PAR LE VIH EN MILIEU PENITENTIAIRE

La proportion de détenus connus comme atteints par le VIH est importante. D'après les résultats de l'enquête un jour donné de juin 1995, elle représente 2,3% des 57 000 détenus incarcérés à cette période. Bien que ce pourcentage soit en diminution depuis plusieurs années (5,8% en 1990 ; 3,2% en 1993), ce taux est plus de 10 fois supérieur à celui observé dans la population générale et le nombre de malades au stade SIDA est en augmentation, ce qui alourdit d'autant les prises en charge en milieu pénitentiaire. Plusieurs évolutions importantes au cours des dernières années doivent être soulignées :

- Le service public hospitalier assure, désormais, depuis la loi n°94-43 du 18 janvier 1994, la prise en charge sanitaire des détenus en milieu pénitentiaire, à l'exception des établissements pénitentiaires du programme 13 000. L'organisation des soins instaurée par cette réforme repose sur un changement d'acteurs et un renforcement de moyens et correspond à une conception nouvelle de la promotion de la santé des détenus et de la relation soignant - soigné en milieu pénitentiaire. Ainsi, l'administration des médicaments et la tenue du dossier médical relèvent de la responsabilité exclusive de l'établissement de santé.

- Parallèlement, les CISIH, pôles hospitaliers de compétences, d'information et de soins, ont vu leur mission en milieu pénitentiaire renforcée, afin d'offrir une prise en charge spécialisée de qualité. Des moyens ont été accordés en vacations médicales et pour le recrutement d'assistantes sociales afin d'organiser la poursuite des soins et une meilleure insertion sociale après l'incarcération.

- Des consultations de dépistage devant bénéficier à l'ensemble des personnes détenues (unité de consultation et de soins ambulatoires et consultations de dépistage anonyme et gratuit) ont été organisées.

Les actions à entreprendre ou à développer doivent avoir trois objectifs principaux : offrir une prise en charge médico-sociale des détenus atteints par le VIH, pendant et après leur incarcération ; proposer des tests de dépistage ; délivrer des messages de prévention et mettre à disposition des moyens de prévention.

OFFRIR UNE PRISE EN CHARGE MEDICO-SOCIALE DES DETENUS ATTEINTS PAR LE VIH, PENDANT ET APRES LEUR INCARCERATION.

Les conditions de vie et de prise en charge des détenus atteints par le VIH se sont beaucoup améliorées ces dernières années en raison de l'intervention des CISIH au sein des établissements pénitentiaires et de la réforme de l'organisation des soins en prison. Il n'en reste pas moins que la prise en charge de malades détenus est restée, dans certains établissements, trop largement déficiente. C'est pourquoi, il apparaît nécessaire de rappeler les principes qui régissent la prise en charge des détenus atteints par le VIH et de proposer les recommandations suivantes :

1 - Chaque détenu doit bénéficier lors de son incarcération d'une visite médicale systématique d'entrée. Elle doit être l'occasion d'informer l'ensemble des nouveaux détenus des possibilités d'obtenir une consultation de dépistage de l'infection par le VIH au sein même de la prison et de proposer au détenu séropositif une prise en charge précoce ;

2 - Les modalités et le rythme de suivi doivent être les mêmes qu'en milieu libre. Dès la connaissance d'une séropositivité ou dès sa découverte, un bilan et un suivi doivent être mis en oeuvre le plus précocement possible en tenant compte des examens déjà réalisés et de la durée de l'incarcération. Le détenu doit être informé de l'intérêt et de la justification de la surveillance ;

3 - Tout détenu séropositif doit pouvoir bénéficier d'un suivi médical spécialisé durant son incarcération. L'intervention des CISIH dans les établissements pénitentiaires, y compris ceux du programme 13 000, devra être favorisée en tenant compte des spécificités du milieu carcéral. Le suivi est assuré par l'unité de consultation et de soins ambulatoires ou le service médical de l'établissement -13 000-, en lien et en complémentarité avec les CISIH. Pour les établissements pénitentiaires où le CISIH n'intervient pas, les patients détenus doivent être adressés en consultations spécialisées auprès d'un établissement public de santé assurant cette prestation. Dans certaines situations, il peut être nécessaire de favoriser l'orientation vers un établissement pénitentiaire plus adapté à la situation médicale de la personne détenue ;

4 - Tout détenu séropositif doit pouvoir obtenir les médicaments nécessaires à son état de santé, en particulier ceux disposant d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Il en est de même pour les examens complémentaires comme la mesure de l'ARN VIH plasmatique ;

5 - L'accès des détenus aux consultations médicales en milieu pénitentiaire et, si nécessaire, en milieu hospitalier, doit être facilité. Les demandes de consultations doivent être adressées confidentiellement sous pli cacheté au médecin intervenant en milieu pénitentiaire qui en assure la responsabilité et la gestion. La préservation du secret médical doit, en effet, être assurée en toutes circonstances. Cette règle absolue ne doit pas faire obstacle à l'étroite collaboration avec le personnel pénitentiaire dont le

rôle dans la transmission de l'information reste fondamental.

Dans la mesure du possible les consultations spécialisées doivent être réalisées en milieu pénitentiaire afin de limiter le nombre des extractions. En cas de besoin, elles seront assurées par l'établissement de santé. Une attention particulière doit être portée à ce que les contraintes liées à l'extraction n'imposent pas des délais dont la longueur serait incompatible avec l'état de santé des détenus.

D'une manière générale, il convient de gérer à la fois les principes de confidentialité médicale et de sécurité. Sauf impératif majeur de sécurité, les consultations doivent se dérouler hors la présence du personnel pénitentiaire et sans que les détenus soient soumis à des entraves (menottes aux mains, chaînes aux pieds). Quand certaines conditions juridiques sont réunies, le recours à une autorisation de sortie ou à un placement à l'extérieur pour traitement médical doit être développé ;

6 - Les moyens financiers nécessaires à la prise en charge des personnes détenues atteintes par le VIH doivent être attribués aux hôpitaux ayant passé convention avec l'établissement pénitentiaire. Ces moyens doivent permettre la prise en charge de l'ensemble des médicaments nécessaires, y compris ceux prescrits en association, des nouveaux tests biologiques indispensables au suivi des patients, ainsi que le recrutement de personnels médicaux et non médicaux. Enfin, il convient que les hôpitaux disposent de chambres dites renforcées ;

7 - Une réponse globale doit être apportée aux besoins sanitaires des toxicomanes incarcérés. Il faut rappeler que l'emprisonnement ne saurait, en aucune manière, être considéré comme un mode de traitement de la toxicomanie et que la situation de sevrage qui coïncide avec l'incarcération ne constitue pas, en elle-même, une mesure thérapeutique. Par contre, les équipes médicales somatiques et psychiatriques hospitalières intervenant en milieu pénitentiaire doivent conjuguer leurs efforts afin de répondre aux besoins sanitaires des toxicomanes : accompagnement médical du sevrage, poursuite d'un traitement de substitution par la Méthadone ou le Subutex, voire prescription de substitution par le Subutex, prise en charge des troubles psychopathologiques qui sous-tendent la conduite addictive. Ces actions doivent être développées en étroite collaboration avec les centres spécialisés de soins aux toxicomanes, qu'il s'agisse des centres extérieurs ou des antennes toxicomanies implantées dans certains établissements pénitentiaires. Les services socio-éducatifs de l'établissement pénitentiaire doivent également être associés à cette prise en charge. Une attention toute particulière doit être portée à la sortie afin que les indispensables relais sanitaires et sociaux puissent être effectivement assurés. D'une manière générale, devant la multiplicité des intervenants sanitaires et sociaux en milieu pénitentiaire, il convient de mieux coordonner leurs activités.

8 - *Préparation à la sortie.* Si la prise en charge des personnes atteintes par le VIH s'est nettement améliorée sur le plan médical, avec un accès aux soins, aux traitements et aux techniques diagnostiques, il n'en est pas de même de la sortie des

détenus. La prise en charge médicale des détenus au cours de leur incarcération n'a de réelle valeur que si elle s'inscrit dans la durée, c'est à dire au delà du séjour en prison. La soudaineté d'une libération non préparée va à l'encontre d'une prise en charge médicale satisfaisante. Il paraît donc important que la personne atteinte par le VIH puisse se voir offrir au cours de sa détention un projet médico-social de sortie.

Ce projet doit inclure et permettre:

8.1 - La prise en charge sociale nécessaire au suivi médical. L'articulation du service médical avec le service socio-éducatif, les associations de soutien aux personnes atteintes par le VIH et les services administratifs de l'administration pénitentiaire doit permettre l'élaboration d'un projet social ainsi que l'échange d'informations utiles relatives aux détenus notamment sur la date potentielle de sortie. Une attention particulière sera portée à l'ouverture des droits en matière de sécurité sociale et à l'hébergement.

8.2 - L'organisation d'une consultation médicale de sortie. Lorsque la date de sortie est connue, cette consultation, permet de remettre au détenu les adresses qui peuvent lui être utiles (services hospitaliers, centre de soins spécialisés aux toxicomanes, associations d'aide aux personnes atteintes par le VIH...) ainsi qu'une lettre à l'attention du médecin de son choix comportant des informations médicales sur son état de santé, les résultats des examens biologiques etc...

Si la libération est soudaine et n'a pas été programmée, l'administration pénitentiaire doit remettre à l'ex-détenu une enveloppe cachetée comprenant des adresses utiles au suivi médical ; les coordonnées du service médical de l'établissement pénitentiaire pour qu'il puisse obtenir les documents médicaux le concernant ; des documents rappelant les conseils de prévention en matière de toxicomanie et de sexualité.

L'implication des CISIH en relais apparait ici fondamentale puisque le patient suivi en prison peut consulter la même équipe soignante, s'il le désire, à sa sortie de prison.

8.3 - La poursuite des traitements nécessaires. A cet effet, il importe que soit remis au détenu libéré, sa dotation nominative en médicaments ainsi qu'une ordonnance afin d'éviter toute interruption de traitement.

8.4 - L'élaboration, avec l'accord du patient, d'un dossier médical pour les étrangers en situation irrégulière pouvant être expulsés du territoire, afin que la dimension médicale soit prise en compte dans la décision de reconduite à la frontière.

9 - Mise en liberté ou aménagement de peine. Si un médecin exerçant en milieu pénitentiaire estime que l'état de santé d'un de ses patients détenus devrait justifier d'une mise en liberté ou d'un aménagement de peine il lui appartient de saisir dans le

strict respect du secret médical, les autorités pénitentiaires et judiciaires compétentes afin qu'une expertise puisse être éventuellement ordonnée (un médecin ne peut être à la fois médecin traitant et médecin expert pour un même malade). Si pendant l'instruction du dossier, le pronostic vital est mis en jeu, il est de la mission de ces médecins de tenir le magistrat au courant des risques pesant sur la vie du patient et de l'éventualité d'un décès pendant la période d'incarcération en cours. Il revient aux autorités compétentes de juger de la pertinence du maintien sous écrou et de favoriser au maximum la libération anticipée des personnes dont l'état de santé est difficilement compatible voire incompatible avec la détention.

La mise en liberté d'un prévenu (affaire en cours d'instruction, ou en attente d'être jugée ou déjà jugée faisant l'objet d'une voie de recours) est possible en toute matière et à tout moment au cours de la détention provisoire. Elle est ordonnée soit par le juge d'instruction soit par la juridiction de jugement dès que celle-ci est saisie.

Pour les personnes condamnées (jugement définitif), un aménagement de peine (semi-liberté, libération conditionnelle, placement à l'extérieur, suspension ou fractionnement de peine) peut-être envisagé. Celui-ci est subordonné à des critères précis liés à des quantum de peine. Dans tous les cas, il convient de saisir le juge de l'application des peines qui appréciera les possibilités et le type de mesure à envisager.

Lorsque l'éventualité d'une mise en liberté relève d'une décision ministérielle (libération conditionnelle ministérielle), le bureau des alternatives à l'incarcération (GA2) de la direction de l'administration pénitentiaire est chargé du dossier. S'il s'agit d'une demande de grâce présidentielle, l'instruction du dossier relève de la direction des affaires criminelles et des grâces. Pour l'expertise, il conviendrait d'avoir recours à un collège de médecins spécialistes chargés de rassembler et de transmettre l'information aux autorités judiciaires compétentes sur l'état de santé du détenu, l'évolution possible, le risque vital et l'importance des soins requis. Ce collège aurait également pour rôle de rappeler l'importance de traiter le dossier en fonction de l'urgence nécessaire.

Par ailleurs, le chef d'établissement pénitentiaire reste l'interlocuteur privilégié pour guider le médecin dans ses démarches, que le patient soit prévenu ou condamné.

10 - Recueil d'information. Actuellement, il existe peu de données disponibles tant sur le plan épidémiologique que sur le plan de la charge en soins. Il conviendrait de développer en milieu pénitentiaire des études pour améliorer les connaissances afin de mieux déterminer les besoins nécessaires aux soins des patients. Pour les établissements hospitaliers qui disposent d'un CISIH, un recueil de données à l'aide du logiciel de données DMI 2 pourrait être envisagé.

PROPOSER DES TESTS DE DEPISTAGE

Le nombre de tests de dépistage du VIH réalisé en prison s'est accru fortement ces dernières années. Les trois quarts des établissements pénitentiaires disposent maintenant de consultations de dépistage anonyme et gratuit. Mais il persiste dans

certains établissements des pratiques qui ne respectent pas suffisamment les principes de l'anonymat et de la confidentialité. Les résultats des tests de dépistage, en particulier lorsqu'ils sont négatifs, ne sont pas remis systématiquement aux détenus. C'est pourquoi, il apparaît nécessaire de rappeler les principes suivants :

1 - Les pratiques de dépistage doivent respecter la réglementation en vigueur qui écarte toute pratique de dépistage obligatoire, de dépistage systématique ou de dépistage à l'insu du détenu. Toute prescription de dépistage doit s'effectuer avec le consentement de l'intéressé.

2 - Dans chaque établissement pénitentiaire les personnes détenues doivent avoir accès à un dépistage de l'infection par le VIH. La prescription du test de dépistage doit s'intégrer dans une démarche de prévention. Elle doit être l'occasion d'examiner avec le patient les éventuelles situations à risque, le résultat des tests antérieurs et de rappeler les modes de prévention individuels à adopter.

3 - Il n'y a aucune urgence à proposer un test le jour de l'incarcération. La visite médicale d'entrée doit être l'occasion de rappeler la possibilité d'obtenir une consultation de dépistage anonyme et gratuit ou une consultation médicale auprès de l'UCSA au cours desquelles un test peut être prescrit. En effet, le jour de l'incarcération n'apparaît pas comme le moment le plus opportun à la délivrance de messages d'information et prévention.

4 - La prescription du test et la remise des résultats doivent obéir aux règles habituelles de confidentialité et de secret médical. A cet effet il convient durant l'incarcération de ne pas remettre à l'intéressé de résultats écrits et de se limiter à une information orale . Par contre, il revient à l'UCSA de remettre au détenu libéré les résultats en sa possession sous pli fermé. Il en est de même pour les tests de dépistage des hépatites souvent prescrits en même temps.

MESSAGES ET MOYENS DE PREVENTION

La détention est l'occasion de délivrer des messages de prévention à l'égard d'une population peu informée, souvent marginalisée, très touchée par la toxicomanie et par l'infection par le VIH. Les actions de prévention, menées en milieu pénitentiaire sont encore trop peu nombreuses et doivent être considérablement développées. Plusieurs recommandations peuvent être proposées :

1 - Améliorer le contenu et la délivrance des messages axés sur les conduites à tenir en matière de toxicomanie et de sexualité. Les messages doivent être compréhensibles par tous y compris par les personnes analphabètes ou celles qui ne comprennent pas la langue française ; avoir le soutien des personnels sanitaires et pénitentiaires ; être éventuellement conçus par les détenus eux - mêmes, qui peuvent devenir ainsi acteurs de prévention et être susceptibles de démultiplier les messages.

Ces actions de prévention pourront s'effectuer en partenariat avec les associations de lutte contre le SIDA, apportant leur expérience, leurs intervenants et favorisant la poursuite de l'action après la sortie. L'intervention de ces associations a un rôle important dans le soutien aux personnes atteintes. Les financements nécessaires à la réalisation de ces actions peuvent être sollicités auprès des D.DA.S.S..

2 - Renforcer la formation des personnels exerçant en milieu pénitentiaire sur la prévention de l'infection par le VIH. En effet, devant l'importance de l'épidémie d'infection par le VIH en milieu pénitentiaire, les personnels de santé, les personnels socio-éducatifs et les personnels de surveillance doivent être formés afin de devenir des relais de prévention auprès des détenus et être informés des mesures à adopter pour eux-mêmes. Parallèlement, des actions visant à réduire les risques de transmission en milieu pénitentiaire doivent être développées.

3 - Mettre à disposition des préservatifs. En dépit de la privation d'intimité en détention, la sexualité est parfois une réalité. C'est pourquoi la mise à disposition de préservatifs et de lubrifiant est indispensable. Elle doit s'intégrer dans une démarche globale de prévention. Cette mise à disposition doit se faire le plus largement possible, dans le respect des individus et de leur choix.

Deux autres points méritent de faire l'objet d'une réflexion approfondie :

4 - Mise à disposition de produits antiseptiques. L'existence, même peu fréquente, d'usage de produits injectés par voie intraveineuse sous toute forme que ce soit (médicaments, produits toxiques ...) ne peut être niée en milieu pénitentiaire. C'est pourquoi, il apparaît logique d'envisager la mise à disposition des détenus de produits antiseptiques appropriés.

5 - Accessibilité aux seringues ? La mise à disposition de seringues n'est actuellement pas effectuée en détention dans la mesure où l'usage de stupéfiants reste un délit d'emprisonnement pouvant être sanctionné par une peine de prison. Par ailleurs la détention de seringues en prison est interdite par le code de procédure pénale. Dans certains pays (Suisse, Pays Bas, Canada), des programmes d'échanges de seringues ont été mis en place. L'examen de telles mesures devrait être envisagé en France.

AIDE PSYCHOLOGIQUE, SOINS PSYCHIATRIQUES ET VIH

Au début des années 80, l'émergence du SIDA a rappelé l'importance de l'unité psyché/soma et le caractère fondamental de la prise en charge globale, cohérente et continue des malades sur le plan somatique et psychologique. Dans la diversité de leurs pratiques et dans une optique de complémentarité, psychiatres, psychologues, psychanalystes et infirmiers(es) de secteur psychiatrique sont sollicités pour l'approche globale du patient infecté par le VIH. Les propositions qui suivent prennent en compte les besoins psychologiques et psychiatriques des patients, de leurs proches et des soignants, tant en intra qu'en extra-hospitalier afin de réduire les insuffisances du dispositif actuel. Elles s'inspirent du rapport "Psychiatrie et VIH" dont l'essentiel sera repris par une circulaire conjointe DGS/DH et qu'une mission d'appui est chargée de mettre en oeuvre. Il convient de distinguer d'une part, le besoin d'aide psychologique et d'autre part, le besoin de soins psychiatriques que le trouble mental soit antérieur, associé ou consécutif à l'infection par le VIH.

AIDE PSYCHOLOGIQUE

L'atteinte somatique grave provoque inéluctablement des réaménagements psychologiques qui nécessitent souvent l'aide d'un praticien compétent et en premier lieu d'un psychologue clinicien. La prise en charge psychologique doit s'établir avec souplesse, dans la continuité et la concertation avec l'équipe soignante.

1 - A l'hôpital général

Il existe une grande disparité de situations d'une région à l'autre, d'un hôpital à l'autre, et d'un patient à l'autre. La situation s'est globalement améliorée ces dernières années, particulièrement dans le cadre des hôpitaux de jour et l'admission en milieu hospitalier favorise le plus souvent un recours au psychologue pour les patients. L'accent doit être mis sur l'importance de l'aide psychologique pour soutenir la famille et les proches, souvent confrontés à l'isolement. De même, la réponse aux besoins du personnel soignant, toutes catégories professionnelles confondues, peut-être assurée par la mise à disposition d'un lieu d'écoute ou de groupes de parole animés par un psychologue, parfois extérieur au service. Si les psychologues des services médicaux assurent au

mieux les demandes qui leur sont adressées, les prestations offertes restent largement insuffisantes, peu structurées et les psychologues trop isolés. Cet isolement regrettable est aggravé par le caractère officieux de leurs actes et le fait que leur activité ne soit pas répertoriée contribue à une sous-évaluation de leur rôle. Les réponses offertes sont pour la plupart ponctuelles et la sortie de l'hôpital constitue malheureusement un facteur de rupture du suivi psychologique. Ces ruptures sont parfois brutalement ressenties et souvent vécues par le patient et par ses proches sur un mode d'abandon préjudiciable aux soins dans leur ensemble.

2 - Hors de l'hôpital général

Le relais et la prise en charge extra-hospitalière restent aléatoires, voire impossibles. Ceci nécessite une évolution des pratiques actuelles afin d'éviter les ruptures de suivi, en particulier lors de la sortie de l'hôpital et du retour à domicile. Actuellement, la rupture est de fait sauf si une consultation psychologique est organisée hors codification. En effet, la consultation, sous toutes ses formes (individuelle, de couple, de groupe, à domicile si la proximité le permet, etc...) n'est toujours pas répertoriée officiellement.

- En pratique libérale, la consultation psychologique est possible mais financièrement hors de portée pour la plupart des patients, faute de conventionnement. L'alternative que constitue la consultation psychiatrique supprimerait cet obstacle financier mais serait coûteuse pour la collectivité et souvent inadaptée à l'échelon individuel.
- En pratique de secteur public, malgré certaines initiatives locales ou personnelles heureuses, l'accueil de ces patients dans les centres médico-psychologiques se heurte à de trop nombreuses résistances : rareté des collaborations entre services de médecine et secteurs ; résistance des équipes psychiatriques à prendre en compte les problèmes psychologiques sur un fond somatique ; résistance des patients qu'inquiète encore l'image de la maladie mentale.

3 - Propositions

Les structures et les pratiques en matière d'aide psychologique doivent être adaptées :

- Reconnaissance de la consultation psychologique et établissement d'une nomenclature permettant son remboursement à l'hôpital et en ville ;
- Participation des psychologues cliniciens à la Commission psychologie-psychiatrie du CISIH ;
- Evolution des mentalités et des pratiques dans le secteur psychiatrique et rapprochement avec l'hôpital général;
- Dans l'attente, la mise en place d'un recours à une consultation psychologique dans le cadre d'une équipe mobile à compétence psychologique et psychiatrique, dans chaque établissement, permettrait de répondre aux besoins des patients.

SOINS PSYCHIATRIQUES

L'enquête multicentrique sur les besoins des patients infectés par le VIH réalisée en 1993 dans les hôpitaux, a mis en évidence des besoins non couverts dans le domaine psychiatrique, quel que soit le stade de l'infection. Par ailleurs l'Hospitalisation à Domicile (H.A.D.), les réseaux ville-hôpital et les structures d'hébergement en général rencontrent des difficultés pour le suivi psychiatrique des malades qui leur sont confiés et insistent sur la nécessité de trouver des solutions appropriées pour répondre à ces demandes de soins. Enfin, les pathologies à composante neuropsychiatrique sont en constante augmentation et nécessitent la collaboration du psychiatre pour traiter les désordres comportementaux associés et leurs conséquences. La nécessité d'une aide psychiatrique est soulignée avec insistance par les médecins somaticiens pour la prise en charge de nombreux malades, notamment pour les dépressions dans tous leurs aspects et les démences.

1.1 - Que les troubles psychiatriques soient antérieurs, associés et/ou consécutifs à l'infection par le VIH, leur prise en charge nécessite une double mobilisation médicale et psychiatrique. En conséquence, il convient de développer *la psychiatrie de liaison* avec les services de médecine mais également les interventions médicales spécialisées au sein des unités d'hospitalisation psychiatrique : "*médecine de liaison*". La réciprocité de ces services impose de formaliser les échanges et les collaborations entre services de médecine et services et établissements psychiatriques. Cette collaboration s'étendra aux intervenants en toxicomanie, chaque fois que nécessaire. La reconnaissance de cette double nécessité doit éviter la création de structures spécifiques pour les malades infectés par le V.I.H. et les hospitalisations intempestives en psychiatrie de patients infectés qui seraient dès lors pénalisés par l'absence de plateau technique approprié.

1.2 - Ainsi, les sujets infectés par le VIH et présentant un problème psychiatrique doivent être pris en charge préférentiellement dans le service de médecine qui les suit habituellement. Des vacations de psychiatrie ont été attribuées à cet effet ; il conviendrait de vérifier qu'elles n'ont pas été détournées de leur objectif et d'évaluer en vue de réajustements les besoins et le travail effectué. Le constat actuel d'une démobilitation de certains vacataires psychiatres dans les services de médecine, suggère que le choix de ce mode de fonctionnement demeure précaire et insuffisant, laissant non résolu le problème de la continuité des soins et d'une présence compétente.

Il convient dès lors de recommander un travail et une présence au quotidien d'une équipe psychiatrique mobile et pluridisciplinaire coordonnée par un praticien hospitalier statutaire. Nous insistons sur des points concrets tels que le déplacement effectif des psychologues et des psychiatres pour aller voir les malades dans les services de médecine. De même, des locaux inadaptés gênent souvent l'intervention du psychologue ou du psychiatre et il faut essayer de prévoir dans les services ou en hôpital de jour une pièce se prêtant aux entretiens.

1.3 - Si le transfert d'un patient en établissement psychiatrique s'avère indispensable, lors d'une symptomatologie psychiatrique majeure associée à un problème somatique discret ou lors d'un phénomène aigu ou de crise, il doit s'accompagner d'un accueil adapté et de soins somatiques de qualité. Cette situation doit amener les secteurs psychiatriques à intégrer la question du VIH et de ses conséquences dans leurs projets

de service prenant en compte la prévention, l'organisation des soins et le développement de la concertation et de la collaboration avec les services de médecine. S'il ne faut pas multiplier les unités de médecine générale dans les hôpitaux psychiatriques, la présence récente de médecins généralistes dans certains de ces établissements de santé peut constituer une interface intéressante. La mise en place de comités SIDA dans les C.H.S. favorisera l'ensemble des réflexions et des actions de lutte contre le SIDA. Les objectifs des comités SIDA sont de favoriser en psychiatrie l'organisation de la prise en charge et du soutien psychologique et psychiatrique auprès des sujets séropositifs ou concernés par le VIH, là où ils se trouvent, notamment, en participant aux travaux du CISIH, en prenant l'initiative du travail en réseau, en se préoccupant de la prévention de la transmission du VIH parmi les patients.

1.4 - Propositions

Les secteurs de psychiatrie publique doivent s'adapter rapidement et s'impliquer plus avant dans le dispositif de prise en charge des personnes atteintes par le VIH en développant la "psychiatrie de soutien" aux patients, la "psychiatrie d'accompagnement" de leurs proches et la "psychiatrie de liaison" avec les équipes de soins somatiques et les intervenants sociaux tant en intra qu'en extra-hospitalier.

Le premier pas vers cette adaptation devrait se concrétiser par la création de petites unités mobiles intersectorielles de psychiatrie mises à disposition des services ou établissements prenant en charge des patients infectés par le VIH dans le cadre de contrats d'objectif tripartites (Hôpital général, CHS, DDASS) s'il y a lieu.

La mise en place d'une commission Psychologie-Psychiatrie dans chaque CISIH devrait concourir à la sensibilisation du milieu médical, aux problèmes psychologiques et psychiatriques, à l'approfondissement d'une réflexion clinique pluridisciplinaire et à l'affinement des collaborations.

La coopération hôpital général-secteur psychiatrique devrait permettre d'apporter, grâce à la souplesse du dispositif, une aide adaptée à plusieurs situations spécifiques, telles que les démences, les fins de vie, notamment quand il s'agit d'une prise en charge à domicile. Enfin, face aux cas les plus aigus et complexes, il pourrait être envisagé à titre expérimental, la création de quelques "lits de crise" non sectorisés.

Bibliographie

Christiane CHARMASSON - *Psychiatrie et VIH* - Mission d'étude pour l'amélioration des liaisons entre les services de médecine et les services et établissements psychiatriques - Décembre 1995. Mission Sida, Direction des Hôpitaux, Ministère du Travail et des Affaires Sociales.

RISQUES PROFESSIONNELS DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS PAR LE VIH

Trois principaux risques professionnels seront envisagés : les accidents exposant au sang, la tuberculose et les manipulations de certains médicaments. La prévention de ces risques concerne non seulement les personnels de soins et de laboratoires des établissements de santé, mais aussi les soignants libéraux et les autres personnels non médicaux impliqués dans la prise en charge extra-hospitalière.

RISQUES LIES AU SANG

Dans les pays industrialisés, 223 cas d'infections à VIH présumées professionnelles (37 pour la France) dont 79 séroconversions bien documentées (10 cas français) ont été recensés parmi les personnels de santé au 31 Décembre 1995. La majorité des séroconversions concerne des infirmier(e)s (47%) et des préleveurs dans les laboratoires (22%) blessés par piqûre ; les cas par projection cutanéomuqueuse sont beaucoup plus rares (6 cas). Aucun cas impliquant un liquide biologique autre que le sang n'a jamais été décrit (cf. tableau 1).

Lors d'un accident exposant au sang (AES)¹, la gravité potentielle d'une contamination par le VIH ne doit pas occulter d'autres risques : les patients infectés par le VIH sont fréquemment porteurs des virus des hépatites, en particulier C (VHC), dont les risques de transmission lors d'un AES sont bien supérieurs (cf. tableau 1). Le risque pour un soignant exposé dépend aussi de la prévalence de ces infections parmi les malades (environ 100 000 personnes infectées par le VIH en France, 300 000 par le VHB, 600 000 par le VHC) et de l'incidence des AES. Cette dernière est estimée, pour les infirmier(e)s, à environ 30 pour 100 infirmiers/an par le GERES (Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition au Sang). Parmi les médecins, les chirurgiens semblent les plus exposés avec une fréquence d'AES cent fois supérieure à celle des infirmier(e)s. Dans la suite de cette exposé, nous considérerons en priorité les risques de contamination par le VIH.

1 Un AES est défini comme –tout accident survenant en contact avec du sang ou un liquide biologique contaminé par du sang et comportant une effraction cutanée (piqûre, coupure) ou une projection sur muqueuse ou peau lésée–.

Tableau 1. EVALUATION DU RISQUE APRES ACCIDENT EXPOSANT AU SANG

VIRUS	RISQUE DE TRANSMISSION APRES				RISQUE SELON LE TYPE DE LIQUIDE BIOLOGIQUE		
	Exposition percentante (1)	Contact muqueux ou peau lésée (2)	Morsure	Prouvé	Possible (5)	Nal (6)	
VTIB	2 - 40%	Non quantifié probablement élevé par rapport au VHIC et VIII	Non quantifié transmissions par cette voie documentées	Sang, liquides biol. contenant du sang	Sperme, sécrétions vaginales, salive	Urines, selles	
VHC	2,1% IC 95% [1,2 - 3,4]	Non quantifié transmission par cette voie non documentée mais plausible	Non quantifié voies possible dans 1 cas non professionnel (3)	Sang	Liquides biol. contenant du sang, sperme, sécrétions vaginales, salive	Urines, selles	
VHI	0,32% IC 95% [0,18 - 0,45]	0,04% IC 95% [0,066 - 0,18]	Non quantifié voies possible dans 2 cas non professionnels (4)	Sang, liquides biol. contenant du sang	Sperme, sécrétions vaginales, LCR, liquide pleural, amniotique	salive, urines, selles	

(1) VTIB = estimation d'une fourchette de risque à partir des données de la littérature : 2 à 10% si patient Ag IIbc - ; 10 à 40% si patient Ag IIbc +

VTIC = méta-analyse de la littérature (Puro V., Petrosillo N., Ippolito G., Jagger J. Colloque "Infections transmissibles par le sang. Risques professionnels et prévention" Paris, 8 et 9 Juin 1995)

VHI = méta-analyse des études réalisées (Heptonstall J, Gill N. Occupational transmission of HIV. Unpublished report of the PHLS, Dec. 1995, London, United Kingdom)

(2) VHI = méta-analyse (Heptonstall J, Gill N)

(3) G.M. Dushenko et coll. Lancet, 1990 ; 336 : 503-504

(4) V. Wahn et coll. Lancet, 1986 ; 2 : 694 + Anonymos. Lancet, 1987 ; 2 : 522.

(5) Ces liquides n'ont jamais été impliqués dans des contaminations professionnelles mais peuvent être considérés comme des sources potentielles car ils contiennent le virus et/ou ont été impliqués dans d'autres modes de transmission

(6) Dans ces liquides, le virus est habituellement indétectable ou en concentration trop faible pour entraîner une contamination

PREVENTION DU RISQUE LIE AU SANG

Des mesures d'hygiène systématiques doivent être prises pour limiter au maximum tout contact avec le sang et les liquides biologiques. Ces précautions universelles restent la base de la prévention (cf. annexe 5).

En complément de ces mesures, sont maintenant proposés de nombreux matériels "de sécurité" visant principalement à une mise en sécurité immédiate après usage. Si l'intégration de la sécurité dès la conception du matériel est certainement un progrès, il n'existe aucune homologation ni normalisation: l'étiquette "sécurité" est donnée par le fabricant. Il serait souhaitable que ces matériels fassent l'objet, avant commercialisation, d'un minimum d'évaluation selon une procédure standardisée. En l'absence de telles dispositions, le choix de ces dispositifs doit être rigoureux, basé sur l'analyse du risque et des besoins des utilisateurs complétée si nécessaire d'évaluations en situation. Leur implantation s'accompagnera d'un entraînement à leur utilisation et d'une adaptation éventuelle des procédures.

Le préalable pour obtenir une réelle réduction des risques est la prise en compte systématique de la sécurité dans l'organisation du travail :

1 - Les établissements doivent être incités à élaborer une véritable stratégie figurant dans leur plan de prévention. Elle repose, en particulier, sur :

- une information et une formation de l'ensemble des personnels potentiellement exposés ;
- une surveillance des AES permettant d'orienter la prévention tant au niveau de l'établissement que de chaque service et d'évaluer l'impact des mesures prises ;
- une véritable politique dans le choix des matériels en tenant compte de l'analyse des actes réalisés, des risques identifiés et des besoins des personnels exposés mais aussi des coûts induits;
- une intégration de la sécurité dans les protocoles de soins.

Un décret récent² fait obligation à l'employeur d'évaluer les risques professionnels infectieux, de former le personnel à leur prévention et de mettre à sa disposition les matériels de protection nécessaires. Cela nécessite une étroite collaboration des différents acteurs impliqués : médecins du travail, hygiénistes, CHSCT, CLIN (rappelons que la prévention des contaminations du personnel fait partie de la lutte contre les infections nosocomiales)...

2 - La stratégie définie pour l'hôpital doit être déclinée par service :

Les procédures sont spécifiques de chaque unité. Une réflexion de l'ensemble de l'équipe est indispensable afin d'intégrer la sécurité dans l'organisation du service (cf. exemples en annexe 5).

² Décret n° 94-352 du 4 Mai 1994 relatif à la protection des travailleurs contre les risques résultant de leur exposition à des agents biologiques. JO, 6 Mai 1994 pp. 6620-6623.

Soulignons enfin l'importance d'une vaccination correcte contre l'hépatite B

CONDUITE A TENIR EN CAS D'ACCIDENT

1 - Premiers soins : nettoyage de la plaie (voir annexe 5)

NB : On n'oubliera pas ultérieurement la déclaration d'accident de travail.

2 - Evaluation des risques infectieux

L'évaluation des risques infectieux doit être faite rapidement par un médecin, soit un conseiller médical, médecin volontaire formé, servant de référent dans l'établissement, soit le médecin du travail, ou en leur absence le médecin responsable des urgences. Cette évaluation est assurée au mieux en liaison avec l'équipe clinique prenant en charge le malade source et repose sur deux éléments :

- La sévérité de l'exposition. Des critères de haut risque de contamination par le VIH ont été définis par une étude cas-témoin publiée récemment par le CDC: piqûre profonde avec une aiguille creuse souillée de sang et ayant été utilisée en intraveineux ou intra-artériel direct. Les projections cutanéomuqueuses sont beaucoup moins à risque (cf. tableau 1).

- La nature et le caractère infectant du liquide biologique responsable. Sachant que seul le sang a été à l'origine de cas prouvés de contaminations professionnelles (cf. tableau 1), il est nécessaire de s'informer du statut infectieux du malade source : sérologies (VIH, VHC, Ag HBs, Ag HBe), statut clinique (plus le malade est à un stade évolué de l'infection à VIH, plus le risque de contamination est grand), traitements antérieurs, charge virale.

Si le statut sérologique du malade source n'est pas connu, le médecin responsable du malade doit prescrire rapidement des sérologies VIH, VHC et VHB après accord de celui-ci. En l'absence de données sérologiques (recherche impossible, refus du patient,...) ou en l'attente des résultats, on se basera sur la clinique ainsi que sur des arguments épidémiologiques.

3 - Prophylaxie antirétrovirale

3-1- Bases théoriques d'un traitement préventif

Les modèles expérimentaux animaux d'infection rétrovirale diffèrent notablement des circonstances d'infection post-exposition professionnelle. Cependant, dans des modèles félins et murins, la zidovudine administrée avant ou rapidement après l'exposition permet de prévenir l'infection de l'animal ou de limiter la virémie initiale. Dans les modèles simiens, les analogues nucléosidiques classiques semblent peu efficaces. En revanche, des données expérimentales chez le macaque montrent l'efficacité d'une nouvelle famille d'inhibiteurs nucléosidiques, type PMPA, dans la prévention de l'infection par le SIV.

Chez l'homme, si l'efficacité biologique d'un traitement post-exposition est plausible, il n'existe aucun essai d'antirétroviraux contre placebo faisant la preuve d'une efficacité

dans cette indication. Une douzaine d'échecs a été recensée, établissant l'absence de protection absolue par la zidovudine même administrée précocement. Une partie des échecs peut vraisemblablement être expliquée par la résistance de la souche VIH à la zidovudine : patient source pré-traité ou infecté par une souche d'emblée résistante (en France 10 à 15% des souches isolées en cours de primo-infection).

Cependant, l'efficacité préventive de la zidovudine dans la transmission materno-foetale, la relative efficacité immunologique de celle-ci au cours des primo-infections symptomatiques sont des arguments pour une action bénéfique. Enfin, l'étude cas-témoin déjà citée montre une réduction de 80% du risque de contamination VIH après exposition percutanée parmi les soignants qui ont pris de l'AZT. Ceci amène à discuter de la meilleure attitude préventive à proposer, sous réserve d'une toxicité acceptable à court et moyen terme, la toxicité à long terme, en particulier chez des femmes en âge de procréer, restant inconnue. Par analogie à la prise en charge des patients infectés par le VIH, on peut s'attendre à une meilleure efficacité préventive d'une association d'antirétroviraux par rapport à une monothérapie.

3-2 - Modalités de traitement

Au 30 mai 1996, la lamivudine (3TC) est le meilleur candidat à utiliser en association avec la zidovudine, du fait de leur bonne tolérance immédiate et de la simplicité de leur administration. A défaut, on peut utiliser la zalcitabine (ddC). La place de nouvelles molécules, plus efficaces, telles les anti-protéases reste à définir, mais elles peuvent d'ores et déjà être prescrites dans certaines conditions. L'association d'un inhibiteur de protéase doit être discutée en terme de bénéfice/risque : on tiendra compte du manque de recul quant à l'efficacité de ces produits, du risque d'intolérance clinique et biologique ainsi que des contre-indications de certaines associations médicamenteuses (voir chapitre "traitements antirétroviraux"). Lorsque le patient source reçoit un traitement antirétroviral, la prescription préventive devra tenir compte d'éventuelles résistances croisées et sera discutée au cas par cas.

En remplacement de la monothérapie par zidovudine antérieurement proposée:

a) Une bithérapie est Recommandée de manière systématique pour tout accident exposant à du sang VIH positif ou présumé l'être justifiant une prophylaxie (cf. critères paragraphe 3) :

- zidovudine : 500 à 600 mg par jour en 2 ou 3 prises par jour
- 3 TC : 150 mg 2 fois par jour

b) Un inhibiteur de protéase peut être adjoint dans les cas où le risque de transmission apparaît plus important (sévérité de l'accident et charge virale élevée et/ou patient déjà sous traitement par analogues nucléosidiques) :

- Indinavir : 800 mg 3 fois par jour

La raison du choix de ce produit est sa tolérance acceptable au prix d'interactions médicamenteuses modérées, dans l'état actuel des connaissances.

c) Lorsqu'une résistance aux produits proposés en a) et b) est connue ou suspectée en raison d'administration antérieure au patient source, d'autres associations

peuvent être envisagées (exemples : 3TC + d4T, ddI + d4T,...).

Aucune dose de charge n'est préconisée. **Le délai rapide d'administration du traitement, au mieux dans les 4 premières heures**, reste un élément capital de l'efficacité préventive : il impose l'organisation d'une délivrance en urgence. Un traitement pourra cependant être proposé jusqu'à 48 heures après l'AES. **La durée du traitement sera de 4 semaines.**

Cas particulier de la femme enceinte

La discussion d'une prophylaxie doit conduire à l'évaluation au cas par cas du rapport bénéfice - risque. Le bénéfice attendu concerne non seulement la mère mais aussi l'enfant et est directement lié à la sévérité de l'exposition (cf. tableau 2). Les risques pour l'enfant à naître sont souvent mal ou non évalués. On ne possède d'informations que pour la zidovudine : les données disponibles concernant l'administration de zidovudine du 4^{ème} au 9^{ème} mois de grossesse plaide pour l'innocuité de ce traitement. En revanche, les données sont limitées concernant les effets potentiels d'une prise pendant le premier trimestre.

Information du soignant exposé

Le soignant exposé doit être informé des incertitudes concernant l'efficacité du traitement et ses effets secondaires. Devant l'insuffisance des données sur l'innocuité pour le fœtus de l'administration d'antirétroviraux pendant les premiers mois de la grossesse, une contraception efficace chez la femme s'impose en cas de mise sous traitement.

Il appartient au soignant exposé d'accepter ou de refuser cette prophylaxie. Il importe également que le prescripteur le renseigne clairement sur la possibilité qu'il a de transmettre le VIH avant la séroconversion et indique donc les comportements à adopter pour éviter les risques de transmission (sexuelle, lors d'un don de sang).

4 - Critères de prise en charge prophylactique

Si le patient source est connu comme infecté par le VIH, la décision de prophylaxie repose sur les critères de sévérité de la blessure schématisés au tableau 2. En cas de contact cutanéomuqueux, les risques sont bien moindres. Une chimio-prévention peut néanmoins être proposée selon les mêmes schémas, en cas de projection importante de sang sur une peau lésée ou une muqueuse, surtout si le patient source est atteint de SIDA ou a une charge virale élevée.

**Tableau 2 - Prophylaxie après exposition au sang :
critères de décision en cas de piqûre ou coupure**

NATURE DE L'EXPOSITION	MALADE SOURCE INFECTÉ PAR LE VIH	
	SIDA et/ou charge virale élevée	non SIDA et/ou charge virale faible
MASSIVE (1)	recommandée	recommandée
INTERMÉDIAIRE (2)	recommandée	possible
MINIME (3)	possible	non conseillée

Exemples :

(1) piqûre profonde, dispositif intra-vasculaire, aiguille de gros calibre ;

(2) coupure avec un bistouri à travers des gants, piqûre superficielle avec une aiguille creuse ;

(3) blessure superficielle (simple érosion épidermique) avec aiguille pleine ou de petit calibre.

Toute exposition à du VIH concentré (par exemple en laboratoire de recherche) doit être traitée comme une exposition à haut risque.

Lorsqu'au moment de l'accident, le statut du patient-source vis à vis du VIH est inconnu, la prophylaxie ne sera discutée que sur des arguments épidémiologiques (prévalence de l'infection parmi les malades pris en charge, présence d'un facteur de risque chez le patient source) et/ou en présence d'une symptomatologie clinique ou biologique compatible soit avec une primo-infection par le VIH, soit avec un déficit immunitaire sévère. Si l'obtention de ces informations s'avère difficile dans l'immédiat, une prophylaxie peut néanmoins être proposée, dont l'indication sera réévaluée ensuite (cf. ci-dessous).

5 - Suivi du traitement

Une réévaluation sera nécessaire dans les 48 premières heures par un médecin référent : présence de critères indicateurs de risque de contamination, vérification de la sérologie VIH du malade source, précisions concernant les thérapeutiques et l'évolution du patient source, tolérance immédiate du traitement. Ce conseil médical permettra éventuellement d'interrompre un traitement dont la prolongation ne paraît pas justifiée. Le suivi comprendra un prélèvement initial avec NFS, transaminases et si nécessaire diagnostic de grossesse puis une surveillance clinique à 2 et 4 semaines pour vérifier l'observance (recueil de données de tolérance et acceptabilité) et, s'il y a lieu, diagnostiquer précocement une primo-infection.

Une surveillance sérologique et clinique doit être proposée si l'évaluation des risques infectieux a identifié un risque de contamination ou si ce risque est impossible à déterminer. Cette dernière situation est fréquente (dans 60 hôpitaux du CLIN Paris-

Nord, en 1995, sur 2381 AES, le statut du malade source n'est connu que dans 33% des cas pour le VIH, 20% pour le VHC, 18% pour le VHB) : des suivis angoissants et coûteux pourraient être évités en améliorant les liaisons entre le médecin responsable du malade et le médecin assurant la surveillance du soignant (en général le médecin du travail).

Du point de vue médico-légal³, seuls trois tests sont exigés : une sérologie doit être faite avant le 8^{ème} jour après l'accident, puis répétée au 3^{ème} et 6^{ème} mois. Vu la fréquence des primo-infections symptomatiques, il faut inciter la personne accidentée à reconsulter en cas de symptômes pouvant évoquer une primo-infection (fièvre, adénopathies, nausée, pharyngite, éruption cutanée, myalgies...). Compte tenu du raccourcissement de la fenêtre sérologique grâce aux tests de 3^{ème} génération, une consultation à 6 semaines est préconisée avec une sérologie VIH complétée d'une antigénémie P24. Cette visite supplémentaire a également pour objectif d'offrir un soutien psychologique au soignant. La PCR, ou toute autre technique d'identification virale ne sont pas justifiées en surveillance de routine.

- *Suivi VHC*. Les transaminases sont le meilleur indicateur de surveillance : par exemple dosées à J0, 4 semaines, 3 mois, 6 mois et couplées à une sérologie VHC au minimum à J0 et 6 mois (voir annexe 5).

- *Suivi VHB*. Pour les non-vaccinés ou non immunisés : transaminases + Ac antiHBc ± Ag HBs à J0, 3 et 6 mois. Pour les vaccinés: contrôle des Ac antiHBs à J0 (voir annexe 5).

6 - Responsabilité :

Après avoir consulté les juristes du ministère de la santé, il est apparu que la prescription d'antirétroviraux dans ce contexte n'entraîne pas dans le cadre de la loi Huriet. En effet, la seule prescription hors AMM n'est pas de nature à faire suspecter une recherche biomédicale des lors que les experts se sont exprimés de façon consensuelle sur l'attitude thérapeutique.

Quant à la responsabilité du prescripteur, deux types de problèmes pourraient éventuellement se poser :

- Une séroconversion VIH est observée malgré le traitement : le prescripteur n'est pas tenu à une obligation de résultat. Dans ce cas de figure, sa responsabilité ne saurait être engagée d'autant que les incertitudes quant à l'efficacité de cette prophylaxie sont bien soulignées dans les recommandations des experts.

- La personne traitée présente des effets secondaires. Le régime de responsabilité en la matière n'a rien de spécifique : il faut donc recourir aux dispositions de droit commun qui sont un peu différentes selon que le prescripteur exerce dans la fonction publique hospitalière ou dans un établissement privé ; il n'y a pas d'aggravation du risque pour

³ Rappelons que tout médecin ayant eu connaissance d'un cas d'infection professionnelle par le VIH doit contacter le Réseau National de Santé Publique (Dr. F. Lot) 14, rue du Val d'Osne 94415 SAINT MAURICE CEDEX

les prescripteurs et leurs employeurs dans la mesure où cette prescription préventive est préconisée par la communauté scientifique et l'Etat. Des détails sur ces dispositions seront donnés dans l'actualisation à la note d'information de septembre 1995 qui doit bientôt paraître.

En conclusion : la conduite à tenir en cas d'AES doit être connue de tous et faire l'objet de consignes écrites affichées (cf. annexe 3). Il est indispensable que toute personne victime d'un AES puisse **consulter rapidement 24 heures sur 24**, pour évaluation du risque, conseils et prise en charge. L'organisation de cette prise en charge nécessite impérativement la mise à disposition, également 24 heures sur 24, **d'une trousse de prophylaxie des trois antirétroviraux** dont la prescription peut être nécessaire: Zidovudine (AZT, Rétrovir), Lamivudine (3TC, Epivir), Indinavir (Crixivan').

RISQUES LIÉS A LA TUBERCULOSE

Le risque de transmission aérienne de la tuberculose dans les lieux de soins concerne les patients mais aussi les soignants qui sont exposés aux gouttelettes de Pflügge émises lors de la toux par un malade contagieux, en pratique lorsque des bacilles tuberculeux (BAAR) sont retrouvés à l'examen direct de l'expectoration (plus de 100 000 bacilles par ml). Lors des récentes épidémies de tuberculose nosocomiale, plusieurs cas ont concerné des soignants dont certains étaient infectés par le VIH et donc particulièrement réceptifs. La prévention de la transmission nosocomiale de la tuberculose repose sur l'application de mesures d'isolement respiratoire lors de la suspicion et en cas de tuberculose respiratoire contagieuse (BAAR à l'examen direct) durant la période de contagiosité (2 à 3 semaines après le début du traitement en cas de bacilles sensibles). Ces mesures doivent être particulièrement rigoureuses dans les unités où sont hospitalisés des patients immunodéprimés. Elles doivent compléter des mesures générales visant à favoriser l'identification et le traitement précoce de la tuberculose. Il s'agit de l'utilisation des masques de protection et de mesures environnementales qui sont détaillées en annexe 4. Enfin une surveillance médicale rigoureuse du personnel exposé doit être mise en place par le médecin du travail.

RISQUE LIÉ AUX MEDICAMENTS MANIPULÉS

Ces produits sont : les antinéoplasiques, les antiviraux et la pentamidine administrée en aérosol. Si les risques toxiques, irritants ou allergisants ainsi que les effets sur la reproduction sont connus pour les médicaments anticancéreux, aucune étude n'a rapporté d'effet particulier aigu ou chronique chez les infirmier(e)s manipulant des antiviraux. Les données expérimentales sont peu nombreuses : néanmoins, certaines montrent un potentiel mutagène, cancérigène ou tératogène de certains de ces produits. Lorsque les antiviraux nécessitent une préparation, en cas d'administration par voie veineuse (en particulier le ganciclovir), ils doivent faire l'objet des mêmes précautions de manipulation que les antinéoplasiques.

Les effets irritants de la pentamidine, sa capacité à induire des bronchospasmes et les incertitudes sur ses effets à long terme incitent à limiter l'exposition du personnel lors des séances d'aérosols (contre-indication pour les patients suspects de tuberculose ; local

bien aéré ou muni d'un extracteur ; présence du personnel dans la pièce limitée aux explications en début de séance et à une surveillance intermittente : un masque de protection sera alors porté).

CAS PARTICULIER DE LA PRISE EN CHARGE EXTRA-HOSPITALIERE

La prévention des risques professionnels pour les libéraux, les personnels non médicaux voire les accompagnants impliqués dans la prise en charge extra-hospitalière est certainement à améliorer : manque d'information, manque de matériel de sécurité du fait du surcoût qu'ils induisent, couverture vaccinale contre l'hépatite B insuffisante.

Lors d'Un AES, la prise en charge en vue d'une prophylaxie sera réalisée en consultant un médecin référent ou les urgences de l'hôpital le plus proche. En cas de contamination professionnelle, les libéraux ne sont pas couverts par les textes fixant les conditions de reconnaissance et de réparation : ils doivent donc souscrire une assurance volontaire accident du travail-maladie professionnelle pour pouvoir obtenir une indemnisation. Ce sont alors les dispositions du régime général de la Sécurité sociale qui s'appliquent (se renseigner auprès de la Caisse primaire d'assurance maladie).

EN CONCLUSION :

Pour réduire ces risques, une information et une formation régulièrement renouvelée des personnels est indispensable.

- *Formation initiale* : une information doit être obligatoirement réalisée avant exposition au risque (stages, prise de poste). La formation à la sécurité devrait faire partie intégrante des études tant des paramédicaux que des futurs médecins.

- *Formation continue* : elle doit être régulièrement renouvelée et impliquer l'encadrement qui a un rôle essentiel à jouer. Environ 600 cadres ont bénéficié depuis 4 ans de formations-actions⁴ : ce type de formation doit leur permettre de réaliser un projet de prévention sur la base d'un diagnostic de situation. Il apparaît nécessaire de développer le nombre de ces formations et de les élargir aux cadres des services médico-techniques et aux enseignants. Des actions de sensibilisation et de soutien pratique à la mise en place des mesures de prévention au plus près du terrain doivent également être réalisées. De telles formations devraient aussi toucher les libéraux et les autres personnels extra-hospitaliers.

- *Une formation spécifique* des médecins impliqués dans la prise en charge immédiate d'un AES en vue d'une prophylaxie serait à envisager, par exemple dans le cadre des CISIH.

⁴ **Formations réalisées par la Direction des hôpitaux (DH) et la Direction Générale de la Santé (DGS) ; pour organiser ce type de formation dans un établissement, s'adresser au conseiller technique en soins infirmiers au niveau de la DRASS ou à la DH, Bureau FH1.**

⁵ **Des actions de ce type sont organisées par le GERES grâce au soutien de la DGS : GERES, Faculté de médecine Xavier Bichat, BP 416, 75870 Paris cedex 18**

D'autre part, des *enquêtes de pratiques* seraient nécessaires, concernant en particulier l'application des recommandations en matière de prophylaxie post-exposition ou de prévention de la tuberculose.

Bibliographie

1. Lot F, Abiteboul D. Infections professionnelles par le VIH en France chez le personnel de santé. Le point au 30 Juin 1995. BEH 1995 ; 44 : 193-1994.
2. Heptonstall J, Gill N. Occupational transmission of HIV. Summary of published reports. Unpublished report of the PHLS, Décembre 1995, London, United Kingdom.
3. CDC. Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood - France, United Kingdom and United States, January 1988-August 1994. MMWR 1995 ; 41 : 823-825. Traduction dans le BEH 1996 ;18.
4. Geberding J. Management of occupational exposures to blood-borne viruses. N Engl J Med, 1995 ; 332 : 444 - 451.
5. Note d'information DGS/DH/DRT n° 81 du 25 septembre 1995 relative aux mesures de prévention de la transmission du VIH chez les personnels de santé et à la conduite à tenir en cas d'accident exposant au sang ou à un autre liquide biologique
6. Abiteboul D., Véron M., Fessard C., Haury B. Conseil supérieur d'hygiène publique de France et le groupe de travail sur la tuberculose de la DGS. Tuberculose et Personnel de santé, prévention, surveillance. BEH, 1994 ; 39 : 177-180.

12

ESSAIS THERAPEUTIQUES ET EPIDEMIOLOGIE : ORGANISATION ET MOYENS

Introduction

La recherche clinique, qui comprend la recherche épidémiologique, thérapeutique et cognitive appliquée aux patients, est une composante essentielle des progrès réalisés dans le cadre de l'infection par le VIH au cours des dernières années.

Cette recherche nécessite une très étroite collaboration entre différentes disciplines (cliniques, immunologiques, virologiques, microbiologiques, méthodologiques et biostatistiques) et une interaction permanente avec la recherche fondamentale. Nous aborderons principalement ci-après la recherche clinique à visée thérapeutique, en considérant que les recherches épidémiologiques posent des problèmes similaires.

Parce qu'elle s'adresse aux patients, la recherche clinique doit s'effectuer là où ceux-ci sont pris en charge, c'est à dire dans les lieux de soins. Elle est étroitement articulée avec la prise en charge clinique. Ses objectifs principaux sont les suivants :

- . au plan thérapeutique, l'évaluation à court et à long terme de nouvelles molécules actives sur le VIH ou sur les différentes maladies opportunistes et la mise au point de stratégies thérapeutiques ;
- . au plan épidémiologique, la description de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH, les facteurs de transmission du virus, les facteurs de risque de survenue d'un événement en fonction de paramètres qui peuvent être cliniques, biologiques ou immunologiques.

La recherche clinique n'est pas une activité -annexe- du clinicien ; elle est une nécessité, une étape indispensable du progrès. Si elle est une des missions de toutes les disciplines universitaires, la recherche clinique est une activité à part entière qui requiert une organisation propre et ne s'improvise pas. Elle suppose une motivation, des compétences, des méthodes et des moyens.

1- SITUATION ACTUELLE

1.1. Les structures de la recherche clinique sur le SIDA en France

La recherche clinique dans le domaine de l'infection par le VIH a reçu une première impulsion à partir de 1986-1987, au moment de la mise en place des CISIH. La Direction des Hôpitaux (DH) créait alors la fonction de Technicien d'Etude Clinique (TEC). En même temps, le Ministère de la Recherche lançait le PNRS (Programme National de Recherches sur le Sida). Les études de cohortes étaient mises en place suite à une démarche conjointe de la DGS, du CNRS et de l'INSERM et un peu plus tard les essais thérapeutiques sous l'égide de l'INSERM. Une nouvelle et forte impulsion a été donnée en 1989, à la suite du rapport de Claude GOT. La création de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) en 1989 a permis de coordonner et de financer des recherches multidisciplinaires : recherche fondamentale, recherche clinique et recherche en sciences humaines. Cet ensemble mobilise des centaines de cliniciens et de biologistes dans une soixantaine de sites en France.

Pour répondre à l'évolution rapide de la recherche clinique à visée thérapeutique, le conseil scientifique qui coordonne les essais cliniques à l'ANRS fonctionne sur la base de 6 réunions par an où sont rapportés des projets préparés par des groupes de travail thématiques se réunissant tous les 1 à 2 mois. La préparation puis la conduite des essais se réalisent grâce à une collaboration étroite des méthodologistes, principalement de l'INSERM (SC10, SC4, U330), et avec l'important réseau des virologues hospitaliers.

1.2. Les essais cliniques en France

Le nombre d'essais cliniques réalisés en France -qu'il s'agisse d'essais organisés par l'ANRS ou d'essais dont les promoteurs sont des firmes pharmaceutiques- a augmenté régulièrement au cours des cinq dernières années. La part soutenue par l'ANRS représente selon les années de 30 à 50% des patients inclus. Environ 5 000 patients participent en 1995 - 1996 à un essai thérapeutique dont environ 2 000 dans des essais organisés par l'ANRS. La France est ainsi un acteur essentiel de la recherche clinique internationale. Elle se doit de maintenir l'exigence de qualité et le savoir faire dans ce domaine, ce qui implique d'améliorer l'utilisation des moyens et de mieux structurer la partie publique de la recherche.

2 - LES ACTEURS DE LA RECHERCHE CLINIQUE

La responsabilité, l'organisation et, pour une bonne part, la réalisation de la recherche clinique incombe aux médecins hospitaliers et hospitalo - universitaires.

Mais l'ampleur de la tâche et les contraintes imposées par le respect des bonnes pratiques cliniques sont si grandes qu'il faut leur assurer l'aide de personnes dédiées à cette tâche. Ces personnes aux fonctions différentes sont les suivantes :

2.1. Médecins d'études cliniques

L'ANRS a créé la fonction de Moniteur d'Etudes Cliniques (MEC). Ce sont des médecins boursiers, souvent jeunes, qui travaillent à plein temps ou à mi-temps à la gestion des essais cliniques dans les sites hospitaliers. Ces bourses, qui peuvent être renouvelées pour une période maximum de 3 ans, représentent environ 40 équivalents temps plein et un budget de 12 MF par an. D'autres bourses, en plus petit nombre, mais selon le même principe, sont destinées au soutien de la recherche en épidémiologie, et en virologie clinique (Moniteurs d'Etudes Biologiques).

Ces bourses sont attribuées en fonction du nombre de patients inclus dans les essais, qu'il s'agisse d'un service hospitalier lorsque le nombre de patients est conséquent, ou d'un ensemble de services -en général au niveau du CISIH-; dans certains cas, le moniteur est affecté à la coordination d'un essai multicentrique national. Dans les services de taille moyenne, les moyens humains sont affectés sous forme de vacations au prorata du nombre de patients inclus dans les essais.

2.2. Techniciens d'Etudes Cliniques (TEC) ou biologiques

Fonction nouvelle créée par la Direction des Hôpitaux, les TEC ont un rôle double, d'une part le recueil des informations médico-épidémiologiques sur le sida (DMI₂) et d'autre part, la participation aux essais cliniques. Au nombre de 80, ils sont répartis dans les différents CISIH de France. Ils ont un rôle très important dans l'organisation des essais et la qualité du suivi clinique et biologique, et travaillent en relation étroite avec les médecins. Les techniciens d'études biologiques, jouent un rôle équivalent dans les laboratoires de virologie en réalisant les dosages biologiques prévus dans les essais.

2.3. Infirmiers de recherche clinique

Leur rôle est surtout important aux phases initiales du développement d'un produit (phase I-II) qui comportent des études pharmacocinétiques impliquant un grand nombre de prélèvements dans des temps rapprochés. Ils devraient participer à l'ensemble des opérations non médicales du protocole, en coordination avec le TEC. A l'heure actuelle, cette fonction n'existe pas en France, dans les unités ou services participant à la recherche clinique sur le sida en dehors de quelques centres d'investigation clinique (CIC) créés en commun par les hôpitaux et l'INSERM.

2.4. Pharmaciens

Les pharmaciens ont, de par la loi et la réglementation, un rôle bien déterminé dans les essais cliniques, notamment dans le stockage et la délivrance des médicaments, l'évaluation de la compliance. Certains assurent aussi le conditionnement et la distribution du médicament. Ces diverses prestations ont notablement accru la tâche de certaines pharmacies hospitalières. Les promoteurs, notamment publics, doivent donc être particulièrement attentifs au budget indispensable aux pharmacies pour la gestion de tout essai clinique. Enfin, la mise à niveau informatique des pharmacies hospitalières permettrait à la fois une gestion plus rapide des essais et un meilleur contrôle de la dispensation de traitements très onéreux. Les hôpitaux devraient procéder aux mises à niveau des pharmacies qui seraient encore sous-équipées.

2.5. Méthodologistes et Biostatisticiens

Le méthodologiste joue un rôle essentiel à tous les niveaux d'un essai clinique, depuis sa conception jusqu'à l'analyse des données, en collaboration avec l'équipe clinique. La carence fréquente de cette fonction -au sein des équipes hospitalières ou des CISIH- doit être soulignée. L'intégration de méthodologistes dans les sites ou dans les CISIH serait certainement un des éléments capable d'accroître la qualité des essais.

3 - PROBLEMES ET PROPOSITIONS

Bien que les initiatives et les réalisations aient été nombreuses, des progrès importants sont encore nécessaires pour développer la recherche clinique et, accroître sa qualité. Nous considérerons essentiellement le domaine des essais thérapeutiques, le plus complexe et qui possède l'effet d'entraînement le plus important, mais les remarques ci-après s'appliquent également à d'autres domaines, notamment aux études épidémiologiques en milieu hospitalier.

D'une façon générale, on peut résumer la situation de la recherche clinique sur le sida en France en insistant sur :

- la faible reconnaissance de cette discipline et des fonctions de ses acteurs, tant au sein des centres hospitaliers universitaires qu'au sein des institutions de la recherche médicale et scientifique (à l'exception des CIC)
- la difficile prise en compte, par les financements publics, des besoins réels de la recherche clinique, en particulier en personnel. Lorsque la structure a formé du personnel de qualité (médecins, TEC ou infirmiers), il n'existe pas de moyens de garder les médecins (quand la bourse se termine, ils sont en majorité recrutés par l'industrie), ni de promouvoir les techniciens.

3.1. Personnel de recherche

Moniteurs d'Etudes Cliniques (MEC) ou Biologiques (MEB)

Les bourses de MEC ou de MEB ont l'inconvénient majeur de ne pouvoir être prolongées au delà de 3 ans. La Direction des Hôpitaux a assuré pour un petit nombre d'entre eux, sous forme de vacations, des financements-relais au delà de ces 3 ans ; d'autres moniteurs ont reçu des financements d'origine privée (SIDACTION). Ces modes de financement restent peu satisfaisants. Un système contractuel renouvelable tous les deux ans pour une période maximum de 6 ans serait plus approprié.

Un problème encore plus crucial est l'impossibilité de proposer à ces moniteurs bien formés (au moins 2 à 3 ans d'expérience) et ayant de bonnes connaissances en matière d'essais cliniques, des postes de Chef de Projet. Ce profil de poste, qui existe dans l'industrie pharmaceutique, correspond à un rôle essentiel dans les essais cliniques : le chef de projet est l'émanation du promoteur dans la conduite de l'essai et exerce à ce titre des responsabilités scientifiques, d'animation et de coordination.

Pour le maintien de notre capacité à réaliser des essais de qualité, il est urgent de trouver une solution à ce problème. Un dispositif contractuel avec des émoluments du niveau PH serait sans doute une des solutions acceptables. Un support du type "PH contractuel" pourrait y pourvoir, mais, dans l'état actuel des textes, le dispositif réglementaire n'a pas été jugé attractif par les candidats potentiels. Il conviendrait donc soit de revoir ces textes, soit de trouver des supports plus adaptés.

L'affectation de ces Chefs de Projet devrait être mûrement réfléchie. Si l'on souhaite qu'ils travaillent au service de projets collectifs et conservent une mobilité, il faudrait les rattacher au promoteur ou à un service commun dépendant du promoteur, ou à des "Centres de recherche thérapeutique" implantés dans un hôpital ou un groupe d'Hôpitaux ; ces centres, à inventer, pourraient, comme les Centres d'Investigation Clinique (CIC), être organisés en commun par les administrations hospitalières et les organismes de recherche. Le CIC lui-même pourrait être un support de gestion du chef de projet.

Le total des recrutements à prévoir à court terme ainsi que les conditions de recrutement devraient faire l'objet d'un inventaire précis. Si l'on pouvait recruter 15 à 20 personnes en 3 à 5 ans, la situation des essais cliniques serait grandement améliorée.

Des médecins ayant le profil de "Chefs de Projet" seraient également très utiles dans d'autres types de recherche clinique comme études épidémiologiques de longue durée (études de cohortes).

Techniciens d'Etudes Cliniques ou Biologiques

Les actuels techniciens d'études cliniques, à la différence des médecins d'études cliniques ne posent pas de problèmes statutaires, car, tout en exerçant une autre fonction, ils restent attachés à leur corps d'origine (infirmier ou technicien biologiste). Toutefois la compétence, l'expérience et les diplômes acquis par certains d'entre-eux les conduit légitimement à souhaiter une valorisation. Celle-ci pourrait devenir effective grâce à des primes, des échelons statutaires, l'accès à un corps d'Assistants d'Etudes Cliniques, (qui a déjà fait l'objet de discussions préliminaires).

Un autre problème essentiel est de faire émerger parmi les TEC, ou de recruter directement, des personnes ayant un autre profil de carrière, qui existe lui-aussi dans l'Industrie, celui d'Attaché de Recherches Cliniques (ARC). L'ARC est un technicien de haut niveau qui travaille en liaison avec le Chef de Projet pour mettre en place un essai clinique dans les sites, visiter ceux-ci et s'assurer de la qualité des données. Il pourrait s'agir aussi d'un médecin, d'un biologiste ou d'un pharmacien. Son rôle est différent de celui des TEC déjà existants, qui travaillent dans les sites avec les investigateurs et non directement avec le promoteur ou le chef de projet. Comme eux, ils doivent connaître parfaitement le protocole et les bonnes pratiques cliniques, mais en plus ils doivent exercer avec autorité et diplomatie des missions de vérification sur site et accepter de ce fait une grande mobilité pour visiter des sites éloignés. Si l'on recrute de telles personnes dans le cadre de la promotion de TEC actuels, un profil de carrière particulier et une valorisation suffisante sont à trouver.

Un chef de projet pouvant normalement former équipe avec deux ARC, on peut en déduire que le recrutement de ces derniers, étalé sur quelques années, devrait être numériquement environ le double de celui des chefs de projet. L'organisation de leur travail et la gestion de leur activité devrait obéir aux mêmes principes que ceux qui ont été énoncés ci-dessus pour ceux-ci.

Les autres membres de l'équipe soignante

Si les médecins et les techniciens constituent le "noyau dur" de l'activité de recherche, celle-ci doit aussi pouvoir compter sur la participation active et volontaire des autres soignants. Encore faudrait-il qu'ils soient correctement informés de l'activité de recherche, ce qui n'est pas toujours le cas. Un effort important doit donc être fait pour que les protocoles de recherche soient mieux présentés à l'ensemble des soignants, qui auront, par leurs actes et leurs attitudes, un rôle essentiel dans le déroulement des études.

3.2. Gestion de la recherche

Bien que la Loi hospitalière de 1991 confirme que la recherche est l'une des fonctions essentielles de l'hôpital public, bien que la Direction des Hôpitaux se soit sérieusement impliquée dans la recherche (notamment en créant la fonction de Technicien d'Etudes Cliniques), bien que la majeure partie des financements (ainsi que le surcoût des essais) transite par les hôpitaux, les administrations hospitalières restent souvent frileuses et peu informées. Il en résulte beaucoup d'incompréhensions et de lenteurs dommageables pour la dynamique du système. L'attention des directeurs d'hôpitaux devrait être attirée sur ce problème et une "Cellule Recherche" devrait être créée dans chaque hôpital. Elle aurait pour but de gérer, pour l'investigateur, les contrats et les crédits de recherche publics (et éventuellement industriels) et d'établir un dialogue positif avec les agences et organismes coordonnateurs de la recherche. Bien que les sommes en jeu soient faibles par rapport au budget hospitalier général, elles sont le support de l'innovation et méritent, à cet égard, une attention particulière. En résumé, il ne s'agit pas de créer de nouveaux moyens, mais plutôt d'affirmer une volonté politique des institutions hospitalières et de mieux gérer les moyens attribués pour la recherche à l'hôpital.

3.3 - Cooperation entre discipline et rapports avec la recherche clinique dans d'autres domaines

La recherche clinique de qualité suppose une coopération étroite avec d'autres disciplines, notamment biologiques et méthodologiques. Ces interactions peuvent être favorisées au plan loco-régional au sein des hôpitaux, des universités et des formations de recherche INSERM ou CNRS mais bien souvent les coopérations doivent dépasser l'hôpital ou le CISIH et s'étendre à un échelon national ou international. Une des fonctions de l'ANRS et des organismes de recherche est de favoriser ces interactions.

Une autre voie de coopération à explorer concerne la recherche clinique dans d'autres domaines, d'autant que la pathologie créée par le VIH a des retombées dans un grand nombre de spécialités. L'amélioration nécessaire de la qualité des soins imposera de plus en plus souvent l'intervention de protocoles dans la vie quotidienne de Chaque hôpital. Or les essais cliniques, comme l'épidémiologie hospitalière constituent une pédagogie permanente des bonnes méthodes et des bonnes pratiques, quelle que soit discipline à laquelle ils s'appliquent. On peut donc imaginer que des chefs de projet et des ARC travaillant dans la recherche sur le SIDA puissent, dans l'avenir, et s'ils le souhaitent, travailler ultérieurement dans d'autres domaines et réciproquement. Ceci serait possible, via les interactions entre le Programme Hospitalier de Recherche Clinique et les Agences et Organismes de recherche, si on parvient à optimiser la gestion de ces personnes en leur assurant une carrière raisonnable tout en préservant leur mobilité.

3.4- Recherche et communication

L'information scientifique relative à la recherche biologique et médicale constitue un enjeu essentiel, compte tenu de son impact sur le développement même de la recherche, sur l'amélioration des soins et sur le bien-être des malades et de leurs proches. L'intérêt manifesté par la société sur ce sujet et les questions d'ordre éthique qu'il soulève ont justifié la réalisation d'un rapport par le Conseil Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie (CCNE - avis n° 45-mai 1995). Celui-ci comporte un ensemble de propositions et de réflexions, notamment -une déontologie de l'émission d'informations par les chercheurs et instituts de recherche; des règles de bonne conduite des chercheurs envers les médias et réciproquement ; des mesures tendant à aider chercheurs et journalistes à résister aux pressions financières dont ils peuvent être l'objet ; des initiatives concertées visant à favoriser la formation du jugement critique en ces matières dans le public le plus large-. Ce rapport permet donc de situer le cadre général de la problématique dans laquelle s'insère celle qui concerne plus spécifiquement l'infection par le VIH et le sida. De ce point de vue, deux points du rapport du CCNE nous paraissent devoir être développés.

- Le premier concerne le mode de divulgation initiale des résultats scientifiques et notamment de ceux des essais thérapeutiques. Celui-ci correspond traditionnellement à la publication dans une revue scientifique à comité de lecture. Mais ce dispositif classique de diffusion et de validation de l'information ne répond pas à l'exigence de rapidité inhérente à la situation des personnes atteintes de maladies graves. Cela a conduit, à juste titre, au développement de différentes démarches de divulgation initiale des résultats, préliminaires ou définitifs, en amont de la publication elle-même : communiqué de presse, lettre à un journal scientifique etc... Ce type de communication pose avec encore plus d'acuité les questions relatives à la qualité, et à l'interprétation des données. En l'absence d'une validation par les pairs, c'est aux producteurs de données de tout mettre en oeuvre pour présenter le maximum de garanties de fiabilité, de pertinence et d'intelligibilité. En dernier lieu, il est indispensable de préciser au mieux le bénéfice médical attendu au vu des données scientifiques recueillies afin d'éviter de nourrir tout espoir démesuré ou au contraire tout désespoir infondé.
- Le deuxième point concerne le public de l'information scientifique ou plus exactement les publics, tous les malades, leurs familles, leurs associations, leurs soignants ; mais aussi, tous les jeunes d'âge scolaire, leurs parents, leurs enseignants ; tous les participants des grandes solidarités sociales, etc... Ce sont, en fin de compte, tous les citoyens qui vivent l'essor des savoirs et pouvoirs biologiques et médicaux dans un mélange d'espérance admirative

et d'inquiétude critique. C'est eux tous qu'il faut s'efforcer à mettre de la partie, pour les faire partenaires d'un effort collectif où l'éthique est inséparable de la démocratie¹.

Lors de la communication des résultats, deux de ces -récepteurs- de l'information doivent faire l'objet d'une particulière attention, d'une part les patients de l'essai, et d'autre part les soignants des patients atteints de la même maladie. Pour ce qui concerne les patients de l'essai, tout doit être mis en oeuvre pour qu'ils ne soient pas amenés à découvrir dans les médias les résultats qui les concernent au premier chef. Les producteurs de l'information doivent donc élaborer une stratégie de communication qui prenne en compte cet objectif en s'appuyant sur les investigateurs de l'essai, et en élaborant des documents d'information adaptés. Pour ce qui concerne les soignants, le problème s'intègre en fait dans celui de l'ensemble des moyens mis en oeuvre pour assurer l'information et la formation continue des professionnels, en l'occurrence ceux de la santé. Si la formation a fait l'objet de nombreuses initiatives publiques ces dernières années, cela n'est pas le cas pour l'information en temps réel. Il serait regrettable que celle-ci ne repose que sur des médias grand public ou sur ceux qui dépendent d'intérêts industriels. Dans le domaine de l'infection par le VIH, l'initiative récente prise par les pouvoirs publics de mettre en place une ligne téléphonique nationale à destination des professionnels de la santé pour qu'ils puissent disposer rapidement d'une information référente dans tous les domaines de cette pathologie nous paraît, dans ce contexte, devoir être encouragée.

¹ Les citations entre guillemets sont extraites de l'Avis n°45 (31 mai 1995) du Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, portant sur les questions éthiques posées par la transmission de l'information relative à la recherche biologique et médicale (rapporteurs : Henri Atlan, Lucien Steve).

4 - Recommandations

1. La recherche clinique notamment à visée thérapeutique et épidémiologique est une mission fondamentale des Hôpitaux et notamment des CHU. Elle doit être organisée, sur les lieux de soins. Elle permet non seulement de faire progresser les connaissances mais aussi de changer les comportements et d'améliorer la qualité des soins.

2. L'affirmation d'une volonté politique reconnaissant de fait le rôle de l'Hôpital dans la recherche, mission qui lui est reconnue par la loi hospitalière aurait un effet dynamisant certain. Les Directeurs d'Hôpitaux devraient être mieux informés, formés et responsabilisés à cet égard et chaque Hôpital devrait disposer d'une cellule administrative capable d'établir les contrats de recherche, de gérer les crédits correspondants et d'instituer un contact permanent avec les agences et organismes coordonnateurs de la recherche.

3. Parmi les personnels intervenant dans la recherche, à côté des médecins hospitaliers et hospitalo-universitaires, les moniteurs d'études cliniques (MEC) ou biologiques (MEB) jouent un rôle majeur. Une innovation essentielle serait la création, dans le prolongement de ces fonctions du profil de poste correspondant à celui de Chef de Projet dans l'industrie, lequel agit au nom du promoteur et constitue la cheville ouvrière dans la conduite d'un essai clinique. Un support de type praticien hospitalier contractuel pourrait être utilisé pour recruter ces personnes à condition que les textes réglementaires correspondants soient rendus moins dissuasifs.

Dans les sites où la présence d'un moniteur n'est pas justifiée, la mise à disposition de -vacations de recherche- doit pouvoir s'effectuer avec la plus grande souplesse sous la responsabilité de l'investigateur.

4. Il convient de proposer aux Techniciens d'Etudes Cliniques (TEC) la valorisation de leur carrière, ce qui permettrait aux plus performants d'entre eux de travailler à la coordination d'essais multicentriques, en assurant la fonction d'ARC (attaché de recherche clinique). Non affecté à un service particulier, l'ARC doit pouvoir exercer avec autorité et diplomatie des missions de vérification sur site et donc accepter une grande mobilité.

5. Dans les services hospitaliers, les personnels médecins et non médecins qui interviennent directement dans la recherche devraient mieux informer l'ensemble des soignants des protocoles en cours et de leurs impératifs. Leur participation active et éclairée est en effet essentielle, non seulement pour le bon déroulement des études, mais aussi pour le dynamisme de l'ensemble de l'équipe.

6. Les promoteurs et les hôpitaux devraient être encore plus attentifs aux besoins des pharmacies hospitalières dont le rôle dans les essais cliniques est essentiel. Les mises à niveau en personnel et en équipement qui seraient encore nécessaires devraient être

assurées.

7. Une recherche clinique de qualité suppose la coopération avec d'autres disciplines, notamment biologiques et méthodologiques. Une autre voie de coopération est également à explorer, celle qui concerne d'autres domaines que celui de la pathologie liée au VIH.

8. Les recommandations du Comité National d'Ethique concernant la communication de l'Information Scientifique relative à la recherche biologique et médicale devraient être appliquées par l'ensemble des acteurs de cette recherche. L'information des patients de l'essai au moment de la communication des résultats de celui-ci doit faire l'objet d'une démarche particulière, initiée par le promoteur.

PROPHYLAXIE DES INFECTIONS OPPORTUNISTES

En 1996, les infections opportunistes constituent toujours la principale manifestation du SIDA, même si, pour certaines d'entre elles, la fréquence avec laquelle elles révèlent le SIDA, et leur incidence au cours du SIDA, ont évolué au cours des cinq dernières années (Tableau 1). Ces infections restent redoutables, par leur morbidité et leur mortalité immédiates, et aussi parce qu'elles accélèrent l'histoire naturelle de l'infection à VIH.

Pour certaines d'entre elles comme la pneumocystose l'on dispose de prophylaxies efficaces : l'effort doit porter ici sur leur mise en oeuvre effective et en temps voulu. Pour d'autres infections, comme la maladie à CMV, dont la fréquence croît, on manque encore de prophylaxie efficace, bien tolérée et facile à administrer.

PNEUMOCYSTOSE

En 1995, la pneumocystose pulmonaire représentait encore 20% des pathologies inaugurales du SIDA en France (tableau 1). En dépit d'une prophylaxie très accessible et d'une remarquable efficacité, elle reste donc toujours l'infection opportuniste inaugurant le plus souvent le SIDA. Les efforts doivent donc porter ici sur l'information et la mise en oeuvre des prophylaxies recommandées.

1 - Prophylaxie primaire et prophylaxie secondaire.

La prophylaxie primaire est justifiée dès que le taux des lymphocytes CD4 devient inférieur à $200/\text{mm}^3$, ou représente moins de 15% des lymphocytes totaux. La survenue de pneumocystose chez quelques patients ayant plus de 200 lymphocytes CD4 (ou plus de 15% de CD4) incite cependant à ne pas être trop rigide sur ce seuil. Ainsi, l'indication de cette prophylaxie peut être élargie si le patient est cliniquement symptomatique, ou en cas de baisse rapide du taux de lymphocytes CD4. L'indication d'une prophylaxie primaire en cas de chimiothérapie pour un lymphome ou un sarcome de Kaposi est justifiée quel que soit le taux de lymphocytes CD4.

Tous les patients ayant présenté une pneumocystose pulmonaire doivent bénéficier d'une prophylaxie secondaire.

Chez les patients recevant une *association pyriméthamine - sulfadiazine* en traitement d'attaque ou d'entretien de la toxoplasmose, il n'est pas nécessaire de réaliser de prophylaxie de la pneumocystose, dans la mesure où cette association prévient efficacement sa survenue.

2 - Traitements disponibles (Tableau 2).

2.1 - Prophylaxie de référence

Le cotrimoxazole est le médicament le plus efficace. L'adjonction d'acide folinique n'est pas nécessaire. Les posologies de cotrimoxazole ayant démontré leur efficacité sont soit: 800 mg de sulfaméthoxazole associés à 160mg de triméthoprime (1cp/j de Bactrim Forte ou d'Eusaprim Forte), soit : 400mg de sulfaméthoxazole associés à 80mg de triméthoprime (1cp/j de Bactrim ou d'Eusaprim ou 1cp de Bactrim Forte 3 fois/semaine). Lorsque l'objectif visé est la seule prophylaxie de la pneumocystose, l'utilisation de la faible dose serait préférable car elle est aussi efficace que la forte dose et serait à l'origine d'effets secondaires plus retardés voire, pour certains, moins fréquents.

La prophylaxie par le cotrimoxazole présente en plus l'avantage d'une action préventive vis à vis de la toxoplasmose et de certaines infections bactériennes. Dans cette perspective de prophylaxie combinée, l'efficacité des doses réduites de cotrimoxazole est en cours d'évaluation.

2.2 Autres traitements prophylactiques

Ces prophylaxies sont moins efficaces, et ne se justifient donc qu'en cas d'intolérance au cotrimoxazole. Il est donc important, avant de les utiliser, de s'assurer que l'intolérance au cotrimoxazole est réelle et incontournable. En cas d'effets secondaires mineurs ou modérés, la poursuite du cotrimoxazole ou sa réintroduction s'il a été interrompu doivent être envisagées. La réintroduction, effectuée sous stricte surveillance doit être progressive en débutant par une très faible dose, comme dans le cadre des différents protocoles de désensibilisation, même si l'efficacité de ces derniers n'a pas été démontrée dans des études contrôlées. Cette réintroduction est contre-indiquée si l'arrêt a été motivé par un effet secondaire grave (choc anaphylactique, syndrome de Lyell).

Les autres stratégies prophylactiques sont les suivantes :

- Aérosols de pentamidine (administrés à raison de 300mg/mois par le dispositif Respirgard II ®). Ils sont surtout intéressants lorsqu'une prophylaxie de la toxoplasmose n'est pas nécessaire. Leur efficacité est, cependant, moindre que celle du cotrimoxazole lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 100/mm³. Cette efficacité est, de plus, très dépendante des conditions de réalisation. Enfin, ils sont contre-indiqués chez les patients suspects ou atteints de tuberculose bacillifère.

- Dapsone à la posologie de 50 ou 100mg/j. Globalement son efficacité est moindre que celle du cotrimoxazole, surtout lorsqu'elle est prescrite à la dose réduite de 50mg/j. Chez les patients intolérants au cotrimoxazole, il existe une intolérance croisée

dans 30 à 40% des cas. De plus un effet délétère de la disulone® (dapsons + protoxalate de fer) a été observé sur la survie dans une étude de prophylaxie secondaire chez des patients très immunodéprimés.

- Une association de dapsons (50mg/j), de pyriméthamine (50mg/semaine) et d'acide folinique. Cette association, aussi efficace que les aérosols de pentamidine en prophylaxie primaire de la pneumocystose, a l'avantage de prévenir efficacement la survenue de la toxoplasmose.

- Dans certaines situations difficiles où toutes les prophylaxies proposées ci-dessus sont irréalisables ou ont été en échec on peut proposer d'utiliser les aérosols de pentamidine de façon plus rapprochée (2 fois/mois), ou la pentamidine par voie parentérale (1 fois/mois).

- L'atovaquone, actuellement en cours d'évaluation dans cette indication, pourrait constituer une solution supplémentaire.

INFECTIONS BACTERIENNES A PYOGENES

Les infections bactériennes surviennent à tous les stades de l'infection par le VIH, quel que soit le mode de transmission. Ces infections sont préoccupantes en raison de leur incidence élevée, et de leur caractère invasif, chronique et récidivant.

1 - Infections des voies aériennes (bronchites, sinusites, pneumopathies)

Les facteurs de risque de ces infections, bien analysés dans le cadre des pneumopathies sont les suivants : degré d'immunodépression, toxicomanie intraveineuse et tabagisme (lorsque le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³). Les germes responsables sont principalement *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*, mais *Klebsiella pneumoniae*, et *Pseudomonas aeruginosa* sont aussi en cause à un stade avancé de l'infection par le VIH. L'émergence de souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline est un phénomène récent qui doit être pris en compte dans la stratégie thérapeutique et justifie une surveillance épidémiologique. Les moyens de prévention des pneumopathies sont nombreux. Aucun d'entre eux n'a été cependant évalué de manière prospective. Ce sont les suivants :

- La vaccination anti-pneumococcique : (voir chapitre 5)
- La vaccination *anti-Haemophilus* : (voir chapitre 5)
- L'arrêt du tabagisme : il doit au moins être proposé
- L'antibiothérapie continue. L'efficacité préventive du cotrimoxazole ou des macrolides vis à vis des infections bactériennes a été indirectement démontrée dans des études de prophylaxie d'autres infections opportunistes. L'efficacité de cette antibiothérapie continue est cependant limitée par l'émergence de souches résistantes. Chez les patients souffrant de pneumopathies sévères et récidivantes,

bactériologiquement documentées, l'administration continue d'une antibiothérapie adaptée est habituellement entreprise même si l'efficacité de cette mesure reste à démontrer.

- Les immunoglobulines polyvalentes. Les études prospectives entreprises chez les enfants recevant une prophylaxie anti-pneumocystose par le cotrimoxazole ont montré que les immunoglobulines n'apportaient alors aucun bénéfice supplémentaire. Les immunoglobulines n'ont donc aucune indication prophylactique systématique.

- La prise en charge des infections des voies aériennes supérieures. Elle repose théoriquement sur l'antibiothérapie de chaque épisode infectieux aigu. En pratique, la répétition rapprochée de ces épisodes conduit souvent à proposer des prélèvements valides pour identifier un germe inhabituel, un drainage des sinus, voire une antibiothérapie par aérosol en cas de suppuration chronique des voies aériennes supérieures et inférieures.

2 - Infection bactérienne d'origine intestinale

Ces infections sont essentiellement représentées par les salmonelloses non typhiques et les infections à *Campylobacter*. La prophylaxie secondaire des septicémies à *Salmonelles* fait appel aux antibiotiques classiquement utilisés dans leur traitement d'attaque, fluoroquinolones notamment. L'administration de zidovudine dispenserait de cette prophylaxie, car elle est active sur les salmonelles.

TOXOPLASMOSE

La toxoplasmose est une infection opportuniste fréquente en France, qui se développe en l'absence de prophylaxie chez 25% des patients ayant une sérologie de la toxoplasmose positive. Cette infection est grave car souvent responsable de séquelles neurologiques et associée à une mortalité significative. Avec la pneumocystose, elle constitue une cible privilégiée des stratégies prophylactiques.

1 - Acquis récents.

1.1 - Meilleure connaissance des facteurs prédictifs de survenue de la toxoplasmose. Un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés :

- L'existence d'une infestation par le parasite attestée par une sérologie de la toxoplasmose positive, la survenue d'une toxoplasmose étant exceptionnelle chez les sujets ayant une sérologie négative.
- Le degré d'immunodépression apprécié par la présence de manifestations cliniques du stade B ou C de l'infection par le VIH, et par le nombre de lymphocytes CD4. En effet, plus de 95% des patients développant une toxoplasmose ont moins de 100 CD4/mm³.
- D'autres facteurs de risque semblent également associés à un risque plus élevé de toxoplasmose : âge inférieur à 35 ans, titre d'anticorps antitoxoplasmique supérieur à 150 UI/ml (ELISA, immunofluorescence).

1.2 - Efficacité démontrée de l'activité prophylactique du cotrimoxazole sur la toxoplasmose.

L'analyse sous traitement d'études prospectives et les études cas-témoin évaluant le cotrimoxazole en prophylaxie de la pneumocystose ont permis de constater son efficacité prophylactique conjointe vis à vis de la toxoplasmose. En effet, le nombre de toxoplasmoses observé chez les patients recevant le cotrimoxazole est faible, estimé de 2 à 5 pour cent années-patients.

2 - Prophylaxie secondaire.

En son absence la toxoplasmose récidive dans 50 à 80% des cas. Elle est donc indispensable et ne doit pas être interrompue. L'association pyriméthamine (25-50mg/j) + sulfadiazine (2-3g/j) + 1 acide folinique (5-15mg/j) est la prophylaxie secondaire de référence. Outre la rechute de la toxoplasmose, elle prévient également la survenue de la pneumocystose. L'expérience montre cependant qu'il est difficile de maintenir cette association de manière prolongée du fait de sa toxicité. Dans de tels cas, l'association pyriméthamine (50mg/j) + clindamycine (1,2g/j) est une alternative possible. Mais son efficacité est moindre et elle ne prévient pas la pneumocystose.

Il existe des cas difficiles où aucune de ces deux associations n'est envisageable. D'autres associations ont pu alors être proposées utilisant l'atovaquone, la pyriméthamine, la clarithromycine, l'azithromycine, la minocycline.

3 - Prophylaxie primaire (Tableau 3).

3.1 - Chez les patients infectés par le VIH et dont la sérologie de la toxoplasmose est négative. La prévention de l'infestation repose sur des recommandations d'hygiène : consommation de viande bien cuite, lavage des mains et des instruments de cuisine, éviter la consommation de crudités et les contacts directs avec les objets pouvant être contaminés par les excréments de chats. La sérologie de la toxoplasmose doit être contrôlée au moins une fois par an, de manière plus rapprochée dans le sous groupe de patients avec moins de 200 lymphocytes CD4/mm³ et ne recevant pas de cotrimoxazole, pour dépister une éventuelle séroconversion, dont l'incidence est estimée à environ 2% par an.

3.2 - Chez les patients dont la sérologie de la toxoplasmose est positive et dont le taux de lymphocytes CD4 sanguin s'abaisse au-dessous de 200 CD4/mm³, le cotrimoxazole, systématiquement prescrit pour assurer une prophylaxie de la pneumocystose, prévient également la toxoplasmose. Dans la mesure où des incertitudes persistent quant à la dose de cotrimoxazole nécessaire à la prévention de la toxoplasmose une étude est en cours comparant l'efficacité de deux doses quotidiennes de cotrimoxazole (un comprimé de Bactrim simple/j versus un comprimé de Bactrim forte/j).

3.3 - Chez les patients dont la sérologie de la toxoplasmose est positive mais qui sont intolérants au cotrimoxazole. Une alternative au cotrimoxazole est d'autant plus nécessaire que sont présents les facteurs de risque suivants : CD4 < 100/mm³, stade clinique B ou C de l'infection par le VIH, âge < 35 ans, taux d'anticorps antitoxoplasmiques > 150 UI/l.

L'efficacité de l'association dapsons (50mg/j) + pyriméthamine (50mg/semaine) + acide folinique (25mg/semaine) a été démontrée dans le cadre d'une étude prospective randomisée de prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose. Cette étude ne retrouvait pas de diminution significative de survie chez les patients recevant la dapsons. Cette association reste donc l'alternative de référence. Le recours à cette association est cependant limité par l'intolérance à la dapsons observée chez 30 à 40% des patients intolérants au cotrimoxazole. La pyriméthamine (50mg trois fois par semaine) associée à l'acide folinique (15mg trois fois par semaine) n'a pu démontrer son efficacité dans une étude prospective, randomisée, de prophylaxie primaire de la toxoplasmose analysée en intention de traiter. Cependant, l'analyse sous traitement de cette étude montre une incidence de la toxoplasmose plus faible chez les patients prenant la pyriméthamine (4% année-patients) par rapport au placebo (12% année-patients). L'atovaquone est actuellement en cours d'évaluation chez les patients intolérants au cotrimoxazole. La clarithromycine et l'azithromycine pourraient également s'avérer intéressantes du fait de leur activité in vitro sur le parasite.

INFECTION A CYTOMEGALOVIRUS

Contrairement aux infections opportunistes dont l'incidence a diminué du fait des prophylaxies primaires disponibles, l'incidence de la maladie à CMV comme infection inaugurale du SIDA, y compris dans ses localisations extra-oculaires, a augmenté, atteignant 10% en 1996. Une maladie à CMV est de plus observée chez 30 à 40% des patients au cours de l'évolution du SIDA.

1 - Acquis récents.

1.1 - Meilleure connaissance des facteurs prédictifs de survenue de maladie à CMV. Deux facteurs prédictifs principaux ont été identifiés :

- Le taux de lymphocytes CD4. La maladie à CMV survient presque exclusivement chez des patients ayant un taux de lymphocytes CD4 < 100/mm³ et surtout inférieur à 50/mm³. Au moment du diagnostic de maladie à CMV, le taux moyen de CD4 est d'environ 20/mm³. Chez les patients dont le taux de lymphocytes CD4 est < 50/mm³, l'incidence de la maladie à CMV se situe entre 20 et 40% à 18 mois.

- Les marqueurs virologiques. Deux études prospectives ont montré que la virémie à CMV est un facteur pronostique prépondérant de la survenue de la maladie à CMV, indépendamment du taux de lymphocytes CD4. Lorsqu'elle est positive, l'incidence de maladie à CMV est de l'ordre de 50 % à 6-9 mois. La valeur pronostique d'autres marqueurs virologiques sanguins, tels que l'antigénémie CMV pp 65 et la PCR-ADN CMV est en cours d'évaluation. Ces marqueurs auraient l'avantage d'introduire une donnée quantitative, et d'améliorer la reproductibilité.

1.2 - Mise au point de thérapeutiques de modalité d'administration plus aisées :

- une forme orale de ganciclovir pour laquelle on dispose de données d'efficacité et de tolérance en prophylaxie primaire et secondaire.

- un dispositif intravitréen à relargage prolongé de ganciclovir (implants intravitréens).

- le cidofovir (HPMPC) administrable par voie intraveineuse discontinuée (tous les 8 ou 15 jours).

2 - Prophylaxie secondaire des infections à CMV.

Elle est justifiée pour les rétinites en raison de la survenue systématique de rechute dans un délai moyen de 2 à 3 semaines après le traitement d'attaque.

2.1 - Deux traitements administrés par voie intra-veineuse quotidienne ont démontré leur efficacité en prophylaxie secondaire des rétinites, retardant les rechutes, qui ne surviennent qu'après un délai moyen de 2 à 4 mois: le ganciclovir à la dose de 5 mg/kg/j et le foscarnet à la dose de 100 à 120 mg/kg/j. Le choix de l'un ou l'autre de ces médicaments repose sur leur profil de tolérance (toxicité essentiellement hématologique pour le ganciclovir, et rénale pour le foscarnet), et l'absence de résistance croisée du CMV, ce qui autorise un changement de molécule en cas d'échec. Ces traitements exposent, cependant, aux complications liées à la présence d'un cathéter veineux central.

2.2 - Il existe d'autres possibilités thérapeutiques:

Le ganciclovir oral. Les rechutes surviennent de façon un peu plus précoce qu'avec un traitement par voie intra-veineuse quotidien, mais il dispense des contraintes et des complications de la voie intraveineuse. Ses principaux effets secondaires sont hématologiques et rénaux. Il a obtenu une AMM dans cette indication à la dose de 3g/jour (12 gélules en 3 prises au cours des repas). Il est déconseillé en cas de diarrhée chronique.

Les injections intra -vitréennes hebdomadaires de ganciclovir. Leur efficacité est comparable au traitement intra-veineux en ce qui concerne le délai de rechute de la rétinite. Elles constituent une alternative en cas d'impossibilité d'utilisation des traitements intra-veineux ou du ganciclovir oral. Ce traitement a l'inconvénient majeur d'être le traitement local d'une infection systémique et de n'apporter aucune protection vis à vis des localisations extraoculaires.

D'autres possibilités thérapeutiques sont en d'évaluation. Les implants intravitréens de ganciclovir, évalués dans deux essais aux USA, ont montré leur efficacité en retardant l'apparition des rechutes par rapport au traitement intraveineux habituel. Ce traitement local n'évite cependant pas le développement de rétinite controlatérale ou de localisations extra-oculaires, et expose au risque de décollement de rétine. *Le cidofovir par voie intraveineuse* a pour avantage ses modalités d'administration (une administration intraveineuse tous les 8 à 15 jours, sans nécessiter de cathéter), avantage contrebalancé par la toxicité rénale du produit et les effets secondaires du probénécide systématiquement associé pour la prévenir.

3 - Prophylaxie primaire des infections à CMV.

Chez les patients séronégatifs pour le CMV (25% des patients hétérosexuels ou toxicomanes, 5% des homosexuels), le respect de précautions transfusionnelles (transfusion de sang déleucocyté ou séronégatif) est justifié. C'est aux patients séropositifs pour le CMV, que s'adressait la chimioprophylaxie primaire. Elle serait logique et souhaitable chez les patients à risque de maladie à CMV, c'est à dire les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 < 50/mm³ et des anticorps anti-CMV. Dans un avenir proche, cette prophylaxie pourrait être limitée aux patients porteurs d'un ou plusieurs marqueurs sanguins de réactivation du CMV ; seront retenus les marqueurs virologiques dont la technique de recherche et les résultats fournis seront standardisés, et dont la valeur pronostique aura été validée. Actuellement, il n'existe cependant pas de prophylaxie d'efficacité satisfaisante :

Le ganciclovir oral a été évalué dans deux essais de prophylaxie primaire, randomisés en double aveugle contre placebo. Administré à la dose de 3g/jour chez des patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 50/mm³, il a réduit de 49%, à 18 mois, le risque de survenue de rétinites et de colites dans une étude, mais n'a pas modifié la durée de survie. Ce bénéfice prophylactique n'a pas été retrouvé dans la seconde étude, qui ne comportait cependant pas de surveillance systématique du Fond d'oeil à l'inclusion ni au cours du suivi.

L'aciclovir, même à forte dose, n'a pas d'effet préventif sur la survenue de la maladie à CMV au cours de l'infection par le VIH.

Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, a fait l'objet d'un essai randomisé le comparant à deux posologies d'aciclovir : les premiers résultats faisaient état de l'absence d'effet préventif significatif et d'une surmortalité. Ces données préliminaires ont été remises en cause par l'analyse finale, qui conclut à une réduction de l'incidence de la maladie à CMV à 12 mois au prix d'une fréquence plus élevée d'effets secondaires digestifs sévères, et d'une tendance (non significative) à une survie plus courte.

Ces considérations conduisent à rappeler que *le dépistage précoce des rétinites à CMV par examen régulier du fond d'oeil (FO) chez les patients à risque de maladie à CMV reste d'actualité*. L'institution de toute prophylaxie devra être précédée et accompagnée de la surveillance du FO. La périodicité de cette surveillance au cours des essais thérapeutiques est de 2 à 3 mois.

4 - Cas particulier de la grossesse.

Lc ganciclovir et le foscarnet administrés par voie générale sont contre-indiqués chez les femmes enceintes en raison de leur tératogénicité. Mais peu de femmes deviennent enceintes à ce stade de la maladie ou gardent leur enfant.

INFECTIONS A MYCOBACTERIUM AVIUM

Les infections à *Mycobacterium avium* représentent une pathologie de plus en plus préoccupante chez les patients infectés par le VIH dont le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 50/mm³ du fait de leur incidence croissante, et de leur impact sur la réduction de la durée de vie. Le réservoir de germes semble être très dispersé dans l'environnement. La porte d'entrée dans l'organisme peut être respiratoire et surtout digestive. Une colonisation asymptomatique peut précéder la dissémination de l'infection. Dans la mesure où le réservoir de germe est ubiquitaire, les efforts de prévention doivent porter sur la mise en oeuvre de la prophylaxie primaire. A l'inverse de la tuberculose, la transmission interhumaine des mycobactéries aviaires n'est pas rapportée.

1- Prophylaxie primaire.

1.1 - Molécules disponibles.

La rifabutine est la seule molécule ayant fait l'objet d'études publiées dans la littérature. Deux essais prospectifs randomisés évaluant la rifabutine à la dose de 300 mg/j contre un placebo ont été réalisés aux USA et au Canada chez des patients atteints de SIDA et ayant un taux de lymphocytes CD4 < 200/mm³. Dans ces deux études, la réduction du risque d'infection à *M. avium* a été d'environ 50 %. Le bénéfice de la prophylaxie n'est apparu significatif que pour les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 < 75/mm³. Une différence significative sur la durée de vie n'a été observée que dans l'une des deux études. Parmi les patients recevant le traitement actif et en échec microbiologique, aucune résistance de *M. avium* à la rifabutine ne fut documentée.

Les nouveaux macrolides *clarithromycine* et *azithromycine* ont également démontré une efficacité en prophylaxie primaire en monothérapie ou en association à la rifabutine. Des résultats préliminaires ont été rapportés lors de congrès internationaux. Un essai prospectif évaluant la clarithromycine à la dose de 1000 mg/j contre un placebo a été mené simultanément aux USA et en Europe chez des patients ayant un taux de lymphocytes CD4 < 100/mm³. Dans le groupe traité par clarithromycine, la réduction du risque d'infection à *M. avium* a été de 69 % (4,5% contre 12,5%) au cours des 9 mois de l'étude. Parmi les patients recevant la clarithromycine et en échec microbiologique, une résistance de *M. avium* à la clarithromycine a été documentée dans 30 à 60% des cas. Il s'agit de plus d'une résistance croisée avec l'azithromycine. Un essai prospectif avec une seule prise hebdomadaire d'azithromycine à la posologie de 1200 mg contre placebo a également révélé une réduction significative du risque d'infection à *M. avium* (11% contre 25%); une résistance de *M. avium* à l'azithromycine a pu être observée chez 10% des patients recevant l'azithromycine et se trouvant en échec microbiologique. Enfin, deux essais prospectifs de bithérapie associant clarithromycine ou azithromycine à la rifabutine ont révélé une efficacité supérieure à la monothérapie et un moindre risque de sélection de mutants résistants au prix d'une moins bonne tolérance et d'un risque accru d'interactions médicamenteuses.

1.2 - Indications et modalités de la prophylaxie primaire.

La prophylaxie primaire devrait être discutée dès que le taux de lymphocytes CD4 devient inférieur à $75/\text{mm}^3$. Avant sa mise en route, une tuberculose et une infection à *M. avium* doivent être éliminées par l'examen clinique, la réalisation d'une radiographie thoracique, voire d'une hémoculture. Début 1996, seule la *rifabutine* à la posologie de 300 mg/j dispose en France d'une AMM dans cette indication. Cette prophylaxie a l'avantage de ne pas sélectionner de mutants résistants. Ses limites sont les suivantes :

- efficacité moyenne ;
- toxicité digestive, hépatique et oculaire ;
- interactions médicamenteuses. Le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques de la rifabutine. La rifabutine diminue les concentrations plasmatiques des anti-protéases. De plus, l'association de rifabutine aux anti-protéases augmente de façon importante les concentrations plasmatiques de rifabutine. La rifabutine est d'ailleurs contre-indiquée en association avec le ritonavir. Sa dose doit être diminuée de moitié avec l'indinavir. A noter que, l'association des macrolides aux anti-protéases s'accompagne de l'augmentation des concentrations plasmatiques des deux médicaments.
- risque de sélection de bacilles tuberculeux résistants à la rifampicine.

Les *nouveaux macrolides* représentent une alternative intéressante du fait de leur meilleure efficacité. Le recours à des associations pourrait contourner l'inconvénient majeur représenté par le risque de sélection de *M. avium* résistant aux macrolides.

2 - Prophylaxie secondaire.

Du fait des progrès récents réalisés dans le traitement des infections à *M. avium*, (grâce notamment à l'association clarithromycine, éthambutol, rifabutine), se pose le problème chez les patients traités avec succès, d'une prophylaxie secondaire et donc de la poursuite du traitement. Ces patients devraient bénéficier d'un traitement à vie. Dans ce cas, la poursuite de la clarithromycine (500 à 1000 mg/jour) est recommandée en association avec au moins un autre médicament, éthambutol et/ou rifabutine, en exerçant une surveillance attentive.

TUBERCULOSE

Les patients infectés par le VIH ont un risque accru de développer une tuberculose, qu'il s'agisse de la réactivation d'une infection ancienne à *Mycobacterium tuberculosis* restée jusque-là inapparente, ou bien de l'acquisition d'une tuberculose aiguë après contact avec un sujet infecté et contagieux. En France, en 1993, plus de 14% des tuberculeux âgés de 25 à 44 ans étaient séropositifs pour le VIH. Il est donc souhaitable de proposer de réaliser une sérologie VIH à toute personne présentant une tuberculose. Le risque de développer une tuberculose est d'autant plus élevé que le patient provient ou vit au sein d'une population à prévalence élevée de l'infection tuberculeuse,

(toxicomane, patient originaire d'Afrique subsaharienne), et que son taux de lymphocytes CD4 est faible. Deux types de mesures préventives peuvent être proposées, la prévention de la transmission aérienne et la chimioprophylaxie. Par ailleurs le traitement curatif d'une tuberculose-maladie doit être parfaitement organisé et surveillé.

1 - Prévention de la transmission aérienne.

Son but est de prévenir la contamination des sujets infectés par le VIH, donc particulièrement réceptifs, par des malades atteints de tuberculose bacillifère. Le premier objectif à atteindre est le diagnostic et le traitement le plus précoce possible des malades atteints de tuberculose-maladie. Il faut souligner que chez les patients infectés par le VIH ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³, la symptomatologie et la sémiologie radiologique peuvent être trompeuses ; que trois examens de l'expectoration ou trois tubages gastriques à jeun à la recherche de bacilles acido-alcooliques résistants (BAAR) doivent être pratiqués au moindre doute. Dans la majorité des cas, les BAAR retrouvés à l'examen direct sont des *Mycobacterium tuberculosis*.

Le deuxième objectif est le dépistage des cas-contacts.

Enfin on respectera scrupuleusement les mesures d'hygiène en milieu hospitalier, notamment isolement des sujets atteints ou suspects de tuberculose bacillifère. Cet isolement ne sera levé qu'après les résultats négatifs de l'examen direct des prélèvements sus-cités (cf. chapitre 11).

2 - Chimioprophylaxie.

2.1 - Acquis récents.

Au moins trois études de méthodologie satisfaisante menées en Haïti, aux USA et en Espagne ont démontré avec un recul de 25 à 52 mois, l'efficacité d'une chimioprophylaxie par l'isoniazide sur le développement d'une tuberculose maladie chez des patients infectés par le VIH et ayant des tests tuberculiques positifs (> 5 mm d'induration). L'isoniazide était prescrit à la dose de 300mg/j pendant 9 à 12 mois en association à la vitamine B6 à la dose de 50mg/j. L'une de ces études menée en Haïti a également démontré un ralentissement de la progression vers le SIDA et un allongement de la survie. Dans une autre étude menée aux Etats-Unis chez des toxicomanes, l'efficacité de l'isoniazide était également retrouvée chez des sujets anergiques (tests tuberculiques < 2mm d'induration et Multitest® négatif). Dans toutes ces études, les cas de tuberculose survenus malgré l'isoniazide n'étaient jamais dus à des souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à ce traitement. Dans tous les cas la tolérance de la chimioprophylaxie était satisfaisante, moins de 10% des traitements étant interrompus pour toxicité hépatique.

L'association rifampicine-pyrazinamide sur 2 mois dont l'activité bactéricide est supérieure à celle de l'isoniazide dans les modèles animaux est en cours d'évaluation.

2.2 - Réserves persistantes.

Si les trois études pré-citées démontrent l'efficacité d'une chimioprophylaxie anti-tuberculeuse par l'isoniazide chez les patients infectés par le VIH, leurs résultats ne peuvent être extrapolés sans réserve en France. Elles ont été, en effet, réalisées dans des

groupes à risque et/ou dans des pays ayant une prévalence de la tuberculose particulièrement élevée. Dans deux de ces études la sélection des patients à traiter reposait sur les résultats des tests tuberculiques réalisés chez des patients non vaccinés par le BCG. Enfin, le risque de développer une tuberculose chez les patients infectés par le VIH et anergiques paraît très variable d'une étude à l'autre et la reproductibilité des tests d'anergie a récemment été critiquée. Dans une des trois études, l'effet protecteur de l'isoniazide cessait dès son arrêt. Enfin, dans la mesure où la sémiologie de la tuberculose peut être particulièrement trompeuse chez les patients infectés par le VIH, il existe un risque non négligeable de débiter chez ces patients une prophylaxie là où un traitement curatif serait nécessaire.

2.3 - Indications.

La chimioprophylaxie de la tuberculose ne doit être envisagée que chez des sujets dont on a vérifié au préalable qu'ils sont indemnes d'une primo-infection patente (présence de signes cliniques généraux ou de signes radiologiques) ou d'une tuberculose active. Cette chimioprophylaxie repose sur l'isoniazide à la posologie de 300mg/j pendant 12 mois, associé à 50mg/j de vitamine B6.

Une prévention de l'infection tuberculeuse par l'isoniazide est indiquée chez toute personne atteinte par le VIH en cas de contact infectant documenté par le BK, quel que soit le résultat des tests tuberculiques, le degré du déficit immunitaire et le statut vaccinal.

D'autre part, une prévention de la réactivation tuberculeuse par l'isoniazide à la dose de 300mg/j sur une durée de 12 mois est particulièrement recommandée, en France, chez les personnes atteintes par le VIH qui n'ont jamais reçu de traitement curatif ou prophylactique antituberculeux et qui se trouvent dans une situation où l'infection tuberculeuse est certaine ou très probable au vu des résultats de leur IDR à la tuberculine effectuée dès la détection de la séropositivité : test tuberculique positif (≥ 5 mm) chez un patient non vacciné ou test tuberculique très fortement positif (≥ 10 mm ou phlycténulaire) chez un sujet vacciné par le BCG. Ces arguments ont d'autant plus de poids qu'il s'agit d'une personne toxicomane ou originaire d'un pays à forte prévalence d'infection tuberculeuse.

3 - Traitement curatif en cas de tuberculose-maladie.

Ce traitement comporte deux mois de tri ou de quadrithérapie incluant l'isoniazide, la rifampicine, et le pyrazinamide. Après résultat de l'antibiogramme et en absence de résistance, ce traitement est poursuivi par quatre mois de rifampicine et d'isoniazide comme dans le traitement standard de la tuberculose. Cependant certains auteurs proposent une prolongation du traitement pour une durée totale de 9 à 12 mois, surtout si les modalités d'administration habituelles n'ont pu être respectées du fait, par exemple, d'intolérance au traitement.

Lorsque l'observance est bonne, les taux de rechutes ou de réinfections observés avec les reculs actuels sont trop faibles ($\leq 6\%$) pour recommander une prophylaxie secondaire. Le risque potentiel de rechutes et l'allongement de la durée de vie de ces patients imposent une surveillance clinique et radiologique rapprochée.

Une mauvaise observance est à l'origine de rechutes et de la sélection de souches multi-résistantes. De telles souches restent rares en France. Tous les efforts doivent viser à maintenir cette situation en améliorant encore l'observance. Accès et gratuité des soins à tous les tuberculeux, utilisation de traitements combinant plusieurs médicaments dans une même forme galénique (Rifater[®], Rifinah[®]), délivrance du traitement observée par un tiers en cas de mauvaise compliance prévisible, peuvent y contribuer.

4 - Vaccination par le BCG (Voir chapitre 5)

CRYPTOCOCCOSE

La cryptococose est une infection opportuniste qui reste rare en France et dont la prévalence est stable depuis plusieurs années. C'est l'infection opportuniste fongique la plus grave, le plus souvent responsable d'atteintes neuroméningées et reste associée à une mortalité importante.

1- Prophylaxie secondaire

La prophylaxie secondaire doit être envisagée dès la fin du traitement d'attaque car elle est indispensable pour prévenir la survenue d'une rechute. Le fluconazole à la posologie de 200mg/j représente par son efficacité, sa tolérance, et sa facilité d'administration, le traitement de choix. Son efficacité a été validée chez des patients ayant un liquide céphalorachidien stérile à la fin du traitement d'attaque. Dans ce cas l'incidence des rechutes n'est que de 2% à 9 mois sous fluconazole. Si le fluconazole ne peut être utilisé en raison d'une intolérance ou d'une résistance, l'amphotéricine B par voie intraveineuse à la posologie d'1mg/kg une fois par semaine représente la meilleure alternative, en sachant cependant que son efficacité et sa tolérance sont moins bonnes que celles du fluconazole : l'incidence des rechutes est estimée à 18% à 9 mois.

2 - Prophylaxie primaire

Deux études ont permis de démontrer l'efficacité du fluconazole dans la prophylaxie primaire de la cryptococose au cours du SIDA. Dans une étude prospective randomisée, les patients ayant moins de 200 CD4 à l'inclusion recevaient du fluconazole à raison de 200mg/j ou un traitement local pouvant être considéré comme un placebo. Après un suivi moyen de 3 ans, l'incidence de la cryptococose dans le groupe témoin était de 7% contre 0,9% sous fluconazole. Chez les patients ayant moins de 50 CD4 à l'inclusion, l'incidence de la cryptococose était de 10% à 2 ans sans le groupe témoin, contre 1,6% sous fluconazole. Il n'a, en revanche, pas été observé de bénéfice en terme de survie. Une seconde étude de type cas-témoin, a mis en évidence une efficacité protectrice du fluconazole de près de 92% chez les patients ayant reçu une médiane de 30 jours de fluconazole par voie orale.

Cette prophylaxie par le fluconazole présente donc une bonne efficacité et une bonne tolérance. Le rapport coût-bénéfice est cependant peu avantageux du fait de la faible prévalence de la cryptococose. De plus, compte-tenu du risque d'induction de résistance du cryptocoque et du candida au fluconazole, et de l'absence de bénéfice sur la survie avec une telle prophylaxie, il n'est actuellement pas recommandé de réaliser de

prophylaxie primaire systématique de la cryptococcose par le fluconazole chez les patients infectés par le VIH.

PROPHYLAXIE DES CANDIDOSES

Les candidoses buccales sont très fréquentes au cours de l'infection par le VIH, et constituent souvent la première manifestation clinique de l'immunodépression. Les localisations oesophagiennes surviennent chez environ 30% des malades atteints de SIDA, principalement en dessous de 100 lymphocytes CD4/mm³. Les premiers épisodes de candidose sont habituellement accessibles à des traitements simples et ambulatoires.

1 - Données récentes sur les antifongiques azolés.

- Les interactions médicamenteuses entre azolés et d'autres molécules utilisées au cours de l'infection par le VIH (rifampicine, rifabutine, inhibiteurs de protéase) doivent être prises en compte.

- La survenue croissante d'échecs cliniques liés à une résistance acquise de *Candida albicans* aux azolés conduit à repenser la prescription de ces antifongiques. Il est démontré que l'utilisation répétée ou prolongée du fluconazole induit une résistance durable des souches de *Candida albicans*. En prophylaxie primaire, l'émergence à long terme d'une résistance clinique est encore non quantifiée et les différences de risque selon le caractère intermittent ou continu de l'administration et selon les posologies utilisées sont encore mal évaluées. Pour les autres azolés, kétoconazole (Nizoral ®) et itraconazole (Sporanox ®), les échecs cliniques tiennent souvent à une mauvaise absorption digestive ; une nouvelle formulation galénique de l'itraconazole (solution) est en développement avec des résultats prometteurs. Il existe cependant des résistances croisées à tous les azolés.

2 - Prophylaxie des candidoses en pratique

Il n'est pas justifié de réaliser de prophylaxie primaire des candidoses orales ou oesophagiennes. L'instauration d'une prophylaxie secondaire vis à vis des candidoses doit tenir compte de leur répercussion clinique, de l'accessibilité thérapeutique et du rapport bénéfice attendu/risques d'acquisition de résistance et d'interaction médicamenteuse.

- Pour les candidoses buccales, ces données ne sont pas en faveur d'une prophylaxie prolongée par fluconazole. Il paraît préférable de traiter chaque rechute au coup par coup en privilégiant les traitements topiques non azolés: amphotéricine B (Fungizone ®), nystatine (Mycostatine ®).

- Pour les candidoses oesophagiennes, une prophylaxie secondaire continue peut être envisagée en cas de rechutes fréquentes ou sévères avec répercussion nutritionnelle. Si le fluconazole est utilisé, la dose cumulée hebdomadaire est habituellement comprise entre 350 et 700mg. En cas d'échec de cette stratégie, différentes attitudes non validées peuvent être proposées : augmentation des doses de fluconazole, utilisation d'un autre antifongique azolé (kétoconazole, itraconazole) ou recours à l'amphotéricine B intraveineuse.

Les études à venir devraient mieux définir l'intérêt et les conditions d'une prophylaxie des candidoses oesophagiennes.

INFECTIONS A VIRUS HERPES SIMPLEX

Les infections à virus *herpes simplex* sont plus graves et récidivent plus fréquemment chez les patients infectés par le VIH. Il n'existe, à ce jour, aucune étude contrôlée sur la prophylaxie primaire ou secondaire de ces infections chez ces patients. Les seules études dont on dispose portent sur la prophylaxie secondaire des infections à virus herpes du sujet immunocompétent et du patient greffé.

La prévention primaire de la transmission des infections à virus herpes repose essentiellement sur le port de préservatifs pendant les rapports sexuels. L'intérêt de l'aciclovir chez les patients asymptomatiques ayant une infection latente est inconnu.

A partir de l'expérience acquise chez les autres patients immunodéprimés, la prophylaxie secondaire par aciclovir oral pourrait être réservée aux patients ayant des récurrences fréquentes et/ou sévères. La dose recommandée est d'au moins 400mg deux fois par jour. Le risque d'une telle prophylaxie secondaire est l'émergence de virus résistants à l'aciclovir.

INFECTIONS NOSOCOMIALES

L'allongement de la durée de vie des patients atteints de SIDA est associé à des hospitalisations répétées, à des antibiothérapies multiples et à la pratique de gestes invasifs dont la mise en place de cathéters veineux centraux. Ceci expose particulièrement ces patients, dont la susceptibilité aux infections est accrue, aux risques d'infections nosocomiales.

1 - Epidémiologie des infections nosocomiales chez les patients infectés par le VIH.

Une infection nosocomiale est une infection contractée en milieu hospitalier, absente au moment de l'admission et survenant plus de 48 heures après celle-ci. L'infection par le VIH est compliquée d'évènements aigus nécessitant des passages répétés en milieu hospitalier. De plus, les patients à un stade avancé de l'immunodépression sont souvent porteurs d'un cathéter veineux central manipulé quotidiennement en ville et/ou à l'hôpital. De ce fait, la distinction entre infection nosocomiale et infection acquise en dehors de l'hôpital n'est pas toujours aisée.

On ne dispose pas aujourd'hui d'études de cohorte portant sur un grand nombre de patients et incluant des groupes témoins permettant d'évaluer l'incidence exacte et le risque relatif d'infection nosocomiale chez des patients infectés par le VIH. Néanmoins des études plus restreintes confortent l'hypothèse d'un risque majoré d'infections nosocomiales dans cette population. Dans une cohorte de 168 hémophiles le taux d'infection nosocomiale pour 1 000 patients-jours était significativement plus élevé chez les patients au stade de SIDA (6,67) que chez les patients non infectés par le VIH (0,91).

D'autres études ont analysé l'incidence des infections sur cathéter veineux central. Dans une de ces études, le taux d'infection pour 1000 jours-cathéter était de 2,02 chez 54

patients au stade de SIDA de 0,41 chez 102 patients immunodéprimés non infectés par le VIH et de 0,23 chez 98 patients immunocompétents. Dans une autre étude ce taux était de 4,7 chez des patients infectés par le VIH et de 0,97 chez des patients non infectés par le VIH et nécessitant une chimiothérapie ou une alimentation parentérale. Ces infections sur cathéter veineux centraux représentent les principales infections nosocomiales chez les patients infectés par le VIH.

L'analyse des autres données de la littérature souligne également le risque d'infections respiratoires et urinaires, la prééminence des infections à staphylocoques et à pseudomonas ainsi que le rôle favorisant des antibiothérapies répétées.

2 - Mesures de prévention

Chez les patients infectés pas le VIH, deux types de mesures paraissent particulièrement justifiées.

2.1 - Prévention, en ville comme à l'hôpital, des infections de cathéters veineux centraux. Des propositions basées sur une revue de la littérature ont été élaborées, elles n'ont pas encore été évaluées.

- Adoption et respect d'un protocole de bonnes pratiques de manipulation des cathéters (annexe 7). En effet l'utilisation fréquente et prolongée de ces dispositifs est un facteur de risque très important.

- Formation du personnel appelé à poser, à utiliser et à entretenir les cathéters veineux centraux.

2.2 - Application sur les lieux de soins, des mesures d'isolement préconisées indépendamment de l'infection par le VIH. Ces mesures de protection sont des mesures générales qui visent à protéger les patients infectés par le VIH aussi bien que leur entourage.

- Indications validées d'ordre clinique (suspicion de tuberculose bacillifère, diarrhée) et/ou microbiologique (infection ou colonisation par une bactérie multirésistante).

- Identification claire du type d'isolement demandé (chambre individuelle, port de blouse, port de masque...)

- Mise en oeuvre effective de l'isolement demandé selon un protocole préétabli et validé par le Comité local de lutte contre les infections nosocomiales.

PROPHYLAXIE DES INFECTIONS OPPORTUNISTES CHEZ LA FEMME ENCEINTE INFECTÉE PAR LE VIH

Chez la femme enceinte infectée par le VIH qui choisit de poursuivre sa grossesse, les indications de prophylaxie des infections opportunistes persistent. Pour chaque prophylaxie, la décision de mise en oeuvre et des modalités doit se faire au cas par cas et prendre en compte quatre éléments :

- 1) Quel est le risque de survenue et quelles sont la morbidité et la mortalité de l'infection opportuniste considérée ?

- 2) Quel est l'effet possible sur l'embryon et le fœtus de cette infection opportuniste ? (exemple: conséquence fœtale de l'hypoxémie maternelle en cas de pneumocystose)
- 3) Quelle est l'efficacité de la prophylaxie envisagée ?
- 4) Quel est le risque tératogène et/ou fœtotoxique de cette prophylaxie?

Cette prise en compte doit conduire à l'appréciation au cas par cas des rapports bénéfique/risque maternel et fœtal. Le tableau fournit les principaux éléments de réponse pour les prophylaxies primaires habituellement discutées chez les femmes enceintes.

En pratique, un risque potentiel tératogène ou fœtotoxique ne doit pas occulter un risque réel d'infection opportuniste. Ainsi, les experts américains considèrent que la prophylaxie de la pneumocystose par le triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP/SMX), la dapsonne ou les aérosols de pentamidine, ainsi que la prophylaxie de la tuberculose par l'isoniazide doivent être administrées lorsqu'elles sont indiquées.

Le triméthoprime-sulfaméthoxazole est le médicament de choix dans la prophylaxie primaire de la pneumocystose pendant la grossesse, parce qu'il n'est ni embryotoxique ni fœtotoxique chez l'homme et en raison de son activité sur le toxoplasme. L'acide folinique sera systématiquement associé.

Dans l'avenir, l'analyse prospective des données concernant les femmes enceintes infectées par le VIH recevant une ou plusieurs prophylaxies devrait permettre d'améliorer les connaissances dans ce domaine.

PRISE EN CHARGE DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH

Les voies de contamination communes du VIH et des virus hépatotropes (virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite Delta (VHD) rendent compte de la fréquence des infections associées. L'infection par un virus hépatotrope peut évoluer vers une cirrhose pouvant être responsable d'une insuffisance hépato-cellulaire parfois mortelle. Ceci pose la difficile question de l'indication éventuelle d'un traitement spécifique. On sait l'efficacité inconstante de ce traitement dans la population immunocompétente pour l'éradication de l'infection virale B (40 %) C (20 %) ou delta (25 à 50 % environ). Néanmoins une récente étude cas-témoin effectuée chez des patients immunocompétents infectés par le VHB a montré une relation entre réponse virologique sous interféron et bénéfice clinique, notamment en terme de survie.

1 - Dépistage des co-infections par les virus des hépatites

La fréquence de la co-infection avec le VIH est respectivement de 10 % pour le VHB, 10 % pour le VHC et 70 % chez les porteurs de l'AgHBs pour le VHD. Elle varie selon les facteurs de risque de contamination. Par exemple, pour les co-infections VIH-VHC, la fréquence des anticorps anti-VHC est de 70 % chez les toxicomanes intraveineux, 85 % chez les hémophiles et moins de 5 % chez les homosexuels. Concernant les co-infections VIH-VHD chez les porteurs chroniques de l'AgHBs, la fréquence de l'infection VHD est de 70 % chez les toxicomanes et d'environ 15 % chez les homosexuels.

Pour cette raison, il convient d'effectuer de façon systématique un dépistage de l'antigène HBs et des anticorps anti-VHC et de le répéter tous les ans en cas de négativité, d'autant plus que le facteur de risque de contamination persiste. En cas d'hypertransaminasémie avec négativité de ces marqueurs et sans explication satisfaisante (stéatose, toxicité médicamenteuse) la recherche de l'ADN du VHB et de l'ARN du VHC pourra être faite dans le sang.

2 - Evaluation histologique

Elle est justifiée parfois en cas de doute diagnostique mais surtout pour définir les indications thérapeutiques. Son indication varie selon le statut immunitaire du patient.

Chez un patient infecté par le VIH asymptomatique ayant un déficit immunitaire modéré (à titre indicatif $> 300 \text{ CD4/mm}^3$) la biopsie hépatique devrait être systématique s'il existe un marqueur d'infection active (présence de l'ADN du VHB, ARN du VHB ou ARN du VHC) avec une hypertransaminasémie afin d'apprécier la sévérité de l'hépatopathie. Il est licite de proposer cette biopsie hépatique afin de ne pas méconnaître des hépatopathies sévères qui peuvent être au premier plan, voire être la cause principale d'une évolution fatale.

Chez un patient ayant un déficit immunitaire avancé ($< 300 \text{ CD4/mm}^3$) et a fortiori au stade de SIDA, il est probable que le pronostic dépendra davantage de son infection rétrovirale que de son infection virale hépatotrope; l'indication d'une biopsie hépatique se discute au cas par cas.

3 - Indications thérapeutiques

Tous les patients ayant une infection virale hépatotrope ne relèvent pas d'un traitement antiviral, surtout s'ils sont co-infectés par le VIH, ce qui diminue les taux de réponse aux traitements.

La décision de traitement, au mieux prise sur les données de la biopsie hépatique et en concertation avec les spécialistes, doit prendre en compte la sévérité et le degré de fibrose de l'hépatopathie, la sévérité de l'infection par le VIH, l'existence de troubles hématologiques préexistants susceptibles d'interférer avec le traitement, et enfin les désirs du patient. Il est logique de ne pas traiter les patients ayant une hépatite chronique d'activité minime (score de Knodell inférieur à 6), a fortiori lorsque le statut immunitaire est médiocre ($\text{CD4} < 300/\text{mm}^3$). A l'inverse, une fibrose extensive ou une cirrhose avec signes d'activité chez un patient dont le déficit immunitaire est modéré ($\text{CD4} > 300/\text{mm}^3$) incite à proposer un traitement.

Le traitement des hépatites virales chroniques B et C est dominé par l'interféron-alpha dont la tolérance clinique est relativement satisfaisante chez les patients infectés par le VIH. Les principaux effets secondaires sont hématologiques, s'observant notamment en cas de cirrhose et justifient une surveillance régulière de l'hémogramme.

L'effet anti VHB de la lamivudine (3TC) semble prometteur. Malheureusement, aucune étude n'est actuellement disponible chez les patients infectés par le VIH. Des

associations interféron-ribavirine seraient intéressantes dans le traitement de l'hépatite C bien qu'elles aussi n'aient pas été évaluées chez les patients infectés par le VIH.

En 1996, la prescription d'un traitement d'une hépatite virale chronique chez un patient infecté par le VIH devrait se faire dans le cadre d'études contrôlées. Dans l'attente de leur mise en place, les données concernant les patients traités devraient être collectées et analysées.

CONCLUSIONS

Avec les antirétroviraux, la prophylaxie des infections opportunistes constitue l'élément majeur de la prise en charge thérapeutique au long cours des patients infectés par le VIH. Du fait de la diversité croissante de ces infections et surtout de l'évolution de leur place respective depuis 1990 (tableau 1) les recommandations de 1996 diffèrent de celles de 1993 et évolueront dans l'avenir selon 4 axes.

1 - Prévenir un plus grand nombre d'infections parmi les plus fréquentes et les plus sévères. Or, l'on ne dispose toujours pas de prophylaxie primaire, satisfaisante sur le plan de l'efficacité et de la tolérance, des infections à Cytomégalo virus et à Mycobactéries aviaires. De plus, on ne peut exclure la nécessité de développer des prophylaxies vis à vis d'autres infections opportunistes.

2 - Adapter les prophylaxies en fonction de l'évolution de l'immunodépression. Chaque prophylaxie est débutée en fonction d'un taux de CD4 reflétant le degré d'immunodépression. La question est de savoir comment doivent évoluer les modalités de chaque prophylaxie alors que varie le taux des CD4. L'inefficacité de certaines modalités de prophylaxie de la pneumocystose à des stades extrêmes d'immunodépression avait déjà souligné la nécessité d'une prophylaxie évolutive s'alourdissant avec le temps. Les fluctuations attendues du taux des lymphocytes CD4 avec les nouvelles associations d'antirétroviraux posent la question non résolue de savoir s'il faut alléger ces prophylaxies. Des études sont à entreprendre pour déterminer si une prophylaxie débutée à un taux donné de CD4 doit être poursuivie ou interrompue lorsque ce taux remonte au dessus du seuil conventionnel de prescription, car il n'est pas démontré qu'une amélioration des taux de lymphocytes CD4 s'accompagne d'une amélioration fonctionnelle.

3 - Recourir si possible aux prophylaxies combinées. La multiplicité des infections à prévenir alors que progresse l'immunodépression a pour conséquence le cumul des prophylaxies mises en oeuvre et donc le cumul de leurs interactions et de leurs toxicités. L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole efficace dans la prévention de la pneumocystose, de la toxoplasmose et de certaines infections bactériennes occupe, à ce titre, une place privilégiée.

4 - S'assurer que les prophylaxies d'efficacité démontrée sont effectivement mises en oeuvre. En effet, deux études récentes réalisées en France ont montré qu'un grand nombre de pneumocystoses et de toxoplasmoses survenaient chez des personnes ne recevant pas de prophylaxie adaptée.

**Tableau 1: Evolution de la fréquence
des principales infections opportunistes indicatrices de SIDA en France**

	1990	1993	1995	Tendance
Pneumocystose	29,6 %	21,3 %	20 %	↘
Candidose oesophagienne	13,6 %	13,8 %	17 %	↗
Toxoplasmose cérébrale	15,8 %	12,8 %	11 %	↘
Infection à CMV	5,1 %	6%	8,3 %	↗
Infection à HSV	1,8 %	1,9 %	1,5 %	→
Cryptococcose extra-pulmonaire	2,1 %	1,7 %	3,1 %	↗
Mycobactériose atypique	1,5 %	4,4 %	4,3 %	↗
Tuberculose extra-pulmonaire	6 %	5,4 %	4,8 %	→
Tuberculose pulmonaire		6,2 %	6,1 %	→

*D'après Bull. Epid. Hebdomadaire 1996, n°10, p. 50
Données au 31.12.1995*

Tableau 2 : Prophylaxies primaires de la pneumocystose chez les patients infectés par le VIH

Prophylaxie	Voie	Dose (mg)	Intervalle	Avantages	Désavantages
Première intention					
Cotrimoxazole (TMP-SMX)	Orale	160/800 80/400	24h 24h	Efficacité +++ Faible coût Efficacité croisée sur la toxoplasmose et les infections bactériennes	Effets indésirables
Alternative					
Pentamidine	Aérosols	300	1 mois	Tolérance Compliance	Coût élevé Précautions d'administration, risques d'échecs si CD4 < 100/mm ³
Dapsone	Orale	50 100	24h 24h	Faible coût	Contre-indiquée si déficit en G6PD Effets indésirables 40% intolérance croisée avec TMP-SMX
Dapsone Pyriméthamine Acide folinique	Orale Orale Orale	50 50 25	24h 1 semaine 1 semaine	Faible coût Efficacité croisée sur la toxoplasmose	Effets indésirables

Tableau 3 : Prophylaxies primaires de la toxoplasmose chez les patients infectés par le VIH

Prophylaxie	Voie	Dose (mg)	Intervalle	Avantages	Désavantages
Première intention					
Cotrimoxazole (TMP-SMX)	Orale	160/800	24h	Efficacité +++ Faible coût Efficacité croisée sur la pneumocystose et les infections bactériennes	Effets indésirables Dose efficace indéterminée
		80/400	24h		
Alternative					
Dapsone Pyriméthamine Acide folinique	Orale	50	24h	Faible coût Efficacité croisée sur la pneumocystose	Effets indésirables
	Orale	50	1 semaine		
	Orale	25	1 semaine		
Pyriméthamine Acide folinique	Orale	50	48h	Faible coût	Efficacité non démontrée en intention de traiter Pas d'activité sur la pneumocystose
	Orale	15	48h		

Tableau 4 - Données concernant la toxicité des médicaments utilisés dans la prophylaxie des infections opportunistes chez la femme enceinte infectée par le VIH

Médicament	Toxicité chez l'animal		Données disponibles chez la femme enceinte	Commentaires	Recommandations
	Effet tératogène (malformations)	Effet toxique (↑ mortalité embryonnaire ou fœtale)			
TRIMÉTHOPRIME/ SULFAMÉTHOXAZOLE (TMP/SMX)	(+) chez le rat à doses élevées (de l'ordre de 40 fois la dose utilisée chez l'homme (lente palatine, anomalie des membres, micrognathie) (-) chez le lapin	(+) pour le TMP à doses élevées chez le lapin	Pas d'augmentation du taux de malformation dans de nombreuses études rétrospectives Dans une étude prospective portant sur 2.296 femmes traitées au 1er trimestre (pour infection urinaire), le taux de malformations est de 5,5%, non rapporté au traitement (FDA 1993 non publié)	La survenue d'un ictere néonatal n'a jamais été rapporté en cas de traitement dans les jours précédant l'accouchement Il existe un risque d'anémie hémolytique chez le nouveau-né porteur d'un déficit en G6PD	Les indications du TMP/SMX dans la prophylaxie primaire de la PCP pendant toute la grossesse sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse Le TMP/SMX doit être la prophylaxie de 1ère intention pendant la grossesse (activité sur le toxoplasme) associée à de l'acide folinique.
DAFSONE	Pas de données	Pas de données	Expérience dans le traitement de la lèpre Peu d'études épidémiologiques disponibles Pas d'augmentation du taux de malformations, pas de toxicité fœtale		Indiqué dans la prévention de la PCP pendant la grossesse, lorsque les schémas thérapeutiques utilisant le TMP/SMX ne sont pas possibles
PENTAMIDINE	Etudes incomplètes (-) chez le rat	(+) avec la voie IV chez le rat à doses équivalentes à celles utilisées chez l'homme	Aucune	Faible passage sanguin à partir de la voie aérosole, dont l'effet n'est pas connu	Indiqué dans la prévention de la PCP pendant toute la grossesse lorsque les schémas thérapeutiques utilisant le TMP/SMX et la dapsone ne sont pas possibles

Tableau 4 (suite) - Données concernant la toxicité des médicaments utilisés dans la prophylaxie des infections opportunistes chez la femme enceinte infectée par le VIH

Médicament	Toxicité chez l'animal		Données disponibles chez la femme enceinte	Commentaire	Recommandations
	Effet tératogène (malformations)	Effet toxique (↑ mortalité embryonnaire ou foetale)			
PYRIMETHAMINE	(+) chez le rat à dose égale à celle utilisée chez l'homme avec une incidence élevée (fente palatine, anomalie de fermeture du tube neural, anomalie des membres) (+) chez le hamster à plus faible dose	(+) chez le rat à doses élevées (↑ mortalité embryonnaire ou foetale)	Données limitées aux femmes traitées dans le cadre de la prévention du paludisme (doses 10 à 20 fois inférieures). Dans ce cadre, le suivi prospectif de 210 femmes ne montre pas d'augmentation du taux de malformation. Il n'y a pas de toxicité foetale. Utilisé pendant le 2ème et 3ème trimestre de la grossesse en cas d'infection toxoplasmique foetale	L'effet tératogène est lié à l'action antifolique	Contre indiqué au 1er trimestre de la grossesse Indiqué dans la prévention de la PCP pendant le 2ème et le 3ème trimestre de la grossesse, lorsque les schémas thérapeutiques utilisant le TMP/SMX ne sont pas possibles et que l'on veut également prévenir le toxoplasme en associant la pyriméthamine à la dapsone Associer l'acide folique
ISONIAZIDE	Aucune	Aucune	Données rétrospectives importantes numériquement (1.480 expositions au 1er trimestre)		Indiqué pendant la grossesse dans les mêmes conditions qu'en dehors de la grossesse Associer de la pyridoxine
FLUCONAZOLE	(+) chez le rat à fortes doses > 25 mg/kg : retard d'ossification et augmentation du taux des côtes surnuméraires, fente palatine, anomalie de l'ossification du crâne, anomalie squelettique (adactylie) (-) chez le lapin à des doses élevées (20 à 60 fois supérieures aux doses utilisées chez l'homme)	(+) chez le rat à dose élevée (20 à 60 fois supérieure aux doses utilisées chez l'homme) (+) chez le lapin à dose élevée (20 à 60 fois supérieure aux doses utilisées chez l'homme)	3 cas de nouveau-nés malformés (dont 2 de la même mère) avec des malformations voisines de celles observées chez l'animal. Absence de données épidémiologiques véritablement exploitables	Les anomalies squelettiques observées chez l'animal seraient liées à l'effet antitocrogénique du fluconazole (à doses élevées) : effet embryo et foetotoxique	Contre indiqué au 1er trimestre de la grossesse. Déconseillé pendant le 2ème et le 3ème trimestre

Bibliographie

PNEUMOCYSTOSE

BOZZETTE S.A., FINKELSTEIN D.M., SPECTOR S.A., et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1995, 332 : 693-9

FISCHL M.A., DICKINSON G.M., LA VOIE L. et al. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA* 1988 ; 259 : 1185-1189.

GIRARD P.M., LANDMAN R., GAUDEBOUT C. et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 1993 ; 328 : 1514-1520.

HARDY W. D., FEINBERG J., FINKELSTEIN D. M. et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1992, 327 : 1842-1848.

HIRSHEL B., LAZZARIN A., CHOPARD P. et al. A controlled study of inhaled pentamidine for primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324 : 1079-1083.

SALMON-CERON D., FONTBONNE A., SABA J. et al. Lower survival in AIDS patients receiving dapsone compared with aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J. Infect. Dis.* 1995 ; 172 : 656-64.

SCHNEIDER M., OEPELMAN A., EEFTINCK SCHATTENKERK J.K.M. et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327 : 1826-1841.

SCHNEIDER M.E., NIELSEN T.L., NELSING S. et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* Pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. *J. Infect. Dis.* 1995 ; 171 : 1632-6.

SLAVIN M.A., HOY J.F., STEWART K., et al. Oral Dapsone versus nebulized pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis : an open randomized prospective trial to assess efficacy and haematological toxicity. *AIDS* 1992, 6 : 1169-1174.

INFECTIONS BACTERIENNES

BEDOS J.P., CHEVRET S., CHASTANG Cl. et al. Epidemiological features of and risk factors for infections by streptococcus pneumoniae strains with diminished susceptibility to penicillin. Findings of a French study. Clin. Infect. Dis. 1996, 22 : 63 - 72.

HIRSCHTICK R.E., GLASSROTH J. JORDAN M.C. et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. N. Engl. J. Med. 1995, 333 : 845 - 851.

MAYER H., ROSE D. COHEN S., et al. The effect of PCP prophylaxis regimens on the incidence of bacterial infections in HIV infected patients. AIDS 1993, 7 : 1687 - 1689.

SPECTOR S., GELBER R., Mc GRATH N. et al. A controlled trial of intravenous immune globulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving zidovudine for advanced human immunodeficiency virus infection. N. Eng. J. Med. 1994, 331 : 1181 - 1187.

TOXOPLASMOSE

GIRARD P.M., LANDMAN R., GAUDEBOUT C., et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. N. Engl. J. Med. 1993, 328 : 1514-1520

LEPORT C., CHENE G., MORLAT P., et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection : a double-blind, randomized trial. J. Infect. Dis. 1996; 173 : 91-97.

OKSENHENDLER E., CHARREAU I., TOURNERIE C., et al. Toxoplasma gondii infection in advanced HIV infection. AIDS 1994, 8 : 483-487.

PODZAMCZER D., SALAZAR A., JIMENEZ J., et al. Intermittent trimethoprim-Sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of Pneumocystis pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. Ann Intern Med. 1995 ; 122 : 755 - 761.

INFECTIONS A CYTOMEGALOVIRUS

The Chiron Ganciclovir Implants Study Group. A randomised controlled multicenter clinical trial of a sustained-release intraocular ganciclovir implant in AIDS patients with CMV retinitis. 35th I.C.A.A.C, San Francisco, september 1995. Abstract LB16.

COCHEREAU-MASSIN I., LE HOANG P., LAUTIER-FRAU et al. Retinite à cytomégélovirus au cours du SIDA : traitement par injections intravitréennes. Presse Med. 1990 ; 28 : 1313 - 1316.

DREW L, IVES D., LALEZARI J. et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. N. Engl. J. Med. 1995; 333 : 615-620.

GALLANT J.E., MOORE R.D., RICHMAN D.D. et al. Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. J Inf. Dis. 1992 ; 166 :1223-7.

MARTIN D.F, PARKS DJ, MELLOW S.P. et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release device : a randomized controlled clinical trial. 35th I.C.A.A.C, San Francisco, september 1995. Abstract LB17.

The Oral Ganciclovir European and Australian Cooperative Study Group. Intravenous versus oral ganciclovir : european/australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with AIDS. AIDS 1995 ; 9 : 471-477.

SALMON D., LACASSIN F., HARZIC S. et al. Predictive value of cytomegalovirus viremia for the occurrence of CMV organ involvement in AIDS. J. Med. Virol., 1990, 32 : 150 - 163.

SPECTOR SA., Mc KINLEY G.F., LALEZARI J.P. et al. Oral Ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. N. Engl. J. Med 1996 ; 334:1491-7.

Studies of ocular complications of AIDS (SOCA) Research Group. Mortality in patients with the acquired Immune Deficiency Syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis . N. Engl. J. Med. 1992 ; 326 : 213-220.

INFECTIONS A MYCOBACTERIES

BENSON C. A., COHN D. L, WILLIAMS P. et al. A phase III prospective, randomized double-blind study of the safety and efficacy of Clarithromycin vs Rifabutin vs. Clarithromycin + Rifabutin for prevention of *Mycobacterium avium* complex disease in HIV - infected patients with CD4 counts \leq 100 cells/ml.

3rd Conference on Retroviruses and opportunistic infections - Washington, 1996 (abstract S-205).

HAVLIR D. V., Mc CUTCHAN J. A., BOZZETTE S. A. et al. A double-blind, randomized study of weekly Azithromycin, daily Rifabutin and combination of Azithromycin and Rifabutin for the prevention of *Mycobacterium avium* complex in AIDS patients. 3rd Conference on Retroviruses and opportunistic infections - Washington, 1996 (abstract S-204).

HORSBURGH C. R. Jr, CHIN D. P., YAJKO D. M. et al. Environmental risk factors for acquisition of *Mycobacterium avium* complex in persons with HIV infection. J. Infect. Dis., 1994, 170, 362-367.

MASUR H. Recommendation on prophylaxis and therapy for disseminated *M. Avium* complex disease in patients infected with HIV. New Engl. J. Med, 1993, 329, 898-904.

MAY Th., BREL F., BEUSCART C. et al. A french randomized open trial of 2 Clarithromycin combination therapies for MAC bacteremia: first results. 35th ICAAC - San Francisco, 1995 (abstract LB-19).

NIGHTINGALE S.A., CAMERON D.W., GORDIN F.M. et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *M. avium* complex infection in AIDS. New Engl. J. Med, 1993, 329, 828-833.

OLDFIELD E. C., DICKINSON G., CHUNG R. et al. Once weekly Azithromycin for the prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS patients. 3rd Conference on Retroviruses and opportunistic infections - Washington, 1996 (abstract S-203).

OSTROFF S. M., SPIEGEL R.A., FEINBERG J. et al. Preventing disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with HIV. Clin. Inf. Dis., 1995, 21, suppl. 1, S72.

PIERCE M., LAMARCA A., JABLONOWSKI H. et al. A placebo controlled trial of clarithromycin prophylaxis against MAC infection in AIDS patients. 34th ICAAC, Orlando, 1994 (abstract LB A2).

TUBERCULOSE

ANTONUCCI G., GIRARDI E., RAVIGLIONE M. et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. JAMA 1995 ; 274 : 143 - 148

GUELAR A., GATELL J., VERDEJO J. et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. AIDS 1993 ; 7 : 1345 - 1349

PAPE J., JEAN S., HO J., HAFNER A., JOHNSON W. et al. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. LANCET 1993 ; 342 : 268 - 272.

SELWYN P., SCKELL B., ALCABES P., et al. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. JAMA 1992 ; 268 : 504 - 509

CRYPTOCOCCOSE

BOZETTE S.A., LARSEN R.A., CHIU J., et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 1991 ; 324 : 580 - 4.

POWDERLY W.G., FINKELSTEIN D.M., FEINBERG J., et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med. 1995 ; 332 : 700 - 5.

POWDERLY W.G., SAAG M.S., CLOUD GA., et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 1992 ; 326 : 793 - 8.

QUAGLIARELLO VJ., VISCOLI C., HORWITZ R.I., et al. Primary prevention of cryptococcal meningitis by fluconazole in HIV-infected patients. Lancet 1995 ; 345 : 548 - 552.

CANDIDOSES

HAVLIR D., BOZETTE S.A., Mc CUTCHAN J.A. et al. A double-blind, randomized study of weekly versus daily fluconazole (FLU) for the prevention of fungal infections in AIDS patients.

3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington 1996, Abstract 568.

HEALD A.E., COX G.M., SCHELL W.A., et al. Oropharyngeal yeast flora fluconazole resistance in HIV-infected patients receiving long-term continuous versus intermittent fluconazole therapy. AIDS 1996; 10 : 263 - 268.

LE GUENNEC R., REYNES J., MALLIE M., et al. Fluconazole and itraconazole-resistant *Candida albicans* strains from AIDS patients : Multilocus Enzyme Electrophoresis analysis and antifungal susceptibilities. J. Clin. Microbiol. 1995 ; 33 : 2732 - 2737.

MAENZA J.R. KERULY J.C., MOORE R.D. et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients. J. Infect. Dis. 1996 ; 173 : 219 -225.

REEF S.E., MAYER KH. Opportunistic candidal infections in patients infected with human immunodeficiency virus : prevention issues and priorities. Clin. Infect. Dis. 1995 ; 21 (Suppl. 1) : S99 - S102.

REYNES J., BASTIDE J.M., CHAVANET P., et al. Recommandations pour le traitement des mycoses au cours de l'infection à VIH. Bull ANRS 1993, 10 : 15 - 19.

INFECTIONS A VIRUS HERPES SIMPLEX

GLUCKMAN E., LOTSBERG J., DEVERGIE A. et al. Prophylaxis of herpes infections after bone marrow transplantation by oral acyclovir. Lancet 1983 ; 2 : 706 - 708.

MINDEL A., WELLER IVD., FAHERTY A., et al. Prophylactic oral acyclovir in recurrent genital herpes. Lancet 1984 ; 57 -9.

STEWART JA., REEF S.E., PELLET P.E., et al. Herpes virus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin. Infect. Dis. 1995 ; 21 (suppl. 1) - S 114 - 20.

INFECTIONS NOSOCOMIALES

FRANCK U., STERK Y., DASCHNER F. Incidence and epidemiology of nosocomial infections in HIV-infected patients in a German University Hospital. 1995. ICAAC abstract J83.

RAVIGLIONNE MC., BATTAN R., PABLOS-MENDEZ A., ACEVES-CASILIAS et al. Infections associated with Hickman catheters in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am. J. Med. 1989 ;86 : 780-786

SKOUTELIS AT., MURPHY RL, MACDONNEL KB., VONROENN JH., et al. Indwelling central venous catheter infections in patients with immune deficiency syndrome. J. of AIDS 1990 ; 4 : 335-342

WEBER DJ., BECHERER PR., RUTALA, WA., SAMSA GP. et al. Nosocomial infection rate as a function of immunodeficiency virus type 1 status in hemophiliaCs. Am. J. Med. 1991 ; 91(3B) : 206-212

FEMMES ENCEINTES

BRIGGS G.G., FREEMAN R.K, YAFFE SJ. Drugs in pregnancy and lactation (fourth edition). Ed : Williams et Wilkins. Baltimore 1994.

KAPLAN J.E., MASUR H., HOLMES K.K., et al. Prevention of Opportunistic Infections Working Group. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus : an overview. Clin. Infect. Dis. 1995 ; 21 : S12 - S31.

PURSLEY TJ., BLOMQUIST I.K., ABRAHAM J. et al. Fluconazole-Induced congenital anomalies in three infants. Clin. Inf. Dis. 1996 ; 22: 336 - 340.

SCHARDEIN J.L. Chemically induced birth defects (second edition, revised and expanded). Ed : Marcel Dekker Inc. New-York 1993.

HEPATITES

BOYER N., MARCELLIN P, DEGOTT C, et al. Recombinant interferon alpha for chronic hepatitis C in patients positive for antibody to human immunodeficiency virus. J. Infect. Dis 1992 ; 165 : 723-26 .

DIENSTAG J., PERRILO R., SCHIFF E., et al. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. N. Engl. j. Med. 1995 : 333. 1657-1661

HOUSSET C. POL S. CARNOT F. et al. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. Hepatology 1992 ; 15 : 578-583

NIEDEREAU C., HEINTGES T., LANGES, et al. Long term follow up of HBc Ag positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. N. Engl. J. Med. 1996 : 334, 1422-1427

TINE F. MAGRIN S, CRAXI A, PAGLIARO L. Interferon in nonA-nonB hepatitis : a meta-analysis of randomised clinical trials. J. Hepatol 1991 ; 13 : 192-199

VUITTON DA, CHOSSEGROS P, BRESSON-HADNI S, DELFRAISSY J-F, KIM A, MARCELLIN P et al. Foie, voies biliaires et infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Gastroentérol. Clin. Biol. 1996 ;20 : 269-293

TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX

ELEMENTS A PRENDRE EN COMPTE POUR LA PRESCRIPTION D'UN TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

1 - Données cliniques

1.1 - Le syndrome de primo-infection

Quatre à huit semaines en moyenne après la contamination par le VIH, des anticorps anti-VIH deviennent détectables dans le sérum des malades infectés. Au cours de cette période de séroconversion qui ne dure pas plus de 3 mois, près de la moitié des patients présentent des manifestations cliniques décrites sous le terme de syndrome de primo-infection à VIH, notamment après contamination par voie sexuelle. Au cours du syndrome de primo-infection, on enregistre une réplication virale très intense et les mesures de charge virale sont très élevées. La charge virale diminue au cours des mois qui suivent la primo-infection et le niveau de charge virale mesuré à partir de 6 mois après la primo-infection apparaît mieux corrélé à l'évolution clinique ultérieure que le niveau de charge virale initial. Plusieurs études ont montré que la chute des lymphocytes CD4+ au-dessous du seuil de 200 /mm³, le SIDA et le décès par SIDA surviennent plus rapidement après primo-infection symptomatique qu'après séroconversion asymptomatique. Ceci conduit actuellement à proposer la mise en oeuvre de traitements antirétroviraux chez les malades présentant une forme symptomatique de primo-infection à VIH.

1.2 - Les manifestations cliniques au cours de l'infection par le VIH

La survenue d'événements cliniques chez un sujet auparavant asymptomatique témoigne d'une progression de la maladie. C'est le cas pour les événements qui définissent le SIDA dans la classification CDC 1993 (infections opportunistes majeures, pathologie tumorale) et pour d'autres manifestations telles que les infections opportunistes mineures, le syndrome constitutionnel, les manifestations neurologiques et la thrombopénie.

2 - Données biologiques (signification pronostique des marqueurs biologiques)

2.1 - Les lymphocytes CD4

La mesure du nombre absolu de lymphocytes CD4 est le seul marqueur biologique du déficit immunitaire utilisable en routine.

En raison de la variabilité de la mesure des lymphocytes, il faut prendre en compte le pourcentage de lymphocytes CD4 et une variation du nombre des lymphocytes CD4 doit être confirmée par une deuxième mesure concordante à quelques semaines d'intervalle.

De nombreuses études prospectives de cohortes de patients non traités ont montré que le nombre absolu de lymphocytes CD4 est un bon marqueur prédictif de la progression de la maladie, particulièrement lorsque le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 350 /mm³. Dans les études de cohortes de malades non traités, on observe en moyenne une chute de 50 lymphocytes CD4/mm³ par an. Les patients progressant rapidement ont une perte de lymphocytes CD4 supérieure alors que les non-progressifs se caractérisent par une diminution lente voire une stabilité du nombre de lymphocytes CD4.

2.2 - La charge virale plasmatique

Actuellement, grâce au développement des techniques de biologie moléculaire, plusieurs tests commerciaux permettent de quantifier l'ARN viral plasmatique. Cette quantification de l'ARN viral dans le plasma est assimilée au terme de "charge virale" même si d'autres tests, au niveau cellulaire, peuvent constituer également un reflet de la charge virale. Les tests de quantification de l'ARN plasmatique sont bien standardisés et leur reproductibilité sur un même échantillon est bonne (< 0,3 log). Ils sont cependant d'un maniement très délicat et requièrent une bonne expérience pour leur réalisation et leur interprétation (voir Annexe - Nouvelles techniques virologiques).

Une étude de cohorte (MACS) a montré que la progression de la maladie est corrélée au titre d'ARN viral plasmatique après la séroconversion. La progression de la maladie a été évaluée chez 62 patients suivis pendant en moyenne 5 ans après la séroconversion, en fonction des lymphocytes CD4, de l'antigène p24, de l'ARN viral plasmatique et d'autres marqueurs biologiques. Le nombre de lymphocytes CD4 apparaît comme un bon facteur prédictif de l'évolution clinique. Cependant, en analyse multivariée, l'ARN viral plasmatique (considéré en 3 classes ordonnées : >10⁵ copies/ml ; 10⁴-10⁵ copies/ml et <10⁴ copies/ml) est le meilleur marqueur prédictif de progression clinique, indépendamment des lymphocytes CD4. Les patients dont le titre d'ARN plasmatique mesuré pendant les six premiers mois après la séroconversion est supérieur à 10⁵ copies/ml ont un risque dix fois plus grand d'évolution vers le SIDA que ceux dont le titre d'ARN VIH plasmatique reste inférieur à 10⁴ copies/ml.

Dans une étude récente d'un plus grand nombre de patients de la même cohorte, suivis pendant 5 à 10 ans, la courbe d'évolution de l'ARN VIH plasmatique est le fac-

teur prédictif le plus puissant d'évolution vers le SIDA et la mort dans une analyse multivariée incluant également le nombre de CD4, leur courbe d'évolution et le titre d'ARN initial.

Cependant, chez les sujets non traités, on n'a pas actuellement défini de façon précise une valeur seuil d'ARN plasmatique qui serait associée à une absence d'évolution clinique. Dans l'étude de Mellors, après 5 ans d'évolution, un titre initial d'ARN plasmatique < 5000 copies/ml n'est associé à aucun décès, alors qu'un titre compris entre 5000 et 10.000 copies/ml est associé à 5% de décès, un titre entre 12.000 et 35.000 copies/ml à 33% de décès, et un titre supérieur à 35.000 copies/ml à 65 % de décès. La valeur prédictive de la charge virale est meilleure lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 350/mm³

3 - Traitements disponibles

Les médicaments antirétroviraux d'efficacité et de tolérance démontrée appartiennent à trois familles :

- les inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (bientôt disponibles)
- les inhibiteurs de la protéase.

Les principales caractéristiques des médicaments de ces 3 familles sont résumées dans le tableau 1. Il est probable que les associations de molécules antirétrovirales, appartenant à des familles différentes, constitueront une stratégie thérapeutique de choix à l'avenir.

Les règles qui président actuellement à la mise sur le marché d'un médicament imposent de démontrer son efficacité sur des critères de jugement cliniques, pour un rapport bénéfice-risque acceptable, au moyen d'essais contrôlés. L'efficacité de certains traitements n'a été démontrée que sur des critères biologiques. Actuellement, la démonstration d'un effet favorable d'un médicament sur des critères biologiques permet l'octroi d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) (voir appendice).

DONNEES ISSUES DES PRINCIPAUX ESSAIS THERAPEUTIQUES

1 - Efficacité thérapeutique évaluée sur la base de critères cliniques

La réduction de la mortalité reste le critère majeur d'efficacité dans une maladie mortelle. Un autre critère d'efficacité est le délai de survenue du premier événement définissant le SIDA. Le nombre cumulé d'événements n'est en général pas accepté comme critère d'efficacité. Les critères B de la classification du CDC 1987 ne sont pas apparus dans la pratique des essais comme des critères d'efficacité pertinents car difficiles à évaluer de façon prospective.

L'introduction de stratégies efficaces de prévention des infections opportunistes a rendu plus difficile encore l'évaluation de l'efficacité des traitements antirétroviraux. Or un même événement n'a pas la même signification selon qu'il survient en

l'absence de prophylaxie ou sous prophylaxie efficace. Par ailleurs les différents événements définissant le SIDA n'ont pas tous la même signification pronostique. Ces différents éléments ne sont en général pas pris en considération dans les essais thérapeutiques. Enfin, très peu d'essais thérapeutiques ont intégré une évaluation de la qualité de vie.

Les essais thérapeutiques chez des malades n'ayant pas reçu de traitement constituent le modèle idéal d'investigation pour démontrer sans ambiguïté l'efficacité d'une molécule ou d'une stratégie thérapeutique. De tels essais, dont les critères d'évaluation sont cliniques (survenue d'un événement définissant le SIDA, décès), ont cependant l'inconvénient majeur de nécessiter un suivi des malades pendant plusieurs années. Par ailleurs, les analyses de ces essais étant faites en intention de traiter, l'efficacité d'un traitement peut être sous-estimée en raison d'un nombre élevé d'interruption de traitement "non prévues dans le protocole". Cette situation semble assez particulière à l'infection par le VIH.

Les essais thérapeutiques chez des malades antérieurement traités permettent de répondre aux questions des cliniciens confrontés à l'adaptation d'un traitement en cours chez un malade. Trois stratégies peuvent être envisagées :

- évaluer l'efficacité d'une nouvelle molécule en remplacement d'un traitement antérieur; c'est la stratégie utilisée dans les essais ACTG 116B/117, Stavudine 019,
- évaluer l'efficacité de l'association de la nouvelle molécule au traitement en cours comparativement à la poursuite du seul traitement en cours; c'est la stratégie utilisée dans les essais ACTG 152, ACTG 155, ACTG 175, Delta 2, M94-247 (Ritonavir) et pour l'évaluation de la lamivudine et du ritonavir,
- évaluer l'efficacité du remplacement d'une association par une autre; ce type de stratégie n'a pas fait à ce jour l'objet d'évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques contrôlés.

De nombreux essais cliniques ayant inclus plusieurs milliers de malades ont tenté de démontrer l'efficacité des traitements antirétroviraux (tableau 2). Schématiquement, on peut les distinguer en deux catégories selon le type de malades auxquels ils s'adressaient : essais ayant inclus des malades n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et essais ayant inclus des malades ayant déjà reçu un antirétroviral (la zidovudine le plus souvent).

Il faut noter que peu d'essais ont permis d'obtenir des résultats statistiquement significatifs en terme de survie :

- chez les sujets non traités antérieurement, l'essai BW02 démontre nettement la supériorité de la zidovudine sur le placebo chez des malades à un stade avancé ; l'essai Delta 1 montre la nette supériorité des associations zidovudine + didanosine et zidovudine + zalcitabine sur la zidovudine, avec une réduction de mortalité de 37%. Les résultats de l'essai ACTG 175 sont concordants. De plus cet essai et l'essai ACTG 152 chez l'enfant montrent la supériorité de la didanosine sur la zidovudine utilisée seule.
- chez les patients ayant déjà reçu un traitement par zidovudine, les résultats de l'essai Delta 2 montrent un bénéfice limité mais significatif de l'association zidovudine + didanosine sur la survie. Par ailleurs, dans l'essai ACTG 175, le remplace-

ment de la zidovudine par la didanosine en monothérapie a montré un bénéfice, évalué sur un critère combinant les lymphocytes CD4 et les événements cliniques. Par contre, dans aucun des essais ACTG 175, ACTG 155, Delta 2 et CPCRA 007, l'adjonction de zalcitabine à la zidovudine n'a d'effet bénéfique significatif, que ce soit en terme de survie ou de bénéfice clinique. Des essais antérieurs, sur des effectifs plus faibles, ont également montré que le remplacement de la zidovudine par de la didanosine ou l'adjonction de didanosine à la zidovudine apparaissent supérieurs à la poursuite de la zidovudine en terme de rapidité de progression de la maladie et d'évolution des lymphocytes CD4. L'instauration d'un traitement par d4T (stavudine) seul ou en association avec un analogue nucléosidique chez des malades ayant déjà reçu un traitement par analogue nucléosidique apporte un bénéfice modeste. Les données cliniques concernant le 3TC (lamivudine) sont plus limitées que pour les 3 précédents analogues nucléosidiques. Une mélo-analyse de différents essais, demandée par l'Agence du Européenne du Médicament, montre que l'adjonction de lamivudine à un traitement antirétroviral antérieur est efficace en terme de progression clinique. Par ailleurs, un essai comparatif randomisé (NUCA 3002) montre qu'il existe un bénéfice biologique (jugé sur les lymphocytes CD4 et la charge virale) quand on rajoute de la lamivudine à un traitement par zidovudine.

Dans un essai multicentrique randomisé contre placebo réalisé chez 1090 malades ayant moins de 100 lymphocytes CD4/mm³, antérieurement traités par antirétroviraux depuis plus de 9 mois, les risques de survenue de décès ou d'évolution vers le SIDA étaient réduits de moitié après 6 mois d'adjonction du ritonavir au traitement antérieur. Dans un autre essai multicentrique randomisé contre placebo (NV14256) conduit chez 978 malades comparables à ceux inclus dans Delta 2, chez qui la zidovudine est arrêtée, un traitement par saquinavir + zalcitabine a permis de réduire de deux tiers la mortalité et de moitié la progression de la maladie par rapport à un traitement par zalcitabine ou saquinavir seuls.

L'efficacité clinique de l'indinavir n'a pas encore été démontrée. Toutefois, son efficacité virologique en association à la zidovudine et à la lamivudine a été évaluée dans un essai randomisé en double aveugle chez des malades ayant déjà reçu du zidovudine depuis plus de 6 mois, ayant un taux de CD4 entre 50 et 400/mm³ et une charge virale supérieure à 20000 copies d'ARN/ml. La charge virale était négative à 24 semaines chez 86% des malades recevant la trithérapie.

Dans deux essais, l'étude des Veterans et l'essai Concorde, c'est une stratégie thérapeutique qui a été évaluée : l'introduction d'emblée ou différée de la zidovudine par rapport à la date de randomisation. La première étude a été conduite chez des sujets symptomatiques et la seconde chez des sujets asymptomatiques. Aucune des deux études ne montre de réduction significative de la mortalité. Il existe cependant un effet bénéfique limité en terme de progression clinique.

2 - Efficacité thérapeutique évaluée sur la base de critères biologiques

L'augmentation initiale du nombre de lymphocytes CD4, la durée de cet effet et l'aire sous la courbe de l'évolution des lymphocytes CD4 constituent des critères traditionnels d'évaluation biologique de l'efficacité d'un traitement.

La charge virale est depuis peu un critère très utilisé.

Chez les sujets traités, la plus petite diminution du titre d'ARN plasmatique associée à un ralentissement de l'évolution clinique n'est pas clairement définie : elle semble se situer entre un facteur 2 (-0.3 log) et un facteur 3 (-0.5 log). Mais la variabilité individuelle globale (biologique et technique) de la mesure de l'ARN viral plasmatique a été évaluée à 0.5 log environ. Une diminution de la charge virale sous traitement inférieure à cette valeur peut être considérée comme non significative. Sous traitement, la réduction de la progression clinique semble par ailleurs d'autant plus importante que la diminution de la charge virale est plus grande. Cependant, la plupart des études de corrélation entre le changement du titre d'ARN plasmatique sous traitement et la réduction de la progression clinique n'ont évalué l'évolution du titre d'ARN viral qu'à très court terme (en général 8 semaines) après l'instauration du traitement.

Dans l'avenir on peut espérer évaluer l'efficacité des traitements non seulement sur la baisse moyenne de la charge virale mais aussi sur le pourcentage de patients ayant une charge virale basse ou indétectable sur une période prolongée.

Un suivi virologique a été effectué chez 100 patients inclus dans l'essai 116B/117, suivis pendant 2 ans. Une réduction de moitié (-0.3 log) de l'ARN viral plasmatique mesuré 8 semaines après l'instauration du traitement y est associée à une diminution significative (26%) de la progression clinique (SIDA et décès).

La corrélation entre l'évolution du titre de l'ARN plasmatique et la progression clinique a été étudiée au cours d'une méta-analyse regroupant 1700 patients ayant participé à des essais thérapeutiques évaluant la Delavirdine. Chez des patients dont le titre d'ARN plasmatique est supérieur à 100.000 copies/ml, une réduction sous traitement d'au moins 3 fois (-0.5 log) de celui-ci, maintenu pendant au moins 2 mois, réduit de 50% le risque de progression de la maladie après un suivi de 1 an. L'évolution clinique apparaît plus étroitement corrélée à la diminution de l'ARN plasmatique qu'à l'augmentation du nombre de lymphocytes CD4.

Enfin, des données préliminaires issues de l'essai ACTG 175, montrent des résultats similaires dans une analyse multivariée. A la 8e semaine de traitement une réduction d'un facteur 10 (1 log) du titre d'ARN plasmatique serait liée à une diminution de 66% de la progression clinique (Décès et SIDA) ; une augmentation de 100 lymphocytes CD4 est par contre moins significativement associée à une diminution du risque de progression clinique (23%).

Il est fondamental de bien distinguer entre d'une part la signification pronostique et la valeur prédictive d'un marqueur biologique pour une prise en charge individuelle à un moment donné et d'autre part l'utilisation potentielle de ce marqueur comme critère de substitution permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement. Un marqueur biologique doté d'une bonne valeur prédictive de l'évolution clinique n'en est pas pour autant ipso facto un bon critère de substitution. Ainsi, l'expérience accumulée au cours des essais thérapeutiques réalisés ces dernières années confirme que les lymphocytes CD4 ont une bonne valeur prédictive individuelle de progression clinique mais n'ont pas les qualités d'un critère de substitution. Par exemple, dans l'essai ACTG 019, l'augmentation du nombre de lymphocytes CD4 expliquerait 20% de l'effet de la zidovudine alors que dans l'essai Concorde, l'augmentation du nombre de lymphocytes CD4 ne se traduit pas par un bénéfice clinique net et durable. L'éva-

luation de la charge virale (dont la valeur prédictive individuelle de progression clinique est meilleure que celle des lymphocytes CD4) en tant que critère de substitution est en cours. Dans l'analyse virologique rétrospective de l'étude des Veterans, l'effet du traitement paraît lié pour 59% à la diminution de l'ARN VIH plasmatique et pour 31% à l'augmentation du nombre de lymphocytes CD4. Si on confirme que la quantification virale constitue un bon critère de substitution, il serait alors possible de construire des essais thérapeutiques plus simples qui permettraient plus rapidement que par le passé d'évaluer l'efficacité d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique. Il faudra cependant rester prudent dans l'utilisation de ces critères de substitution : un marqueur biologique dont la validité comme critère de substitution a été établie pour l'évaluation de l'efficacité d'une classe médicamenteuse ne sera pas nécessairement pertinent pour l'évaluation d'une autre classe médicamenteuse.

Enfin, la résistance du VIH aux antirétroviraux devrait à terme être prise en compte dans le choix d'un traitement ou d'un changement de traitement antirétroviral. Pour le moment, l'étude de la résistance du VIH aux antirétroviraux, qui se fait par détermination des concentrations inhibitrices 50% et 90% ou par mise en évidence des mutations au niveau des gènes codant pour la reverse transcriptase ou la protéase, pose des problèmes techniques et d'interprétation. Elle fait partie intégrante de nombreux protocoles thérapeutiques qui devraient permettre de mieux définir la corrélation entre l'apparition d'une résistance et l'évolution clinique d'une part et l'évolution de la charge virale d'autre part. Cependant, une telle recherche ne fait pas actuellement partie de la pratique médicale courante.

3. Eléments supplémentaires à prendre en compte pour une prescription individuelle

Le prescripteur doit en effet tenir compte de l'histoire naturelle du déficit immunitaire du malade, c'est-à-dire la pente de décroissance des lymphocytes CD4, de la sensibilité présumée du virus aux antirétroviraux, des risques potentiels d'interaction médicamenteuse ou de malabsorption. D'autres facteurs interviennent également, tels que l'expérience du thérapeute et la préférence du malade lui-même.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION

1 - Qui traiter ?

1.1 - Considérations générales

1.1.1. - La cinétique de la réplication virale et ses conséquences immunologiques

Il a été récemment montré que la réplication du VIH dans le sang et les tissus lymphoïdes est extrêmement rapide. Ainsi, plusieurs milliards de particules virales et plusieurs centaines de millions de lymphocytes CD4 sont quotidiennement produits et détruits, quelque soit le stade évolutif de l'infection. La phase de latence clinique ne correspond donc pas à une réplication virale latente. La destruction et le renouvellement quotidiens d'un nombre si élevé de particules virales et de lymphocytes CD4 s'associent à des désordres immunologiques qui s'aggravent progressivement.

1.1.2- La charge virale plasmatique dans les études de cohorte

Les études récentes ayant stratifié les patients non traités en fonction de la charge virale plasmatique initiale ont montré une augmentation régulière du risque de progression clinique de l'infection par le VIH avec l'augmentation de la charge virale initiale, sans qu'un seuil ait pu être précisé

1.1.3 - Les traitements disponibles, plus nombreux et plus efficaces

Cinq inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (zidovudine, didanosine, zalcitabine, lamivudine et stavudine) et trois inhibiteurs de la protéase (saquinavir, ritonavir et indinavir) sont disponibles. D'autres médicaments appartenant à ces deux familles thérapeutiques sont en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques. La place que tiendront éventuellement les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (névirapine, délavirdine, loviride) n'est pas connue.

1.1.4 - Les résultats des essais thérapeutiques

L'intérêt du traitement chez les patients symptomatiques a été démontré par de nombreux essais thérapeutiques.

Chez les patients asymptomatiques ayant moins de 500 lymphocytes CD4/mm³, le traitement par la zidovudine seule ne prolonge pas la survie, bien qu'il puisse retarder la progression clinique. Chez ceux qui ont un taux de lymphocytes CD4 de plus de 500/mm³, le bénéfice clinique du traitement n'est pas démontré. Toutefois, ces essais thérapeutiques n'ont pas utilisé la charge virale comme critère de stratification et ont surtout été basés sur l'utilisation de la zidovudine en monothérapie.

En ce qui concerne le choix du traitement initial, la supériorité clinique indiscutable des associations d'analogues nucléosidiques zidovudine + didanosine et zidovudine + zalcitabine sur la monothérapie par la zidovudine, chez les patients n'ayant jamais été traités a été démontrée. Certaines données suggèrent également que la monothérapie par la didanosine est supérieure à la zidovudine. Les associations zidovudine + lamivudine, et didanosine + stavudine, ont une activité supérieure à celle des monothérapies; le ritonavir et l'indinavir ont un niveau d'activité significativement supérieur à celui de tous les analogues nucléosidiques disponibles. Cette activité est plus importante s'ils sont associés à un ou deux analogues nucléosidiques.

1.1.5 - Conclusions

Les données actuelles sur la réplication virale et ses conséquences immunologiques, l'existence d'un risque évolutif clinique pour une charge virale supérieure à 5 000 ou 10 000 copies/ml, l'augmentation du nombre et de l'activité des médicaments disponibles sont des arguments en faveur d'un traitement précoce, dont l'intérêt clinique n'est cependant pas aujourd'hui démontré. L'évaluation devra, en effet, tenir compte des risques liés à un traitement prolongé : défaut d'observance, toxicité, incertitude sur la durée du bénéfice clinique et résistances virales acquises.

1.2 - Recommandations

Traiter l'infection par le VIH dès sa survenue et, en tout cas, avant toute altération immunologique, est un objectif qui reste théorique en l'absence d'une stratégie thérapeutique dont l'efficacité soit de durée illimitée et dénuée de toxicité. On est

donc conduit à porter l'indication du traitement sur des critères de progression de l'infection VIH utilisant l'état clinique, les lymphocytes CD4 (chiffre absolu et en pourcentage) et la charge virale plasmatique (cf. tableau 3). En ce qui concerne la charge virale plasmatique, les données actuelles sont encore incomplètes, mais suggèrent qu'il existe une augmentation régulière du risque de progression clinique en fonction du niveau de charge virale chez les patients non traités. Il n'existe donc pas de véritables seuils, en terme de charge virale comme de lymphocytes CD4 qui justifient la mise en route d'un traitement. Toutefois, pour des raisons opérationnelles, on est amené à utiliser des valeurs indicatives.

L'analyse des résultats de nombreux essais thérapeutiques justifie la recommandation de traiter tous les patients symptomatiques ou ayant moins de 300 à 350 lymphocytes CD4/mm³. Chez les patients asymptomatiques ayant entre environ 300 et environ 500 lymphocytes CD4/mm³, l'abstention semble justifiée lorsque le risque de progression est faible : stabilité du taux des lymphocytes CD4, charge virale plasmatique faible (< 5000 à 10000 copies/ml). En revanche, le traitement est recommandé s'il existe un risque élevé de progression : diminution rapide des lymphocytes CD4 et/ou charge virale plasmatique élevée (> 50000 à 100000 copies/ml). Chez les patients asymptomatiques ayant plus de 500 lymphocytes CD4/mm³, il existe peu de données justifiant la mise en route d'un traitement antirétroviral. La constatation d'une charge virale élevée (> 50000 à 100000 copies/ml) est vraisemblablement le meilleur argument.

2. - Comment traiter ?

2.1 - La monothérapie

La monothérapie par zidovudine en première intention n'est aujourd'hui plus justifiée compte tenu des résultats cliniques des essais d'association. Dans l'essai ACTG 175, la didanosine en monothérapie a certes montré des effets supérieurs à la zidovudine et pratiquement équivalents aux associations, mais le nombre de critères de jugement cliniques était limité et la puissance de l'essai était insuffisante pour démontrer une supériorité éventuelle de l'association zidovudine + didanosine sur la monothérapie par la zidovudine. En outre, ces résultats doivent être interprétés en tenant compte du pourcentage parfois élevé de mutations associées à la résistance à la zidovudine chez les malades non antérieurement traités. Ces résultats de l'essai ACTG175 sont confortés par les récents résultats de l'essai pédiatrique ACTG152 mais sont en contradiction avec les résultats d'une étude précédente (ACTG116A).

2.2 - La bithérapie

Compte tenu des résultats cliniques obtenus dans les essais ACTG 175 et Delta testant l'association zidovudine + didanosine ou zidovudine + zalcitabine et des bénéfices démontrés de ces associations en terme de morbidité et de mortalité par rapport à la zidovudine en monothérapie, le traitement actuel de référence des patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral antérieur est une bithérapie :

- zidovudine 500 à 600 mg/jour en 2 à 3 prises + didanosine 300 à 400 mg/jour en 2 prises,

ou

- zidovudine 500 à 600 mg/jour en 2 à 3 prises + zalcitabine 2,25 mg en 3 prises.

Dans l'état actuel de l'analyse des essais d'associations basée sur des critères cliniques, il est difficile de préconiser l'une de ces associations plutôt que l'autre. En effet, dans l'essai Delta 1, les 2 associations montrent un important bénéfice en terme de survie. En terme de progression clinique, L'association zidovudine + didanosine est un peu plus efficace dans l'essai Delta 1 alors que l'association zidovudine + zalcitabine est un peu meilleure dans l'essai ACTG175.

L'association zidovudine + lamivudine a une activité antivirale au moins aussi importante que les associations précédentes. A ce jour, on ne dispose que de données cliniques limitées sur cette association. Les associations de la zidovudine avec chacune des 3 antiprotéases actuellement utilisables paraissent avoir une activité antivirale supérieure. En l'absence de recul suffisant et de données cliniques, il est difficile actuellement de recommander en première intention une association d'un analogue nucléosidique et d'un inhibiteur de protéase. Toutefois, si le traitement antiviral est entrepris à un stade avancé de l'histoire naturelle de la maladie, ce type de bithérapie comportant une antiprotéase (indinavir ou ritonavir) pourrait être proposée d'emblée.

2.3 - *La trithérapie*

Diverses associations triples, celles comportant trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (zidovudine + didanosine + lamivudine), des associations d'inhibiteurs nucléosidiques à un inhibiteur non nucléosidique, ou des associations de deux inhibiteurs nucléosidiques et une antiprotéase (saquinavir, ritonavir, indinavir) ont été évaluées quant à leur activité antivirale. Ces associations triples ont pour la plupart une activité antivirale plus prononcée (diminution d'au moins 2 log de la charge virale) que les bithérapies (diminution moyenne de 1,5 log). Cependant, pour la plupart de ces triples associations, l'activité antivirale n'a été évaluée de manière fiable que sur des périodes courtes (six mois au maximum). De plus on ne dispose d'aucune donnée clinique. De ce fait, il est actuellement difficile de proposer une trithérapie en première intention en dehors d'essais thérapeutiques.

2.4 - *Autres points en suspens*

De nombreuses associations sont aujourd'hui possibles mais n'ont pas fait l'objet d'évaluation suffisante. Leur intérêt résidera surtout dans les situations d'intolérance à la zidovudine. Dans ces circonstances, des associations d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (didanosine + stavudine ou stavudine + lamivudine) sont en cours d'évaluation virologique, mais leur indication en tant que bithérapie de première intention n'est absolument pas déterminée actuellement. Il en est de même pour les associations d'antiprotéases (ritonavir + saquinavir).

RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT DE DEUXIEME INTENTION

La nature du ou des traitements antérieurs, leur durée d'administration et leur tolérance, sont autant d'éléments qui doivent être pris en compte au moment d'un changement de traitement antirétroviral.

1 - Pourquoi changer ?

Trois raisons peuvent conduire à modifier le traitement en cours.

1.1 - L'échec thérapeutique

La notion d'échec thérapeutique repose sur des données cliniques, immunologiques (CD4) et virologiques (charge virale plasmatique). Dans la mesure du possible, le changement de traitement devrait précéder l'évolution clinique et reposer avant tout sur l'évolution des lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique. Les critères de changement thérapeutique basés sur ces paramètres ne sont cependant pas codifiés précisément. Au plan clinique, la survenue de symptômes directement liés au VIH ou d'une infection opportuniste témoignent le plus souvent d'un échec thérapeutique. Par contre, la durée du ou des traitements anti-rétroviraux antérieurs ne constitue pas en soi un élément suffisant pour une décision de changement de traitement.

Le principal problème est celui de l'interprétation des modifications des marqueurs biologiques (lymphocytes CD4, quantification virale) pour décider ou non d'un échec thérapeutique. En l'absence de données scientifiques validées, l'attitude ne peut être que pragmatique. Pour les lymphocytes CD4, on peut tenir compte soit d'une baisse relative du taux par rapport à sa valeur initiale, soit d'un objectif de maintien de ce taux au-dessus d'une valeur seuil telle que 200/mm³.

Pour la charge virale, il faut prendre en considération son évolution sous traitement, car il n'est pas possible actuellement de définir une valeur seuil de charge virale au-dessus de laquelle, chez un patient donné, on pourrait affirmer un échec thérapeutique et donc proposer un changement de traitement.

A court terme, après initiation d'un traitement, on peut considérer qu'une diminution de la charge virale supérieure à 0,5 log ARN/ml (diminution du nombre de copies d'un facteur 3) suggère une efficacité thérapeutique.

A moyen terme, chez un patient en cours de traitement, un retour à la valeur initiale après une diminution significative et a fortiori une augmentation au delà de celle-ci, est en faveur d'une perte d'efficacité de ce traitement.

A ce jour, aucune donnée ne permet d'affirmer que l'apparition d'une ou plusieurs mutations génotypiques associées à une résistance in vitro constitue une indication pour changer de traitement.

1.2 - La toxicité et l'intolérance au traitement en cours

La toxicité des médicaments antirétroviraux peut être grave. L'évaluation d'un effet secondaire repose sur l'examen clinique et les données biologiques, guidés par la

nature du traitement. Le risque toxique augmente avec le stade évolutif de la maladie et, à cause du risque d'interaction médicamenteuse, en cas de traitements associés. L'intolérance au traitement expose au risque d'échec thérapeutique en cas d'observance insuffisante, voire d'abandon de traitement, qui doivent être recherchés systématiquement par l'interrogatoire. Ils sont d'autant plus fréquents que les prises médicamenteuses sont nombreuses, et d'autant moins acceptées par le patient que celui-ci est asymptomatique.

1.3 - Les thérapeutiques nouvelles

La disponibilité de nouveaux médicaments ou de nouvelles stratégies, ayant fait la preuve de leur intérêt dans le cadre d'essais thérapeutiques, doit conduire à évaluer leur indication pour chaque patient au cas par cas. Cette évaluation doit prendre en compte l'efficacité du traitement actuellement reçu, ainsi que les possibilités thérapeutiques ultérieures compte tenu du stade évolutif et des traitements déjà reçus.

2 - Comment changer ?

Le choix du traitement est guidé par de nombreuses considérations tenant, en particulier, à la raison du changement, la nature des traitements déjà reçus, le stade évolutif, les affections et traitements associés.

Lorsque la toxicité ou l'intolérance sont à l'origine du changement de traitement, l'objectif essentiel du nouveau traitement est de permettre une administration régulière. Lorsque l'échec thérapeutique est à l'origine du changement, l'objectif est de parvenir à une plus grande efficacité mesurée avant tout sur les CD4 et la charge virale plasmatique.

Dans le choix d'une nouvelle association médicamenteuse, le prescripteur doit tenir compte des données objectives d'efficacité, mais aussi de plusieurs autres données, parmi lesquelles principalement :

- les antécédents thérapeutiques du malade (nature et durée des traitements antérieurs)
- les interactions prévisibles des antiviraux entre eux, tant en terme d'efficacité que d'effets indésirables.
- les interactions potentielles entre les antirétroviraux et les autres traitements, notamment anti-infectieux, prescrits aux malades
- les modalités pratiques d'administration.

Comme indiqué plus haut, trois options de modification d'un traitement sont théoriquement possibles :

- ajouter à un traitement en cours par mono ou bithérapie un ou plusieurs médicaments nouveaux
- modifier une bithérapie par analogues nucléodidiques en changeant l'un d'entre eux
- remplacer le traitement en cours par un nouveau traitement que le malade n'a jamais reçu : nouvelle bithérapie.

Cette dernière stratégie paraît la plus séduisante car elle permettrait de conjuguer une efficacité antivirale et une toxicité plus limitée des associations d'antiviraux. Les données validant cette attitude sont jusqu'ici limitées.

3 - Synthèse des principales données actuellement disponibles

Chez les patients traités par zidovudine en monothérapie, ajouter la didanosine ou remplacer la zidovudine par la didanosine entraîne un bénéfice clinique modeste qui n'est pas obtenu par la zalcitabine ; ajouter la lamivudine entraîne un effet antiviral du même ordre que celui observé avec la didanosine ou la zalcitabine, sans que le bénéfice clinique de l'association zidovudine + lamivudine soit démontré en terme de survie. Substituer la stavudine à la zidovudine a une certaine efficacité clinique. Cependant, l'activité des associations stavudine + didanosine et stavudine + lamivudine reste peu documentée. Chez les patients à un stade évolué, et traités longtemps par analogues nucléosidiques, l'efficacité d'une antiprotéase est démontrée : addition du ritonavir dont le bénéfice clinique est certain mais risque d'être bref, addition d'indinavir dont l'efficacité clinique n'est pas démontrée mais dont l'activité virologique est importante, addition d'indinavir et de lamivudine dont l'activité virologique persistante est démontrée ; enfin, la substitution de la zidovudine par l'association zalcitabine + saquinavir est cliniquement efficace.

4 - Recommandations

Un des problèmes actuels importants et non résolus est de savoir s'il faut donner des inhibiteurs de protéase en deuxième intention. Il n'y a pas de données suffisamment validées pour trancher ce problème mais les recommandations sont de tenir compte du risque évolutif de la maladie, actuellement estimé en fonction des lymphocytes CD4, peut-être apprécié dans l'avenir en fonction de la charge virale.

4.1 - Chez les patients ayant un déficit immunitaire relativement modéré (lymphocytes CD4 > 200/mm³)

4.1.1 - Chez les malades sous monothérapie par zidovudine

En l'absence de progression de la maladie, il n'est pas justifié de modifier le traitement, sauf en cas d'intolérance, situation dans laquelle le remplacement de la zidovudine par la didanosine ou par la stavudine semble logique.

En cas de progression clinique ou biologique, plusieurs options sont possibles :

- l'adjonction à la zidovudine de didanosine ou de lamivudine (mais pas de zalcitabine ni de stavudine) permet d'espérer un bénéfice modéré. Il en est de même pour la substitution de la zidovudine par une monothérapie par didanosine ou stavudine.
- l'arrêt et le remplacement de la zidovudine par une bithérapie faisant appel à des analogues nucléosidiques n'ayant pas encore été administrés aux patients, comme par exemple, stavudine + didanosine, lamivudine + stavudine, ..., est une attitude logique bien que peu documentée.

- l'arrêt et le remplacement de la zidovudine par l'association zalcitabine + saquinavir, qui s'accompagne d'un bénéfice démontré en terme de progression clinique et de survie.

4.1.2 - Chez les patients ayant déjà reçu une bithérapie par analogues nucléosidiques

S'il convient de changer le traitement, en cas de progression de la maladie ou d'intolérance au traitement, deux options principales sont possibles :

- la prescription de deux nouveaux analogues nucléosidiques sans résistance croisée entre eux, ni avec les traitements déjà reçus, quand cela est possible, en fonction des molécules utilisables.

- l'addition d'un inhibiteur de protéase seul (ritonavir ou indinavir), ou le remplacement du traitement en cours par un inhibiteur de protéase (saquinavir, indinavir, ritonavir) associé à un nouvel analogue nucléosidique paraissent justifiés.

La prescription d'une association triple (2 analogues nucléosidiques + 1 inhibiteur de protéase) peut également être envisagée, mais l'utilité d'une telle stratégie n'est pas clairement démontrée.

4.2 - Chez les patients ayant un déficit immunitaire profond

4.2.1. Chez les patients sous monothérapie par zidovudine

La prescription d'un inhibiteur de protéase et d'un ou deux analogue(s) nucléosidiques nouveaux apparaît justifiée. Le choix de cet inhibiteur de protéase doit tenir compte de l'efficacité, de la tolérance et des résistances croisées connues. Des données cliniques ne sont disponibles qu'avec le ritonavir. Il y a moins d'interactions médicamenteuses avec l'indinavir.

4.2.2. Chez les patients ayant déjà reçu une bithérapie

La prescription d'un inhibiteur de protéase est recommandée. Bien que la simple addition de ritonavir au traitement antérieur ait apporté un bénéfice clinique indiscutable à court terme (voir plus haut), il est plus raisonnable sur des bases théoriques et virologiques de préconiser l'association d'un inhibiteur de protéase (ritonavir, indinavir) et d'un ou deux analogue(s) nucléosidique(s) nouveau(x).

TRAITEMENT DE LA PRIMO-INFECTION SYMPTOMATIQUE

Un essai randomisé contre placebo a montré qu'un traitement par zidovudine (500 mg/jour) pendant 6 mois administré dès les premiers jours de l'évolution du syndrome de primo-infection à VIH permet de diminuer significativement l'incidence des infections opportunistes mineures et de ralentir la diminution du nombre des lymphocytes CD4. Par contre, dans cette étude, la réduction de la charge virale n'était que marginale et non significativement différente de celle observée chez les malades recevant du placebo.

Les résultats de cette étude conduisent à rechercher une option thérapeutique plus

efficace sous la forme d'une association d'antirétroviraux (bithérapie ou trithérapie comportant un inhibiteur de protéase) capable de réduire de façon importante la charge virale à cette phase toute initiale de l'infection par le VIH. Cependant, l'efficacité d'une telle stratégie thérapeutique reste à démontrer. De plus, de nombreuses incertitudes persistent sur le choix de l'association d'antirétroviraux et surtout sur la durée optimale de traitement.

De ce fait, il est actuellement recommandé de traiter les malades présentant un syndrome de primo-infection par le VIH dans le cadre d'essais thérapeutiques contrôlés qui devraient permettre de répondre à ces questions en suspens.

Par extension, le diagnostic de séroconversion récente asymptomatique pourrait également justifier, sur la base des données expérimentales récentes, la prescription d'une bithérapie ou d'une trithérapie, particulièrement lorsque la charge virale est très élevée.

Tableau 1 : Descriptif des principaux antirétroviraux disponibles en France en 1996

A - ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES INHIBITEURS DE LA REVERSE TRANSCRIPTASE
Données disponibles en juin 1996

• Dénomination commune internationale ou Abréviation ou nom de code • Dénomination commerciale	• Situation du développement ou de l'enregistrement	• Présentation • Posologie moyenne chez l'adulte	• Principaux effets indésirables (fréquence, gravité)	• Principaux éléments de surveillance biologique	• Principales Interactions médicamenteuses	• Coût moyen du traitement journalier
Zidovudine AZT RETROVIR® Laboratoire Glaxo-Wellcome	AMM en 1987 révisée en 1994	• Gélule à 100 mg et 250 mg* • Solution buvable 1 g/100 ml • 500 à 600 mg/j en 2 à 3 prises au cours d'un repas • Doses supérieures si thrombopénie, atteintes du SNC, AES	Nausée Céphalée Anémie Neutropénie Myopathie	NFS Dosage des CPK (si anomalie clinique)		45 F
Didanosine ddI VIDEX® Laboratoire Bristol-Myers-Squibb	AMM en 1992	• Comprimé à 25 mg, 50 mg, 100 mg et 150 mg • 400 mg/j si P > 60 kg • 250 mg/j si P < 60 kg • 2 prises à jeun de 2 comprimés à chaque fois, séparées des autres traitements	Pancréatite Neuropathie périphérique Troubles gastro-intestinaux, diarrhée	NFS Amylase Transaminases Phosphatases alcalines	Ne pas associer avec des médicaments susceptibles d'induire une neuropathie périphérique ou une pancréatite	43 F
Zalcitabine ddC HIVID® Produits Roche	AMM en 1994	• Comprimé à 0,375 mg et 0,750 mg • 2,25 mg/j en 3 prises au cours d'un repas	Neuropathie périphérique Ulcération buccale Pancréatite	NFS Amylase	Ne pas associer avec des médicaments susceptibles d'induire une neuropathie périphérique ou une pancréatite	36 F

* gélule à 200 mg prochainement disponible en remplacement des gélules à 250 mg

A - ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES INHIBITEURS DE LA REVERSE TRANSCRIPTASE (suite)
Données disponibles en juin 1996

• Dénomination commune Internationale ou • Abréviation ou nom de code • Dénomination commerciale	• Situation du développement ou de l'enregistrement	• Présentation • Posologie moyenne chez l'adulte	• Principaux effets indésirables (fréquence, gravité)	• Principaux éléments de la surveillance biologique	• Principales interactions médicamenteuses	• Coût moyen du traitement journalier
Stavudine d4T ZERIT® Laboratoire Bristol-Myers-Squibb	AMM avril 1996	Géule à 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg 80 mg/j si P<60 kg 60 mg/j si P<60 kg en 2 prises par jour à jeun	Neuropathie périphérique Hépatotoxicité Troubles gastro-intestinaux	NFS Transaminase	Association à surveiller avec les médicaments susceptibles d'induire des neuropathies périphériques	44 F
Lamivudine 3TC™ EPIVIR® Laboratoire Glaxo-Wellcome	ATU juin 1995 Demande d'AMM en cours d'examen	Comprimé à 150 mg Solution buvable 1 g/ 100 ml 300 mg/j en 2 prises au cours d'un repas	Hématotoxicité (surtout en association avec l'AZT) Augmentation des transaminases	NFS Transaminase Phosphatase alcaline		Non fixé

B - ANTIPROTEASES
Données disponibles en juin 1996

• Dénomination commune internationale ou Abréviation ou nom de code commerciale	• Situation du développement ou de l'enregistrement	• Présentation • Posologie moyenne chez l'adulte	• Principaux effets indésirables (fréquence, gravité) *	• Principaux éléments de surveillance biologique	• Principales interactions médicamenteuses	• Coût moyen du traitement journalier
Saquinavir INVIRASE® Produits Roche	ATU janvier 1996 Demande d'AMM en cours d'examen	Gélule à 200 mg 1800 mg/j en 3 prises au cours du repas	- Bonne tolérance - Ont été signalés : Troubles gastro-intestinaux Céphalée	NFS	Inducteur enzymatique (cytochrome P450) Rifadine Rifampicine Autres inhibiteurs de la protéase	Non fixé
Ritonavir NORVIR® Laboratoire Abbott	ATU mars 1996 Demande d'AMM en cours d'examen	Gélule à 100 mg 1200 mg en 2 prises au cours du repas Conservation à 4°C	Troubles gastro-intestinaux Hématome chez l'hémophile Paresthésie Neuropathie Erythème et prurit Xérose Augmentation triglycérides, transaminases Leucopénie	NFS Triglycérides Transaminases	Inducteur enzymatique (cytochrome P450) Nombreuses interactions médicamenteuses possibles et associations contre-indiquées (voir RCP)	89 F
Indinavir CRIVIAN® Laboratoire MSD	ATU mars 1996 Demande d'AMM en cours d'examen	Gélule à 200 mg et 400 mg 2400 mg en 3 prises à jeun Hydratation (au moins 1,5 l par 24 h)	Hyperbilirubinémie Lithiase urinaire Hématome chez l'hémophile Troubles gastro-intestinaux Céphalée Vertige Xérose Augmentation transaminases	NFS Transaminases Bilirubinémie	Inducteur enzymatique (cytochrome P450) Nombreuses interactions médicamenteuses possibles et associations contre-indiquées (voir RCP)	61 F

* D'après les résumés des caractéristiques du produit. Effets secondaires de fréquence et de gravité très variables.

C - INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA REVERSE TRANSCRIPTASE (NNRTI)

Données disponibles en juin 1996 - Produits non disponibles (ni AMM, ni ATU)

• Dénomination commune internationale • Abréviation ou nom de code • Dénomination commerciale	• Situation du développement ou de l'enregistrement	• Présentation • Posologie moyenne chez l'adulte	• Principaux effets indésirables (fréquence, gravité)	• Principaux éléments de surveillance biologique	• Principales interactions médicamenteuses	• Coût moyen du traitement journalier
Nevirapine VIRAMUNE® Laboratoire Boehringer-Ingelheim	Essais de phase III	Comprimé à 100 mg 400 mg/j en 2 prises	Rash cutané Syndrome de Stevens Johnson (exceptionnel) Troubles gastro-intestinaux Fièvre Trouble de l'humeur Augmentation des transaminases Leucopénie	NFS Transaminases	Non documenté	Non fixé
Loviride R89439 Laboratoire Searle	Essais de phase III	Comprimés à 100 mg 200 à 300 mg/j en 2 à 3 prises	Ont été observés : Rash Prurit Céphalée Fièvre Diarrhée modérée Augmentation des transaminases Augmentation des phosphatases alcalines	NFS Transaminases Phosphatases alcalines	Non documenté	Non fixé
Delavirdine U90152 Laboratoire Pharmacia-Upjohn	Essais de phase III	Comprimés à 100 mg 1200 mg/j en 3 prises	Rash cutané Asthénie Crampes Augmentation des transaminases Augmentation de la bilirubinémie Anémie	NFS Transaminases Bilirubinémie	Non documenté	Non fixé

* Les indications concernant les principaux effets indésirables et interaction médicamenteuses sont sous réserves car nous ne disposons pas de résumés des caractéristiques du produit pour ces molécules encore en développement

Tableau 2 : Présentation synoptique de 14 essais thérapeutiques majeurs ayant évalué l'efficacité clinique de molécules et/ou de stratégies antirétrovirales dans l'infection par le VIH.

A - Patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral

Nom de l'essai	Année des résultats	Statut clinique à l'inclusion	CD4/mm ³ à l'inclusion (moyenne)	Traitement	Nombre patients inclus	Durée de suivi (en mois)	Résultats
BW 02	1987	S	< 500 (110)	ZDV 1500 mg vs placebo	288	6	Ralentissement la progression et bénéfice en terme de mortalité
Veterans	1992	S	200 - 500 (350)	ZDV immédiat vs ZDV différé	338	24	Ralentissement de la progression du traitement immédiat sans bénéfice sur la mortalité
ACTG 019	1990	AS	< 500 (342)	ZDV 1500 mg vs ZDV 500 mg vs placebo	1565	12	Ralentissement de la progression sans bénéfice sur la mortalité
Concorde	1993	AS	quel que soit CD4 41 % > 500 59 % < 500	ZDV 1 g immédiat vs ZDV différé	1749	39	Pas de différence significative en terme de mortalité ou de progression vers le SIDA
ACTG 175	1995	AS	200-300 (372)	ZDV 600 mg vs ZDV + DDI 400 mg vs ZDV + DDC 2,25 mg vs DDI 400 mg	1067	36	Ralentissement de la progression pour ZDV + DDC par rapport à ZDV sans bénéfice sur la mortalité
Delta 1	1995	S et AS	50-350 (212)	ZDV 600 mg vs ZDV + DDI 400 mg vs ZDV + DDC 2,25 mg	2131	30	Ralentissement de la progression pour ZDV + DDI par rapport à ZDV ; bénéfice en terme de mortalité des deux associations par rapport à ZDV.
ACTG 152**	1995	S	< 1000 (<15 mois) < 500 (> 15 mois)	ZDV 720 mg/m ² vs ZDV + DDI vs DDI 240 mg/m ²	831	20	Ralentissement la progression et bénéfice en terme de mortalité pour DDI et ZDV + DDI par rapport à ZDV

S = symptomatique à l'inclusion et AS = asymptomatique
 * : patients ayant moins de 8 semaines d'AZT à l'inclusion
 ** : essai pédiatrique comportant 8 % d'enfants prétraités

B - Patients antérieurement traités

Nom de l'essai	Année des résultats	Statut clinique à l'inclusion	CD4/mm ³ à l'inclusion (moyenne)	Traitement	Durée de l'antériorité du traitement (mois)	Nombre patients inclus	Durée de suivi (en mois)	Résultats
ACTG 116B/117	1992	S AS	< 300 < 200 (95)	DDI 500 mg DDI 750 mg ZDV 600 mg	14	913	14	Ralentissement de la progression et moindre mortalité pour DDI (NS)
CPCRA002	1994	S et AS*	< 300 (54)	DDI 500 mg vs DDC 2,25 mg	17	467	16	Pas de différence clinique mais tendance à une moindre mortalité pour DDC (NS)
Essai 019	1994	S et AS	50-500 (235)	ZDV 600 mg vs DAT 30 à 80 mg	20	822	16	Ralentissement de la progression et tendance à une moindre mortalité pour DAT (NS)
ACTG 155	1993	S AS	< 300 < 200 (119)	ZDV 600 mg vs ZDV + DDC 2,25 mg	18	1001	11	Pas de différence clinique Pas d'impact sur la mortalité
ACTG 175	1995	AS	200-500 (338)	ZDV 600 mg vs ZDV + DDI 400 mg vs ZDV + DDC 2,25 mg vs DDI 400 mg	66 % ont été traités > 12 mois	1400	38	Ralentissement de la progression et bénéfice en terme de mortalité pour ZDV + DDI par rapport à ZDV et bénéfice en terme de mortalité pour DDI seul
Delta 2	1995	S et AS	50-350 (177)	ZDV 600 mg vs ZDV + DDI 400 mg vs ZDV + DDC 2,25 mg	65 % ont été traités > 12 mois	1083	30	Pas de différence dans le retard à la progression mais bénéfice en terme de mortalité pour ZDV + DDI par rapport à ZDV
CPCRA007	1996	S et AS**	< 200 (92)	ZDV 600 mg vs ZDV + DDI 400 mg vs ZDV + DDC 2,25 mg	7	1113	34	Pas de différence dans le retard à la progression ni en terme de mortalité (avantage de l'association avec la DDI si les patients sont naïfs)
NV 14256	1996	S et AS*	50-300 (170)	DDC 2,25 mg vs saquinavir 1800 mg vs SQ + DDC	> 4 mois (moyenne 68 semaines)	978	17	Ralentissement de la progression et bénéfice en terme de mortalité pour la bithérapie
M 94-247	1996	S	< 100 (20)	Ritonavir 1200 mg vs placebo + antirétroviral habituel	large hétérogénéité	1090	8	Ralentissement de la progression et bénéfice en terme de mortalité pour Ritonavir

* : patients intolérants ou s'aggravant sous le traitement de référence

** : 23 % de patients naïfs

Tableau 3

Synthèse des recommandations pour la mise en route du traitement antirétroviral

Symptômes ¹	CD4 (/mm ³)	Recommandations
-	> 500	Abstention. Traitement envisageable en cas de charge virale plasmatique élevée ²
-	300 à 500	Décision en fonction : - de la pente du taux de CD4 - de la charge virale plasmatique ³
-	environ 300 ou moins	Débuter le traitement
+	indifférent	Débuter le traitement

¹ Symptômes directement liés au VIH ou témoignant d'une infection opportuniste

² Pouvant être actuellement considéré comme > 50 000 à 100 000 copies/ml

³ Traitement déconseillé en cas de charge virale < 5 000 à 10 000 copies/ml

Traitement recommandé en cas de charge virale > 50 000 à 100 000 copies/ml

Bibliographie

Eléments à prendre en compte pour la prescription d'un traitement antirétroviral

KINLOCH-DE LOES., et al. zidovudine versus placebo in primary HIV infection : a randomized study. N engl J med 1995 ; 333 : 408-413

FAHEY JL et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. N . Engl. J. Med 1990 ; 322 : 166-172.

MELLORS J.W., et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. Ann. Intern. Med. 1995 ; 122 : 573-579.

O'BRIEN W.A., et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS : N. Engl. J. Med 1996 ; 334 : 426-431.

MELLORS J.W., et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996 ; 272 : 1167-1170.

Données issues des principaux essais thérapeutiques (présentées dans l'ordre d'apparition dans le tableau 2)

1. FISCHL M.A. et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex : a double-blind placebo controlled trial. N Engl J Med 1987 ; 317-185-91.

2. HAMILTON J.D. et al. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection. N. Engl J Med 1992 ; 326 : 437-43.

3. VOLBERDING P.A. et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1990 ; 322 : 941-9.

4. Executive Summary. ACTG 116 A.

5. Concorde : MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde coordinating committee. Lancet 1994 ; 343 : 871-81.

6. Executive Summary. ACTG 175.

7. Executive Summary. Delta trial, ANRS.

8. Executive Summary. ACTG 152.
9. KHAN J.O. et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med 1992 ; 327 : 582-7.
10. ABRAMS D. et al. Comparative trial of didanosine and zalcitabine in patients with Human Immunodeficiency virus infection who are intolerant of or have failed zidovudine therapy. N Engl J Med 1994 ; 330 : 657-52.
11. Executive Summary. Stavudine trial 019.
12. Executive Summary. Ritonavir trial M94-247.
13. FISHCL M.A. et al. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. Ann Intern Med 1995 : 122 : 24-32.
14. Cf:Ref.6.
15. Cf. Ref.7.
16. Executive Summary. CPCRA 007 trial.
17. Executive Summary. Saquinavir trial NV 14256.

AUTORISATIONS TEMPORAIRES D 'UTILISATION ET AFFECTIONS LIEES AU VIH

Une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permet, à titre exceptionnel et en dehors du cadre des essais cliniques, la mise à disposition dans un but thérapeutique de médicaments n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France (article L601-2 du code de la santé publique). L'objectif est de permettre le traitement de pathologies graves ou rares alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique et que les données disponibles permettent d'envisager un rapport bénéfice / risque favorable. Depuis août 1994, date d'entrée en vigueur du décret relatif aux autorisations temporaires d'utilisation, ce statut permet la mise à disposition de médicaments prometteurs.

DEFINITION

Les ATU, délivrées par l'Agence du Médicament, sont de deux types :

a. ATU de type cohorte ou ATU produit

L'ATU concerne un médicament pour lequel le niveau de connaissances scientifiques est élevé et l'autorisation de mise sur le marché prévisible à relativement court terme (3 à 18 mois environ), la firme ayant déposé un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché ou s'étant engagé à le faire. L'ATU ne doit pas empêcher ou freiner le bon déroulement des essais thérapeutiques menés parallèlement.

L'ATU permet le traitement et la surveillance des effets indésirables d'une cohorte, selon un protocole d'utilisation thérapeutique. Il s'agit d'une cohorte car le suivi organisé, de type prospectif, porte sur un grand nombre de patients bien définis.

L'ATU cohorte doit faire l'objet d'une demande du laboratoire pharmaceutique; elle est attribuée après avis favorable de la commission d'AMM. Elle a une durée maximale de un an renouvelable et cesse lorsque le médicament obtient une AMM.

b. ATU nominatives

Elles permettent d'autoriser le traitement de patients nommément désignés, à la demande et sous la responsabilité des médecins prescripteurs. Ces ATU sont souvent assimilées à une utilisation compassionnelle. Elles concernent un nombre limité de malades mais portent sur de nombreux médicaments, pour lesquels le niveau de connaissance scientifique est souvent limité. L'ATU est attribuée après évaluation de la demande par des experts de l'Agence, pour la durée du traitement et elle est renouvelable. Selon les situations cliniques, les ATU peuvent être délivrées en urgence, dans l'heure qui suit la demande ; la plupart sont délivrées dans un délai de 24 à 48 heures.

Les médicaments couverts par l'ATU sont réservés à l'usage hospitalier et sont délivrés

par les pharmacies hospitalières. Pour obtenir le médicament, le pharmacien hospitalier, après réception de la demande établie par le médecin hospitalier prescripteur, s'adresse directement au laboratoire pharmaceutique dans le cas des ATU cohortes ou, après avoir obtenu l'ATU nominative de l'agence, à l'importateur.

A l'heure actuelle (mai 1996), les nucléosides antirétroviraux et les antiprotéases font l'objet d'ATU cohortes tandis que les médicaments destinés à traiter les infections opportunistes (comme les antifongiques, les anti-CMV) sont prescrits en ATU nominatives.

LES ATU DANS L'INFECTION PAR LE VIH

1 - Les ATU de cohorte dans l'infection par le VIH (situation en mai 1996)

Les premières ATU de cohorte des nucléosides antirétroviraux (D4T et 3TC) ont privilégié l'accès au produit pour les patients en situation d'impasse thérapeutique, comme les patients intolérants ou ne répondant plus aux autres antirétroviraux. Actuellement, les critères d'inclusion dans une cohorte, comme c'est le cas pour les antiprotéases, se calquent sur les caractéristiques des malades ayant bénéficié des effets du médicament au cours des essais cliniques. Ces critères d'inclusion font l'objet de révisions périodiques; ils peuvent être élargis en fonction du besoin médical, de la disponibilité de nouvelles données d'efficacité et sécurité et de la mise à disposition du médicament par le fabricant. Le comité des antiviraux de chaque CISIH valide l'inclusion du patient dans la cohorte.

1.1 - Les nucléosides antirétroviraux

Le D4T (Zerit) et le 3TC (Epivir) sont prescrits dans le cadre d'une ATU cohorte, qui prend fin puisque les deux médicaments ont obtenu un avis favorable pour une AMM :

- l'ATU D4T a inclus, entre juillet 1995 et mai 1996, 3470 patients atteints d'une infection par le VIH ne répondant plus à l'AZT, au DDI ou à un autre anti-rétroviral.

- l'ATU 3TC a inclus, entre juillet 1995 et mai 1996, 7000 patients atteints d'une infection par le VIH et ayant un taux de CD4 inférieur à 200 / mm³.

1.2 - Les antiprotéases

En mai 1996, les trois antiprotéases qui sont en cours d'évaluation en vue d'une AMM européenne font l'objet d'une ATU cohorte. Ces ATU recommandent une utilisation en association avec un autre antirétroviral. Le bilan régulier des ATU fait apparaître une utilisation majoritaire de ces médicaments en bi ou trithérapie, avec un ou deux nucléosides antirétroviraux.

- l'ATU saquinavir (Invirase) a débuté en janvier 1996 et inclut en mai 1996 1200 patients âgés de plus de 13 ans, ayant un taux de CD4 inférieur à 200 mm³. Les

critères viennent d'être élargis pour permettre le traitement des patients ayant un taux de CD4 inférieur à 300 / mm³.

- les ATU ritonavir (Norvir) et indinavir (Crixivan) ont débuté en mars 1996. En avril 1996, les critères d'inclusion ont été élargis permettant le traitement des patients de plus de 12 ans, ayant moins de 200 CD4 /mm³ ou étant au stade C de la classification CDC 93 (initialement le taux limite de CD4 était de 100 / mm³). En mai 1996, 2000 patients étaient inclus dans l'ATU ritonavir et 1900 dans l'ATU indinavir.

1.3 - Les associations antirétrovirales

Les protocoles d'utilisation thérapeutique font mention des associations possibles d'antirétroviraux soit en mentionnant spécifiquement les médicaments associables (par exemple l'association avec l'AZT dans l'ATU 3TC); ou sans précision particulière (par exemple association avec un autre antirétroviral dans les ATU des antiprotéases). En cas de nécessité d'utilisation d'une association autre que celle définie dans l'ATU cohorte, il persiste la possibilité de passer par la voie d'une ATU nominative.

2 - Les ATU nominatives dans l'infection par le VIH (situation en mai 1996)

Il existe deux grandes catégories de prescription en ATU nominatives :

2.1 - les nucléosides antirétroviraux et les antiprotéases destinés aux patients n'entrant pas dans les critères d'une ATU cohorte

Il s'agit de demandes complexes car correspondant à une indication ou une association antivirale insuffisamment évaluée au cours des essais cliniques disponibles. C'est en particulier le cas chez le jeune enfant. Depuis la fin 1994, le plus grand nombre de demandes ont concerné le 3TC et des ATU nominatives (environ 300) ont été délivrées principalement chez l'enfant ou dans le cadre d'associations avec des antirétroviraux autres que l'AZT.

2.2 - les médicaments destinés au traitement des infections opportunistes

Les plus fortes demandes concernent:

2.2.1. De nouveaux médicaments pour lesquels un dossier d'AMM est en cours d'instruction :

- les amphotéricines liposomales comme l'Abelcet ou l'Ambisome font l'objet d'une centaine de demandes pour le traitement d'aspergilloses, mycoses systémiques, méningites à cryptocoques et aussi de quelques demandes pour des leishmanioses viscérales ;

- les cytostatiques ayant une activité dans le sarcome de Kaposi, comme la daunorubicine et la doxorubicine liposomales, sont actuellement utilisés chez près de 200 patients;

- les anti-CMV (cidofovir, implants de ganciclovir) destinés au traitement des

rétinites à CMV résistantes aux traitements usuels, sont accessibles en ATU nominatives (une cinquantaine à l'heure actuelle pour le cidofovir);

*2.2.2 Des médicaments anciens qui avaient disparu du marché mais qui retrouvent à nouveau une demande dans des situations d'impasse thérapeutique, par exemple : 1300 ATU de clofazimine (Lamprène) ont été accordées depuis la fin 1994 pour le traitement de patients atteints d'infections à mycobactéries atypiques, de lèpre ou de tuberculose; environ 800 demandes de paromomycine (Humatin) pour le traitement de cryptosporidioses ont été satisfaites; une quarantaine de demandes d'antituberculeux anciens, tels que la cyclosérine (**Séromycine®**) ou la capréomycine (Capastat®), ont été effectuées pour le traitement de patients atteints de tuberculoses multirésistantes.*

LES CONTRAINTES DE L'ATU

1 - Charge financière

La mise à disposition de médicaments sans AMM est impossible sans l'accord et la contribution de la firme pharmaceutique responsable. Il faut en effet que le médicament soit disponible en quantité suffisante et que la firme accepte la responsabilité et les dépenses de sa mise à disposition.

La mise à disposition de ces médicaments pour des raisons humanitaires ou de besoin médical majeur, devrait par principe être gratuite et considérée comme une contribution volontaire aux efforts de santé publique. Un dédommagement financier peut cependant se concevoir pour compenser les dépenses de certaines mises à disposition. Il ne peut s'agir d'un "prix commercial" puisque celui-ci n'est accordé qu'après l'AMM.

En pratique, un certain nombre de médicaments en ATU sont mis à disposition gratuitement, comme le 3TC (laboratoires Wellcome Glaxo) et le saquinavir (produits Roche). En revanche, une distribution à titre onéreux est souvent appliquée par les firmes; il s'agit généralement de médicaments bénéficiant d'AMM à l'étranger et pour lesquels la firme a fixé un prix mondial.

La charge financière, comme toute dépense relative à l'infection par le VIH relève de la dotation globale et de "l'enveloppe SIDA". Cette enveloppe est ajoutée depuis 1987 au budget global hospitalier et est réévaluée régulièrement pour tenir compte des nouveaux coûts de la prise en charge médicale de l'infection à VIH.

2 - Gestion administrative

La gestion d'une ATU de type cohorte au sein d'un service hospitalier est de toute évidence un surcroît de travail pour l'équipe qui inclut des patients. En effet, ce type d'ATU est accompagnée d'une obligation de surveillance avec recueil de données et retour d'information vers la firme. Dans le cas de l'infection par le VIH, la gestion demandée aux services hospitaliers est particulièrement importante puisque plusieurs ATU cohortes (cinq en mai 1996), fonctionnent en parallèle chacune avec son suivi propre, un nombre de malades important et ce, bien souvent pendant plusieurs mois.

D'autre part, pour certains services hospitaliers, cette charge de travail vient s'ajouter à d'autres tâches administratives, liées notamment aux procédures d'informatisation du dossier patient (DMI 2) ou à la réalisation d'essais cliniques. Une réflexion est nécessaire en vue d'alléger les procédures d'inclusion et de suivi des patients en ATU cohorte.

LA SORTIE D'ATU

L'ATU devient caduque le jour de la notification de l'AMM au laboratoire pharmaceutique. Il s'écoule alors une période transitoire entre la notification de l'AMM et l'agrément aux collectivités du médicament. Pendant cette période, des dérogations d'achat accordées par l'Agence du Médicament pour le ministre de la santé permettent aux pharmacies hospitalières de continuer à s'approvisionner.

Renseignements pratiques

Les demandes d'ATU doivent être adressées à l'Unité des Produits de Statut Particulier de l'Agence du Médicament, 143-147 boulevard Anatole France, 93285 Saint-Denis Cedex (tél: 48-13-23-20; 48-13-22-68; 48-13-22-32; 48-13-24-22; fax :48-13-20-97).

Les demandes de dérogation d'achat doivent être adressées à l'Unité de la Transparence de l'Agence du Médicament, 143-147 boulevard Anatole France, 93285 Saint-Denis Cedex.

IMMUNOTHERAPIE

BASES THEORIQUES

Plusieurs données physiopathologiques récentes montrent que, pendant une longue période, la réponse immune anti-VIH joue un rôle essentiel dans le contrôle d'une replication virale intense et qu'il existe un taux de renouvellement élevé des lymphocytes CD4.

Une réponse immune anti-VIH forte contrôlant en partie la replication virale est retrouvée chez les patients infectés par le 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 serait plus important dans la prévention de la contamination lors de l'infection que sur le contrôle de la replication virale chez un patient déjà infecté. 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 au cours de la primo-infection. Les précurseurs CTL sont retrouvés également chez de nombreux patients à un stade avancé tant au niveau périphérique que ganglionnaire soulevant une double question : pourquoi les CTL présents sont-ils inefficaces ? Les CTL peuvent-ils avoir un effet délétère ?

Une série d'arguments suggère que la réponse immune cellulaire anti-VIH peut contrôler durant une longue période la replication virale en dépit des mutations virales. Les patients évoluant lentement, "non progressseurs 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 supresseurs de la replication virale parmi lesquels le rôle des chémokines doit être précisé. Chez les patients qui évoluent sans déficit immunitaire prononcé, on peut donc envisager que la stimulation des CTL, présents mais fonctionnellement peu efficaces puisse constituer une stratégie thérapeutique.

L'infection à VIH s'accompagne à tous les stades d'une production virale importante mais aussi d'un renouvellement des lymphocytes CD4. La replication virale importante au niveau périphérique et ganglionnaire (10^9 à 10^{10} particules virales sont

produites chaque jour) s'accompagne d'une capacité de renouvellement importante des lymphocytes CD4 (même lorsque les CD4 initiaux sont bas). La capacité de production au niveau de l'ensemble du système immunitaire a été estimée à $2 \cdot 10^9$ cellules/jour (les CD4 périphériques représentant environ 2% de la population totale). L'origine de ces cellules CD4 est encore discutée. Une production importante à partir des progéniteurs thymiques est peu probable chez l'adulte. Il pourrait s'agir soit d'une prolifération à partir des CD4 périphériques, soit plutôt d'une mobilisation à partir des tissus lymphoïdes.

Ainsi, il paraît exister, même à un stade avancé de l'infection, une capacité du système immunitaire à produire et/ou à mobiliser un nombre élevé de lymphocytes CD4 qui sont détruits à la fois par infection directe et probablement par apoptose in situ au niveau ganglionnaire, d'où les tentatives thérapeutiques visant à une hyperstimulation de la production ou à une protection contre la destruction des CD4.

Une hyperactivation non spécifique du système immunitaire est présente et peut être délétère. Une hyperactivité du système immunitaire est fréquemment observée à tous les stades de l'infection par le VIH. Cette hyperactivation est secondaire à la capacité des 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 monokines par des cellules non infectées, augmentation de la réplication virale au sein des cellules infectées. Le blocage de cette hyperactivation immunitaire peut théoriquement constituer une cible thérapeutique.

Le déficit immunitaire CD4.

La réplication virale intense, avec destruction directe des cellules infectées est le mécanisme essentiel de déplétion des lymphocytes CD4. Mais d'autres mécanismes sont probablement impliqués, en particulier l'apoptose (mort cellulaire programmée) anormale des 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 avec perte du répertoire T car il paraît logique de débiter un traitement antirétroviral avant ce stade. Il est en effet probable qu'un contrôle efficace de la réplication virale ne s'accompagne pas obligatoirement d'une reconstitution immunologique complète.

ASPECTS CLINIQUES

Les données concernant l'immunothérapie au cours de l'infection à VIH sont préliminaires. L'immunothérapie ne se conçoit actuellement que dans le cadre d'essais thérapeutiques, en association avec des antirétroviraux efficaces.

Cytokines. L'objectif d'un traitement par les cytokines est 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.

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.

L'équipe de Clifford Lane au NIH a montré que des cures intermittentes d'IL-2 administrée par voie intraveineuse (cure de 5 jours d'IL-2 en continu toutes les 8 semaines) permettent d'obtenir une augmentation importante des lymphocytes CD4 (plusieurs centaines de CD4) jamais observée jusqu'ici avec les traitements antirétroviraux seuls. Cet effet de l'IL-2 nécessite de fortes doses (entre 10 et 18 Millions d'unités/jour), une hospitalisation de quelques jours à chaque cure en raison d'effets secondaires parfois sévères à partir du 3ème ou 4ème jour de la cure. Une augmentation modérée et transitoire (< 0,5 log) de la charge virale est observée après chaque cure. Un essai contrôlé (IL2 + antiviraux, versus antiviraux seuls) a montré les points suivants: une augmentation franche des CD4 est observée chez plus de 50% des patients traités par IL-2, la charge virale est identique dans les 2 groupes à 48 semaines; les patients "répondeurs" le sont dès les premières injections d'IL-2 IV; en cas de bonne réponse au niveau des CD4, celle-ci est durable dans le temps, y compris en espaçant les doses; la dose d'IL-2 moyenne utilisée se situe autour de 8 à 9. Millions d'unités/jour, 5 jours tous les 2 mois, les doses supérieures étant mal tolérées.

Ces résultats sont encourageants. Cependant, on manque de données sur le bénéfice clinique éventuel. Les effets secondaires de l'IL-2 IV justifient de chercher si d'autres schémas thérapeutiques ont une efficacité comparable. C'est à cette question à laquelle tente de répondre un essai contrôlé de traitement par IL-2 sous différentes formes (IL-2 IV continue, en sous cutané, PEG IL-2 en bolus IV) conduit dans différents centres français sous l'égide de l'ANRS.

Enfin, les résultats avec l'IL-2 IV sont essentiellement observés chez des patients peu immunodéprimés ($CD4 > 250/mm^3$). L'association d'antirétroviraux plus puissants (avec inhibiteur de protéase) permettra peut-être d'utiliser l'IL-2 chez des patients ayant un déficit immunitaire plus avancé.

Interleukine-12. L'IL-12 intervient dans la réponse immune de type cellulaire, augmente l'activité CTL et NK en induisant la production d'interféron gamma. Un déficit de production d'IL-12 est observé chez les patients atteints par le VIH. In vivo, la demi-vie est plus longue que celle de l'IL-2. Des essais de phase I-II (tolérance) viennent de débiter avec l'IL-12.

Interféron alpha. Comme traitement de fond de l'infection à VIH, l'interféron a une activité antivirale minime par rapport aux associations d'antirétroviraux actuellement disponibles. Les effets secondaires de l'Interféron à fortes doses sont importants chez les patients atteints par le VIH et l'apparition d'une leuconéutropénie est souvent un facteur limitant.

Immunothérapie cellulaire passive : injection de CTL autologues. De rares essais (compte-tenu de l'extrême lourdeur technologique) sont en cours, basés sur la production in vitro en présence d'IL-2 de grandes quantités de CTL autologues polyclonaux spécifiquement dirigés ou non contre une protéine du VIH. La technique peut être encore affinée en introduisant in vitro un gène rétroviral, permettant de suivre ex vivo le devenir des CTL injectés. Les injections sont en général assez bien tolérées avec des données préliminaires suggérant que les CTL sont retrouvés dans les ganglions.

On manque encore de données suffisantes sur l'évolution des lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique à court terme. En dehors de l'extrême complexité des protocoles, ce type de traitement pose trois problèmes majeurs : la possibilité d'un effet délétère avec apparition d'un virus mutant n'exprimant plus la protéine contre laquelle sont dirigés majoritairement les CTL, l'efficacité réelle de ces CTL autologues par rapport aux perfusions d'IL-2 seules, l'épuisement de l'efficacité avec la répétition des injections des CTL.

Immunothérapie passive par injection de plasma riche en anticorps anti-VIH. Des essais de Phase I avaient montré la faisabilité et l'innocuité de ce type de traitement chez des malades à des stades avancés de la maladie. Les donneurs de plasma étaient des sujets séropositifs asymptomatiques ayant un taux de lymphocytes CD4 > 500/mm³. Trois essais de Phase II-III ont montré des résultats qui, sans être superposables, vont dans le même sens, suggérant un effet clinique favorable des injections de plasma chez les patients atteints de SIDA. Le mécanisme d'action de cette immunothérapie passive n'est pas déterminé. Le principal problème est d'obtenir un nombre suffisant de donneurs ce qui, en pratique, limite considérablement cette approche thérapeutique. L'utilisation de mélanges d'anticorps monoclonaux humanisés anti-VIH commence à être évaluée.

Immunoglobulines non spécifiques par voie intra-veineuse. Chez l'adulte, l'utilisation des IVIG à fortes doses, pour prévenir la survenue d'infections bactériennes n'est justifiée par aucun résultat d'essai thérapeutique. Cette thérapeutique coûteuse doit être réservée à quelques cas particuliers : thrombopénie sévère lors d'un épisode hémorragique ou avant une splénectomie, patients présentant des infections aiguës pulmonaire ou ORL récidivantes et invalidantes.

Immunothérapie active: Administration de vaccins anti-VIH chez les patients séropositifs. Cette approche thérapeutique repose sur l'hypothèse qu'une vaccination peut apporter une immunité adoptive supplémentaire par rapport à l'infection naturelle chez des patients peu avancés dans la maladie (CD4 > 500/mm³). Cette réponse immune élargie, ou augmentée à la suite d'une série de vaccinations anti-VIH pourrait par la suite contribuer à un meilleur contrôle de la replication virale de la souche infectante. Les résultats de plusieurs essais de Phase I et de Phase II utilisant soit la gp 160 recombinante, soit la gp 120, avec différents types de vecteurs viraux, ont été rapportés. Ce type de traitement est bien toléré et induit une augmentation modérée de certaines fonctions lymphocytaires T et de l'activité CTL chez les patients. Les résultats initiaux, montrant une augmentation durable des CD4 chez les patients vaccinés, ne semblent malheureusement pas confirmés dans plusieurs essais récents.

Thérapeutiques visant à diminuer l'hyperactivation du système immunitaire. Les corticoïdes in vitro diminuent la synthèse de monokines par les macrophages, protègent en partie de l'apoptose les lymphocytes CD4 activés, mais augmentent également la replication virale. Récemment, un essai ouvert non contrôlé a montré une augmentation modérée des lymphocytes CD4 à un an sans effet secondaire sérieux. On doit cependant redouter des effets secondaires des corticoïdes au long cours chez des patients atteints par le VIH. Un essai contrôlé serait indispensable pour confirmer ou infirmer ces résultats préliminaires. En pratique, la prescription de corticoïdes sur une période prolongée doit demeurer exceptionnelle chez les patients infectés par le VIH. Sur de

courtes périodes, la corticothérapie peut être prescrite lorsqu'elle est justifiée au cours d'épisodes aigus de thrombopénie ou au cours de pneumocystoses pulmonaires.

D'autres médicaments sont en cours d'évaluation : Inhibiteur du TNF alpha : Pentoxifylline, Thalidomide.

Bibliographie

ANDRIEU J.M., LU W., AND LEVY R. Sustained increases in CD4 cell counts in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients treated with prednisolone for 1 year. *J. Infect. Dis.* 1995; 171:523-53

CHEHIMI J., STARR S. E., FRANK L., D'ANDREA A., MA X., MAC GREGOR R. R., SENNELIER J AND TRINCHIERI G. IMPAIRED Interleukin-12 production in human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Exp. Med.* 1994;179, 1361-1367

DELFRAISSY JF, GOUJARD C. Immunothérapie et infection à VIH. *Medecine / Therapeutique.* 1996; 2:138-147.

HAYNES BF., PANTALEO G., FAUCI AS. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science.* 1996; 271: 324-328.

KOVACS J.A., BASELER M., DEWAR R.J., VOGEL S., DAVEY R.T., FALLOON J., POLIS M.A., WALKER R.Z., STEVENS R., SALZMAN N.P., METCALF J.A., MASUR H., LANE H.C. Increases in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection. A preliminary study. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332:567-575.

VITTECOQ D., CHEVERT S., MORAND-JOUBERT L., HESHMATI F., AUDAT F., BARRY M., DUSAUTOIR T., BISMUTH A., VIARD JP., BARRÉ-SINOUSI F., BACH JF., LEFRÈRE JJ. Passive immunotherapy in AIDS: a double blind randomized study based on transfusions of plasma rich in anti-VIH-1 antibodies versus transfusions of seronegative plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1195-1199.

WOLINSKY S.M., KORBER B.M., NEUMANN AU., DANIELS M., KUNSTMAN KJ., WHETSELL AJ., FURTADO MR., CAO Y., Ho DD., SAFRIT JT., KOUP RA. Adaptive evolution of human immunodeficiency virus-type 1 during the natural course of infection. *Science.* 1996; 272: 537-542.

FEMMES ET INFECTION PAR LE VIH

En France, au 31 décembre 1995, 6872 cas de SIDA ont été déclarés chez des femmes soit 17,2 % du total des cas déclarés. On considère que 15 à 20 % des personnes séropositives sont des femmes soit environ 20 000 à 30 000. Pour les cas de contamination plus récents, le pourcentage estimé de femmes est plus important (30 à 40 %), le mode de contamination étant le plus souvent la voie hétérosexuelle.

INFECTION PAR LE VIH CHEZ LA FEMME

L'histoire naturelle est moins bien connue que chez l'homme, mais il n'y a pas de donnée épidémiologique en faveur d'une évolutivité très différente de la maladie. S'agissant des manifestations cliniques, les candidoses oesophagiennes et génitales sont plus fréquentes que chez les hommes et la maladie de Kaposi est particulièrement rare. La contraception par voie orale (oestroprogestatifs) n'est pas un facteur favorisant l'évolution de l'infection par le VIH et peut donc être prescrite, en veillant aux interactions potentielles.

Les atteintes gynécologiques ne sont pas assez recherchées. Les candidoses vaginales sont fréquentes, récidivantes et souvent résistantes au traitement. Les salpingites et autres infections annexielles sont également fréquentes.

Les lésions dysplasiques du col utérin ainsi que les condylomes sont souvent méconnus. L'existence de ces lésions justifie une surveillance colposcopique régulière avec biopsie et traitement éventuel par laser ou cryothérapie. L'association entre infection par le VIH et cancer cervical intra-épithélial (CIN) a été signalée. On sait que les CIN et les maladies sexuellement transmissibles comportent les mêmes facteurs de risque. Au cours de l'infection par le VIH, les papillomavirus (HPV) jouent un rôle majeur dans le développement de ces cancers. Certains sous-types de papillomavirus sont retrouvés avec une plus grande fréquence, en particulier en cas de déficit immunitaire déjà important. Les cancers du col invasifs à développement rapide sont rares.

Un examen gynécologique systématique comprenant un frottis doit être pratiqué tous les six mois au cours du suivi d'une femme séropositive complété au moindre doute par une coloscopie. Ce suivi et ce dépistage systématique ne sont encore qu'insuffisamment pratiqués.

INFECTION PAR LE VIH ET GROSSESSE

1 - Désir d'enfant

Le conseil auprès d'une femme ou d'un couple désireux d'entreprendre une grossesse est toujours difficile. Le médecin doit prendre en compte différents éléments tant médicaux que psychosociaux. Le partenaire est-il ou non contaminé ? Existe-il un entourage familial ? Quelle est l'insertion sociale du couple ?

Au plan médical, le bilan clinique, immunologique (CD4/mm³), virologique (Nb de copies/ml) sont des éléments essentiels qui influencent le taux de transmission maternofoetale (voir ci-après) et qui sont les marqueurs pronostiques de l'évolution ultérieure de la maladie chez la femme. Lorsque cette "demande" s'inscrit dans un projet cohérent et confirmé, sans prendre parti sur le bien fondé de cette future grossesse, il vaut mieux conseiller à cette femme de débiter une grossesse rapidement lorsque les CD4 sont supérieurs à 500/mm³ et la charge virale faible.

Trois notions sont également importantes. La grossesse chez une femme séropositive se déroule normalement. La grossesse n'aggrave pas l'évolutivité de l'infection par le VIH sauf peut être chez les femmes souffrant déjà d'une infection évoluée sur le plan clinique et immunologique. Dès les premiers jours de vie à la maternité, il est important que l'enfant et sa mère soient vécus par l'équipe soignante comme les autres couples mère - enfant, de façon à ne pas compromettre l'investissement affectif de la mère vis à vis de son enfant.

2 - Dépistage

Le dépistage de l'infection par le VIH est actuellement très fréquemment proposé et réalisé en début de grossesse par les médecins généralistes et spécialistes. Ce test est accepté par la majorité des femmes qui pour beaucoup d'entre elles en ont déjà réalisé auparavant. Mais le début d'une grossesse ne constitue pas un moment "privilegié" pour la réalisation d'un test de dépistage ; il est donc souhaitable que celui-ci puisse se faire plutôt lors d'une consultation gynécologique de routine, par exemple au moment du renouvellement d'une ordonnance de pilule contraceptive. A cette occasion, un dialogue

fructueux peut s'installer et des conseils de prévention peuvent être donnés.

3 - Transmission maternofoetale (TMF)

Chaque année en France, 1 000 à 1 200 femmes atteintes d'infection par le VIH débutent une grossesse. La majorité (>94 %) des femmes séropositives enceintes connaissent leur séropositivité avant la grossesse. Environ la moitié d'entre elles décident de poursuivre cette grossesse soit environ 500 à 600 grossesses par an. Quarante pour cent de ces femmes sont d'origine Africaine. Au niveau du déficit immunitaire, 50% ont des CD4 > 500, 35% ont des CD4 entre 200 et 500, 15% ont des CD4 <200/mm³. Le diagnostic anténatal de l'infection chez le fœtus n'est pas réalisable.

Le taux de transmission maternofoetale du VIH-1 se situait entre 15 et 20 % avant le traitement par AZT. Sous traitement en 1996, il se situe autour de 5 %. Ce taux est nettement plus élevé chez les femmes ayant un déficit immunitaire plus important (CD4 < 200/mm³).

Plusieurs études récentes ont montré que la charge virale est stable durant la grossesse et qu'une charge virale élevée est associée à une majoration du risque de transmission maternofoetale du VIH. Par contre, il n'est pas possible de définir une valeur seuil au dessous de laquelle le risque de transmission serait nul. Il est donc important de déterminer la charge virale chez une femme infectée par le VIH et désireuse d'entreprendre une grossesse en s'interrogeant sur l'opportunité de poursuivre une grossesse débutante. La connaissance de la charge virale en cours de grossesse ne doit pas modifier les indications et les modalités du traitement antirétroviral visant à réduire le risque de transmission maternofoetale du VIH. Une charge virale doit être effectuée au moment de l'accouchement. Après l'accouchement, la surveillance de la charge virale sera effectuée selon les recommandations générales définies pour le suivi de l'adulte et sera associée à la surveillance de l'évolution clinique et du taux des lymphocytes CD4.

Le facteur de risque de la mère ne joue aucun rôle sur le taux de transmission. Par contre, un certain nombre d'inconnues demeurent sur les points suivants :

- moment du passage transplacentaire du VIH : précoce deuxième ou troisième trimestre (1/3 des cas) ou plus souvent tardif (2/3 des cas), en fin de grossesse, voire durant l'accouchement ;
- mécanisme de transmission : virus libre, virus associé aux cellules, infection du

placenta ; rôle des anticorps neutralisants, rôle des cellules T cytotoxiques présentes chez la mère. Malgré des résultats discordants entre les différentes cohortes, il n'y a aucun argument convaincant permettant de penser que l'accouchement par césarienne réduise le taux de transmission et un essai international qui tentait de répondre à cette question risque d'être abandonné faute de recrutement suffisant ;

- Par contre, une contamination peut survenir lors de l'allaitement qui est donc formellement contre-indiqué y compris chez les femmes Africaines vivant en France dès lors qu'une alimentation artificielle est accessible et réalisable dans de bonnes conditions.

Toutes ces informations doivent être clairement données et expliquées à la femme séropositive enceinte par les équipes médicales et obstétricales avec l'aide éventuelle d'un psychologue. Eclairée par ces informations, c'est à la femme ou au couple de décider de la poursuite ou non de cette grossesse. Quelle que soit leur décision, tout doit alors être mis en oeuvre pour une prise en charge aussi complète que possible tant au plan médical que psycho-social. Malgré la difficulté, il faut également aborder avec la femme son propre pronostic à moyen et court terme, ainsi que celui de son enfant. Des contacts doivent être établis avec l'entourage familial quand il existe.

PREVENTION DE LA TRANSMISSION DE L'INFECTION PAR LE VIH DURANT LA GROSSESSE

Un essai contrôlé d'AZT versus placebo a débuté en Octobre 1991 (ACTG 076 - ANRS 024). Les patients étaient des femmes enceintes séropositives ayant des CD4 > 200/mm³ et n'ayant pas reçu d'AZT au début de grossesse. L'AZT/placebo (500 mg/jour) était débuté entre la 14 et 34^{ème} semaine de grossesse, poursuivi durant l'accouchement (2 mg/kg/IV en bolus sur 1 heure, puis 1 mg/kg/heure jusqu'à l'accouchement). Les nouveau-nés recevaient l'AZT ou le placebo durant les 6 premières semaines de vie. Les résultats de la première analyse intermédiaire (Février 1994) ont conduit le Comité indépendant à arrêter l'essai en raison de l'efficacité de l'AZT.

Le taux de transmission materno-foetale "estimé" par une analyse de Kaplan-Meier était de 8,3% dans le bras AZT et de 25,5% dans le bras placebo, ceci correspondant à une réduction relative du taux de TMF d'environ 2/3. Le traitement était bien toléré chez les femmes et les enfants. Les effets secondaires étaient comparables dans les 2 groupes, à l'exception du taux d'hémoglobine qui est légèrement inférieur chez les enfants traités par AZT. Ces résultats ont paru suffisamment robustes à différents groupes d'experts de plusieurs pays, pour que la recommandation soit faite d'une prescription d'AZT chez les

femmes enceintes séropositives, dans les conditions de l'essai. Indiscutablement il s'agit d'un pas décisif dans la prévention de la transmission materno-foetale dans les pays où ce traitement est accessible et réalisable dans de bonnes conditions.

Le mécanisme d'action de l'AZT n'est pas encore totalement élucidé dans ce modèle de transmission maternofoetale. On sait qu'il existe une relation entre le nombre de virus circulants mesurés par PCR-RNA quantitative et le taux de transmission materno-foetale. L'AZT au cours de l'essai 076 a une action modérée sur la charge virale circulante (environ - 0,35 log/ml) qui n'explique pas complètement l'effet clinique. Il est possible qu'un autre mécanisme d'action de l'AZT soit véritablement préventif chez le fœtus, les particules virales passant chez le fœtus ne pouvant se repliquer en raison d'un taux d'AZT préexistant dans la circulation foetale.

L'efficacité du traitement préventif par l'AZT a été récemment confirmée par deux études de Cohortes aux USA et également dans le cadre de la Cohorte Mères-Enfants en France. Sur la période 1994-1995, au sein de cette cohorte, plus de 80% des femmes enceintes ont reçu de l'AZT selon des modalités proches de celles de l'Essai. Le taux de transmission est de 5% chez les femmes traitées et de 14% chez les femmes non traitées avec trois résultats importants complémentaires: (i) L'AZT est efficace chez les femmes ayant des CD4 inférieurs à 200/mm³ (15% versus 36%). (ii) Le taux de transmission chez les femmes traitées est de 5% que l'accouchement ait eu lieu par voie basse ou césarienne. (iii) Chez les femmes pré-traitées avant la grossesse par l'AZT (> 6 mois) l'AZT n'a pratiquement aucune efficacité sur le taux de transmission materno-foetale.

En pratique, les résultats de cet essai posent plusieurs questions :

- Existe-t-il une période de traitement plus particulièrement efficace : grossesse, accouchement, premières semaine de vie ?
- Ce protocole lourd sera-t-il appliqué en pratique courante dans sa totalité ?
- Que proposer aux femmes ayant déjà reçu de l'AZT, compte-tenu des phénomènes de résistance ?
- Enfin, quel est le devenir à long terme des enfants non infectés ayant reçu de l'AZT durant la grossesse ? Les données à court terme sont rassurantes. Après de longues discussions, un suivi à moyen et long terme des enfants nés de mères séropositives n'a pas été mis en place en France en raison des problèmes méthodologiques et éthiques posés par un tel suivi. Par contre, un registre des femmes ayant reçu des antirétroviraux durant la grossesse a été débuté à partir du 01/01/1995 au niveau des pharmacies hospitalières permettant une éventuelle étude cas-témoins si elle s'avérait nécessaire

dans plusieurs années (annexe 8).

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAUX ET GROSSESSE

1 - Lorsqu'une femme envisage de débiter une grossesse, il est préférable sauf urgence de reporter le début du traitement antirétroviral après le 3ème mois de grossesse.

2 - Compte-tenu de l'élargissement des indications des antirétroviraux, on peut s'attendre à voir survenir le problème suivant : une femme séropositive, ayant un déficit immunitaire modéré ($CD4 > 200/mm^3$) recevant une bithérapie est enceinte. Que faire vis à vis des antiviraux ?

Aucune donnée scientifique établie ne permet de répondre à cette difficile question . Lorsque la femme décide de poursuivre la grossesse, la réflexion doit prendre en compte les problèmes de toxicité et d'efficacité sur la transmission materno-foetale.

Lorsque le diagnostic de grossesse est fait alors que la femme a reçu de l'AZT durant les premières semaines de la conception, il paraît légitime de poursuivre l'AZT puisque la période la plus critique en terme de toxicité foetale est déjà passée. Plusieurs dizaines de grossesses ont été poursuivies dans ces conditions sans problème particulier. En cas de bithérapie avant grossesse, il paraît légitime pour certains, en dépit de l'absence de donnée scientifique de suspendre le 2ème nucléoside jusqu'à la fin du 3ème mois de grossesse. D'autres considèrent que la phase potentiellement la plus dangereuse pour l'embryogénèse est souvent terminée (deux premiers mois) quand on découvre la grossesse et que la suspension du 2ème nucléoside risque d'accélérer la réplication virale chez la mère et de favoriser la contamination de l'enfant.

3 - Pour ce qui concerne le traitement préventif de la transmission materno-foetale chez ces femmes déjà traitées, le plus logique est de proposer une association qu'elles n'ont pas encore reçue. L'introduction de cette nouvelle molécule doit être faite en fin de grossesse (à partir de la 32ème semaine). En France, un essai observationnel portant sur la tolérance et l'efficacité virologique de l'association AZT + 3 TC va débiter en septembre 1996.

4 - Pour l'instant, compte-tenu de l'interaction avec le cytochrome p 450 et les risques d'hyperbilirubinémie néonatale, les inhibiteurs de protéase (et en particulier le ritonavir et l'indinavir) sont contre-indiqués durant la grossesse en dehors d'essais.

5 - Une autre question fréquemment soulevée est la suivante : Doit-on ou non poursuivre ce traitement antirétroviral (AZT) après la grossesse lorsque celui-ci a été introduit à l'occasion de celle-ci ? Les données concernant l'existence ou non d'un éventuel rebond de la charge virale à l'arrêt du traitement sont très parcellaires. Actuellement, il paraît donc logique, pour prendre une décision ou non de poursuite du traitement, de tenir compte de l'état immunitaire et de la charge virale de la femme. Il s'agit donc d'une décision individuelle et en aucun cas d'une recommandation générale.

Bibliographie

Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, Teglas JP, Firtion G, Monpoux F, Ciraru-Vigneron N, Meier F, Tricoire J, Courpotin C, Vilmer E, Delfraissy JF. Relationship between maternal status at delivery and disease progression in vertically HIV-1 infected children. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330, 308.

Connor E, Sperling R, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan M, Vandyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson R, Jimenez E, O'Neil E, Bazin B, Delfraissy JF, Culname M, Coombs R, Maha-Elkins M, Moye J, Stratton P, Balsley J, and the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Zidovudine decreases maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus 1. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331, 1173.

Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. *JAMA.* 1996; 275: 599-605.

Fiscus SA, Adimora AA, Schoenbach VJ, et al Perinatal HIV infection and the effect of zidovudine therapy on transmission in rural and urban medical countries. *JAMA.* 1996; 275: 1483-1488.

Hocké C, Morlat P, Chêne G, Dequae L, Dabis F. Groupe d'Epidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine. Prospective cohort study of the effect of pregnancy on the progression of human immunodéficiciency virus infection. *Obstet Gynecol.* 1995; 86 : 886-891.

Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, Berrebi A, Moudoub Y, Benifla JL, Ciraru-Vigneron N, Le Chenadec J, Delfraissy JF, SEROGEST and French Pediatric HIV Infection Study Group. Obstetrical factors and mother-to-child transmission of HIV-1 : a french perinatal cohort study. *Am. J. Obst Gyn.* (In press).

Wiznia AA, Crane M, Lambert G, Sansary J, Harris A, Salomon L. Zidovudine use to reduce perinatal HIV type 1 transmission in an urban medical center. *JAMA.* 1996; 275: 1504-1506.

ENFANTS ET FAMILLE

INTRODUCTION

La maladie de l'enfant, dans sa présentation clinique et ses caractéristiques biologiques, est souvent très proche de celle de l'adulte. La réplication continue du VIH aboutit dans un délai variable au même type de déficit immunitaire avec ses conséquences infectieuses, viscérales et néoplasiques. Les grands principes de suivi et de stratégie thérapeutique peuvent donc être similaires à ceux définis pour l'adulte. Les principales différences portent :

- sur l'existence d'un sous groupe d'enfants (10 à 15 % des enfants infectés) qui développent un déficit immunitaire sévère et ses conséquences infectieuses en quelques mois après la naissance, souvent associé à une encéphalopathie. La ou les causes de cette forme évolutive précoce et sévère restent à déterminer. Ce groupe d'enfants se caractérise par la présence d'un index de réplication virale élevé dès la naissance évoquant une réplication virale active *in utero*. Le risque d'évolution précoce est aussi plus élevé lorsque la maladie maternelle est à un stade avancé lors de l'accouchement. D'autres hypothèses ont été avancées : propriété particulière de la souche virale transmise, susceptibilité génétiquement déterminée de l'hôte, co-transmission d'autres micro-organismes.

- sur l'absence, pour beaucoup d'enfants et durant une période plus ou moins longue de co-infection avec certains micro-organismes tels que toxoplasmose, CMV, EBV dont le rôle pathogène en cas de déficit de l'immunité cellulaire est important. A l'inverse, il existe un risque accru vis-à-vis de pathogènes usuels de l'enfance, rougeole et varicelle notamment.

Très tôt il est indispensable de prendre en compte la dimension familiale de cette maladie, tant pour le risque de transmission de micro-organismes potentiellement plus fréquents dans le contexte de l'infection à VIH (tuberculose notamment) que pour l'anticipation et l'aide éventuelle aux difficultés psychologiques et sociales qui pourraient découler de la maladie parentale. Les grandes étapes du suivi d'un enfant né de mère séropositive durant les premiers mois de vie sont résumées en table 1.

METHODES DE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION PAR LE VIH

Le diagnostic de l'infection par le VIH repose depuis plusieurs années sur la détection du virus dans les cellules sanguines par culture ou par PCR-ADN. La spécificité et la sensibilité de ces tests ont été étudiées à travers de nombreuses études et sont maintenant bien établies. La recherche de virus doit s'effectuer dès la naissance (en évitant les prélèvements de sang de cordon), mais la médiocre sensibilité des résultats en période néonatale (environ 30 à 40 %) impose de répéter le test dans les premiers jours de la vie (table 2). La sensibilité augmente en effet rapidement pour atteindre près de 100 % entre 1 et 3 mois d'âge. Deux tests positifs sont nécessaires pour établir définitivement le diagnostic d'infection. A l'inverse, deux tests négatifs obtenus sur deux prélèvements effectués après l'âge d'un mois sont pratiquement synonymes de non-infection. Dans tous les cas, la sérologie doit être contrôlée négative vers l'âge de 15-18 mois. Les autres tests de diagnostic tels qu'antigénémie p24 (avec ou sans dissociation des complexes antigènes-anticorps), IgM spécifiques, IgA spécifiques, sous classes d'IgG spécifiques et test de production *in vitro* et d'anticorps se sont tous révélés moins performants que la détection directe du virus et ne sont plus utilisés. Le choix de l'une ou de l'autre de ces deux techniques (culture et/ou PCR-ADN) sont équivalentes dans leur spécificité et leur sensibilité. Il est laissé à l'appréciation des laboratoires de virologie. Il est possible qu'une sensibilité légèrement inférieure de la PCR-ADN soit observée avec certaines souches d'origine africaine. Les tests virologiques effectués à visée diagnostique ont aussi un intérêt pronostique. Le potentiel évolutif d'un enfant dont la culture/PCR-ADN est positive dès la naissance est plus élevé que celui dont l'isolement viral ne sera possible qu'après quelques semaines de vie. Ceci est plus net lorsqu'une antigénémie p24 peut être détectée dès la naissance. Le risque d'encéphalopathie dans la première année de vie est alors de plus de 50 % contre 10 à 15 % pour l'ensemble des enfants infectés. Ce résultat justifie la pratique de ce test en période néonatale même si son utilité diagnostique est médiocre (sensibilité de moins de 10-20 %). Toutefois, les études de quantification des isolements virologiques néonataux en PCR-ARN ou ADN "branché" permettront certainement d'affiner ces données. Ces tests quantitatifs plasmatiques doivent donc être prescrits dès le diagnostic établi, même si le travail de validation dans la première année de vie est en cours.

Plusieurs observations récentes ont fait état d'enfants nés de mère séropositive pour lesquels un ou plusieurs isolement viraux s'avéraient positifs dans les premiers mois de vie, alors que les tentatives d'isolement viral ultérieur restaient négatives et que la sérologie devenait négative vers 15-18 mois après la disparition des anticorps maternels transmis. L'interprétation de ce phénomène est encore source de controverses : réelle infection transitoire de l'enfant ou probable artefact biologique par manque de spécificité des tests virologiques ? Si elle existe, cette situation est certainement exceptionnelle.

SUIVI DE L'ENFANT INFECTÉ

1 - Evaluation clinique

Elle doit être instituée en collaboration étroite entre médecin traitant, PMI et équipe hospitalière. Le suivi doit être mensuel durant la première année compte tenu de la rapidité évolutive de la maladie de certains enfants, puis pourra être tri ou quadrimestriel par la suite si l'état de l'enfant le permet. Les grands axes de l'examen clinique viseront à :

1.1 *Détecter une infection intercurrente.* Le risque d'infection de type opportuniste est directement lié au taux de CD4 ; celui des infections bactériennes s'observe à tous les stades de déficit immunitaire. Le recours éventuel aux examens paracliniques doit tenir compte de cette évaluation du risque (cf. *infra*).

1.2 - *Rechercher les signes d'une encéphalopathie débutante* dont les premiers symptômes (hypertonie pyramidale essentiellement) apparaissent le plus souvent avant 12 mois dans un contexte de déficit immunitaire rapidement évolutif. Rechercher d'autres dysfonctions d'organe (rein, myocarde notamment).

1.3 - *Apprécier l'état nutritionnel de l'enfant.*

L'ensemble de la symptomatologie est à la base de la récente classification clinique proposée par le CDC (table 3).

2 - Evaluation immuno-virologique

Comme pour l'adulte, le suivi biologique à visée pronostique repose sur la mesure du nombre de lymphocytes CD4 circulants et sur les tests de quantification virale. Les normes de lymphocytes CD4 et les seuils définissant un déficit modéré et sévère de l'immunité cellulaire sont maintenant bien établis (table 3). Les autres paramètres immunitaires ne sont pas utiles en l'état actuel des connaissances et ne doivent donc être prescrits que dans le cadre de protocoles de recherche ou d'évaluation. Les données sur la quantification virale chez l'enfant sont encore parcellaires. Les analyses en cours dans différentes cohortes devraient apporter rapidement des informations précises sur ce point. Les études préliminaires utilisant les mêmes techniques que chez l'adulte montrent une grande similitude de résultats pour l'enfant âgé de plus de 2-3 ans. Les données concernant les premiers mois de vie seront plus difficiles à interpréter : un pic de réplication semble être observé pour la plupart des enfants entre 1 et 3 mois de vie évoquant un " profil de primo-infection " identique à celui observé chez l'adulte récemment infecté par le VIH. A l'inverse, les enfants développant une forme précoce et sévère se distinguent le plus souvent par une réplication virale d'emblée élevée et se maintenant dans le temps (sauf thérapie antirétrovirale efficace). Les modifications rapides de ces paramètres immuno-virologiques dans les premiers mois de vie justifient un suivi rapproché durant les 12-18 premiers mois de vie. Le suivi ultérieur peut être calqué par la suite sur les propositions faites pour l'adulte..

3 - Autres évaluations

3.1 - Dès les premières semaines de vie, il est nécessaire *d'évaluer l'éventuelle transmission de la mère à l'enfant* d'autres micro-organismes tels que CMV, toxoplasmose, virus des hépatites B et C (table 4). Leurs conditions de répllication chez la femme enceinte et de transmission à l'enfant dans le contexte de l'infection par le VIH peuvent être différents de celles des femmes immunocompétentes, impliquant des mesures particulières de détection. Par la suite, si l'enfant n'a pas été infecté par le toxoplasme et le CMV, une recherche sérologique régulière ou bi-annuelle est nécessaire pour la mise en route des stratégies prophylactiques. La pratique tous les 3-4 mois d'un FO est nécessaire en cas de sérologie CMV positive associée à un déficit immunitaire sévère. Toutefois, les tests de quantification du CMV pourraient justifier un suivi plus rapproché.

3.2 - Une radio de thorax une fois par an est nécessaire pour *détecter notamment une pneumopathie interstitielle lymphoïde*. Certains centres proposent au même rythme une échographie cardiaque pour rechercher un dysfonctionnement myocardique dont la fréquence et la signification sont encore discutées. Aucune imagerie neurologique systématique n'est justifiée en dehors d'un protocole particulier de recherche ou d'évaluation.

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

1 - Molécules disponibles

De façon générale, il serait souhaitable qu'une molécule ayant fait preuve d'une efficacité et d'une bonne tolérance chez l'adulte soit rapidement mise à disposition de l'enfant notamment grâce à une forme galénique adaptée. La position des firmes pharmaceutiques à cet égard est très variable. La ddC (Hivid) n'est toujours pas disponible sous forme de sirop plusieurs années après l'obtention de l'AMM alors qu'une forme de sirop était disponible très tôt dans le développement du 3TC (Epivir). La mise à disposition sous forme d'ATU cohorte pédiatrique devrait permettre d'obtenir rapidement des données de tolérance propres à l'enfant, après la détermination des doses optimales à travers de courtes études de pharmacocinétique.

A la date de rédaction de ce rapport (juin 1996), seuls l'AZT et le ddI possèdent une AMM avec indication pédiatrique. L'AMM de l'AZT inclut le nouveau-né ; celle du ddI inclut l'enfant à partir de 3 mois. Les autres analogues nucléosidiques sont disponibles soit par extension officieuse de l'AMM à l'enfant pour le ddC (AMM à partir de 12 ans), soit par des programme d'ATU " cohorte " pour le 3TC et le d4T. Une forme sirop de 3TC est disponible en ATU " nominative ". Les antiprotéases ritonavir et saquinavir sont disponibles en ATU " cohorte " pour les enfants de plus de 12 et 13 ans respectivement. L'enfant de moins de 18 ans n'est pas inclus dans l'ATU de l'indinavir. Cette situation est susceptible d'évoluer rapidement en fonction de la disponibilité des formes galéniques adaptées à l'enfant et d'études de pharmacocinétique et de tolérance pédiatrique en cours (table 6). La pharmacocinétique et la tolérance des analogues nucléosidiques sont peu différentes voire identiques chez l'enfant et chez l'adulte. Seuls l'AZT et le 3TC ont fait l'objet d'études détaillées de

pharmacocinétique chez le nouveau-né et le très jeune enfant : la clairance y est plus faible que chez le grand enfant, obligeant à l'utilisation d'une posologie réduite dans les premières semaines de vie. La toxicité des analogues nucléosidiques est assez variée mais se concentre sur les paramètres hématologiques pour l'AZT (neutropénie plus qu'anémie), pancréatique pour le ddI et le 3TC. L'expérience pédiatrique avec le ddC et le d4T est trop limitée pour définir un risque particulier. Les neuropathies périphériques peuvent être observées mais sont probablement plus rares que chez l'adulte. Les associations AZT + ddI, AZT + ddC et plus récemment AZT + 3TC ont été étudiées en pédiatrie, sans problème particulier d'interaction médicamenteuse. Aucune donnée n'est disponible avec les antiprotéases.

L'efficacité sur l'évolution des paramètres biologiques de ce type de molécules, bien que beaucoup moins étudiée chez l'enfant, semble proche ou identique à ce qui est observé chez l'adulte : la réduction de la réplication virale, l'élévation du taux de CD4 et l'émergence de souches virales résistantes après administration d'une mono ou d'une bithérapie d'analogue nucléosidique y est en tout point similaire.

2 - Stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant

Elles sont basées sur les résultats de la seule étude pédiatrique d'envergure disponible (ACTG 152 - résultats non publiés), sur plusieurs études non contrôlées de petite taille et surtout sur l'extrapolation empirique à l'enfant des grands essais américains et européens menés chez l'adulte (ACTG 175 et DELTA notamment). Certaines situations et propositions font l'objet d'un certain consensus. D'autres sont encore discutées ou en cours d'évaluation (table 7). Le problème le plus spécifique à la pédiatrie est celui du traitement éventuel des nouveau-nés infectés, dès le diagnostic virologique dans une période s'apparentant à la phase de " séroconversion " ou de " primo-infection " de l'adulte, alors qu'il reçoit encore le traitement prophylactique systématique de tout nouveau-né de mère séropositive pour le VIH par zidovudine. Le maintien ou le renforcement s'impose lorsqu'existent des paramètres prédictifs d'un risque élevé d'évolution précoce et sévère (antigénémie p24 positive et/ou charge virale élevée dès la naissance) mais la discussion est plus ouverte pour les autres nouveau-nés : abstention ou traitement précoce inspiré de ce qui est proposé chez l'adulte en cas de primo infection symptomatique. Dans ce cas, il n'y a pas de consensus pour débiter d'emblée une bithérapie (voire une trithérapie) puisque seul l'AZT est officiellement autorisé avant l'âge de 3 mois. La durée optimale d'un tel traitement, son impact bénéfique à long terme mais aussi l'influence délétère qu'il pourrait avoir sur l'efficacité d'une thérapeutique ultérieure sont inconnus. Il est trop tôt pour savoir si les 6 semaines de traitement préventif par l'AZT influencent l'évolution de la maladie des enfants infectés ou si elle impose une stratégie thérapeutique particulière tenant compte d'une éventuelle résistance à l'AZT.

L'effet réel des antirétroviraux actuellement disponibles (antiprotéases exclues) sur l'encéphalopathie est difficile à apprécier. Une fois installée, à une phase avancée, l'amélioration objective est modeste voire nulle. Plus intéressant est l'effet préventif éventuel d'un traitement lorsqu'il est débuté avant l'apparition, ou au début des symptômes moteurs et/ou cognitifs. Il est probable qu'un tel traitement retarde le développement de l'encéphalopathie comme le laissent supposer les résultats non publiés de l'étude ACTG152. Les règles de modification d'un traitement antirétroviral

chez l'enfant sont les mêmes que celles définies pour l'adulte (voir chapitre 14).

PREVENTION DES INFECTIONS

1 - Infections opportunistes. Prophylaxie primaire

Seule la prévention de la pneumocystose a fait l'objet d'une analyse détaillée. Plusieurs recommandations se sont succédées. La plus récente issue du CDC tient compte du risque d'infection précoce dans les premiers mois de vie avant même que le diagnostic d'infection par le VIH n'ait été établi (tableau 8). Elle repose sur l'administration du TMP-SMX dès l'âge d'un mois à tous les enfants nés de mère séropositive. Cette prophylaxie est maintenue jusqu'à 12 mois si le statut vis-à-vis du VIH reste incertain. Elle est interrompue si l'enfant n'est pas infecté par le VIH (2 cultures ou PCR HIV négative dont une faite après l'âge d'un mois) ou maintenue jusqu'à 12 mois si l'enfant est infecté par le VIH (au moins 2 cultures positives). Cette prophylaxie est proposée par la suite pour les enfants infectés par le VIH en fonction du taux de CD4, selon les critères déjà cités de déficit immunitaire sévère (table 3).

D'autres prophylaxies ont été proposées de façon empirique, le plus souvent en extrapolation des données issues d'études réalisées chez l'adulte. Elles concernent le CMV, le Candida, les mycobactéries atypiques et le toxoplasme qui représentent l'essentiel des agents opportunistes chez l'enfant. Lorsque l'enfant n'a pas rencontré le toxoplasme (sérologie négative), il est important d'insister sur les mesures visant à minimiser l'exposition au parasite. Il est aussi nécessaire de tenir compte des difficultés éventuelles de compliance de l'enfant lorsque plusieurs types de prophylaxies sont associées à un traitement antirétroviral : un enfant recevant une trithérapie associée à une prophylaxie vis-à-vis du pneumocystis, du toxoplasme, des mycobactéries et du CMV doit avaler plus de 20 comprimés et/ou gélules par jour.

2 - Infections opportunistes. Prophylaxie secondaire

Une prophylaxie secondaire, après le traitement curatif d'une infection déclarée est indispensable pour éviter la reprise inéluctable du processus infectieux. Aucune donnée précise n'est disponible pour l'enfant et de façon empirique, ces prophylaxies sont identiques à celles proposées chez l'adulte.

3 - Infections bactériennes (hors tuberculose et *Mycobacterium avium*)

Les infections bactériennes sont fréquentes, responsables de l'essentiel de la morbidité infectieuse de l'enfant infecté par le VIH. Elles peuvent être observées à tout âge, même en l'absence d'un déficit important en lymphocytes CD4. Les germes les plus souvent rencontrés sont les streptocoques - dont le pneumocoque - loin devant le staphylocoque, *Haemophilus influenzae* et les différentes entérobactéries. Les localisations sont ORL, cutanées, mais surtout broncho-pulmonaires, avec ou sans bactériémie. L'existence d'une pneumopathie interstitielle lymphoïde augmente sensiblement le risque d'infection bactérienne. Une prophylaxie sera proposée après plusieurs infections (2 à 3 successives). Il est maintenant bien établi que la prophylaxie

par le Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (TMP-SMX, 25-30 mg/kg/j de SMX) est aussi efficace - mais beaucoup moins coûteuse que celle apportée par les immunoglobulines IV (200-400 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines). Celles-ci ne doivent être proposées qu'en cas d'intolérance ou d'échec du TMP-SMX. Elles sont indiquées aussi dans les rares situations d'hypogammaglobulinémie observée chez des nourrissons présentant une forme évolutive précoce et sévère. L'efficacité de l'administration un jour sur deux - bien démontrée pour le pneumocystis - reste à établir avec certitude vis-à-vis des bactéries.

4 - Infection par *Mycobacterium tuberculosis*

L'enfant infecté par le VIH est souvent à risque élevé d'exposition à *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculose peut être plus sévère dans ce contexte. La contre-indication au BCG rend plus facile l'interprétation des tests tuberculiniques qui doivent être effectués régulièrement. L'apparition d'une positivité du test tuberculinique ou le contact avec une personne ayant une tuberculose active non traitée impose une prophylaxie par l'ISONIAZIDE (10-15 mg/kg) durant 12 mois. Si l>IDR reste négative trois mois après le contact, l'interruption de cette chimio-prophylaxie peut être envisagée. Le contact avec une personne infectée par une souche potentiellement multirésistante nécessite une prophylaxie adaptée en milieu spécialisé.

5 - Autres infections

Varicelle : le contage par le virus de la varicelle chez l'enfant n'ayant pas été infecté par ce virus peut justifier une perfusion par le virus de l'immunoglobulines polyvalentes IV qui remplace désormais les immunoglobulines spécifiques (non disponibles en France). La prophylaxie par ACICLOVIR est une alternative dont l'efficacité est probable, mais non encore, démontrée. Ce type de prophylaxie ponctuelle est fortement recommandé en cas de déficit sévère de l'immunité, mais plus discutable dans le cas contraire.

Rougeole : le contage rougeoleux peut justifier une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes si l'enfant n'a pas été vacciné ou si son degré de déficit immunitaire est tel que l'on peut craindre une inefficacité de la vaccination.

VACCINATIONS

1 - Vaccins inactivés, anatoxines, polysaccharides, protéines recombinantes (diphtérie, tétanos, polio injectable, *Haemophilus*, pneumocoque, hépatite B)

Ces préparations vaccinales ne posent pas de problème particulier de tolérance. Dans la plupart des études, la qualité de la réponse vaccinale dépend du statut immunitaire de l'enfant au moment de la constitution d'un déficit immunitaire. L'impact sur la réplication virale et le cours de l'infection à VIH elle-même est encore

source de controverse. Il commence à être étudié chez l'enfant et se pose en même terme que chez l'adulte. Il pourrait justifier un traitement antirétroviral au moment de la vaccination s'il est confirmé. Le calendrier vaccinal usuel pour ce type de vaccin peut être maintenu (table 10). Le vaccin anti-pneumocoque doit y être adjoint à l'âge de 24 mois. La vaccination anti-hépatite B n'est pas obligatoire mais doit être proposée aux enfants dont la mère a une sérologie hépatite B positive. Qu'il y ait ou non un antigène Hbs détectable. On sait en effet que la réapparition de cet antigène est possible au cours de l'évolution de l'infection VIH maternelle entraînant un risque de transmission à l'entourage. La vaccination doit aussi être pratiquée précocement si la sérologie hépatite B du père est positive. Comme chez l'adulte, le vaccin anti-grippal n'est pas recommandé compte tenu de la faible morbidité liée à ce micro-organisme dans le cadre de l'infection à VIH et du risque potentiel sur la réplication virale qu'il peut induire.

2 - Vaccins vivants : polio buvable, rougeole oreillon rubéole (ROR), BCG, varicelle

2.1 - *Polio buvable* : bien qu'aucun cas de polio vaccinale n'ait été décrit dans le contexte de l'infection par le VIH, il est préférable d'éviter son emploi et de recourir au vaccin polioinactivé injectable.

2.2 - *ROR* : la rougeole peut être extrêmement sévère chez un enfant infecté par le VIH. Comme pour les autres vaccins, la réponse vaccinale dépend du degré de déficit immunitaire au moment de la vaccination. Le titre d'anticorps toutefois décroît avec le temps et le rapport risque/bénéfice d'une revaccination régulière n'est pas connu. Aucune manifestation infectieuse liée à la persistance du virus vaccinal n'a été décrite. Sa recherche par culture, dans un petit nombre de cas, s'est toujours avérée négative. Bien que la morbidité de la rubéole et des oreillons dans ce contexte semble modeste, la vaccination - associée à celle contre la rougeole dans le " ROR " - doit être maintenue.

2.3 - *BCG* : la persistance plusieurs années après l'inoculation du bacille de Calmette et Guérin et son éventuelle diffusion dans l'organisme en cas de déficit immunitaire contre-indiquent cette vaccination. Plusieurs cas de " BCGite " disséminée mortelle ont été décrits, parfois plusieurs années après la vaccination, alors que l'inoculation n'avait été suivie d'aucun problème particulier. Le recours au BCG chez les enfants à très haut risque de contagé tuberculeux ne doit être envisagé que dans le cadre strict d'un programme de recherche d'évaluation prospective à long terme.

2.4 - *Varicelle* : bien que ce vaccin vivant ait été utilisé chez des enfants immunodéprimés par chimiothérapie, il reste contre indiqué - sous réserve d'études complémentaires - dans le cadre de l'infection à VIH, compte-tenu de la probable persistance du virus vaccinal et sa possible résurgence sous forme disséminée ou de zona.

NUTRITION

le déficit nutritionnel est, comme chez l'adulte, la résultante d'un déficit d'apport, d'une malabsorption intestinale et d'un hypercatabolisme. Il s'installe progressivement et ne devient patent qu'en cas de déficit immunitaire sévère. Il s'exprime par un ralentissement de la vitesse de croissance staturo-pondérale. L'évaluation et la prise en charge précoce de ce déficit nutritionnel est indispensable, mais peut requérir l'intervention d'une équipe spécialisée. L'alimentation orale hypercalorique est souvent mal acceptée par l'enfant et il peut être nécessaire de recourir à une supplémentation nutritionnelle entérale nocturne par sonde nasogastrique ou gastrostomie si l'état digestif le permet ou à une alimentation parentérale par cathéter central dans le cas contraire. Le recours à ces techniques de support nutritionnel requiert une évaluation de l'impact personnel et familial qu'il entraînera dans une appréciation fine de la qualité de vie et du rapport bénéfice/désagrément que devra affronter l'enfant. Différentes substances stimulant l'appétit ou anabolisantes sont à l'étude.

ASPECTS FAMILIAUX ET SOCIAUX

L'enfant infecté par le VIH (mais aussi l'enfant non infecté, devenu séronégatif après la perte des anticorps maternels) est exposé au risque de disparition d'un ou de ses deux parents du SIDA. L'amplitude de ce phénomène dépend du potentiel évolutif de la maladie parentale et est donc susceptible d'être réduite si les progrès thérapeutiques récents d'antirétroviraux se confirment. Une étude nationale a confirmé que la famille (oncle, tante, mais surtout grands-parents) était souvent présente pour prendre en charge le ou les enfants après séparation d'avec les parents. Cette solidarité transgénérationnelle s'amplifie d'année en année et mérite d'être soutenue matériellement et psychologiquement si nécessaire. Pour certains enfants, notamment d'origine migrante, la précarité socio-administrative ou l'éloignement de la famille oblige à recourir aux structures de l'Aide Sociale à l'Enfance. Le foyer, la famille d'accueil ou parfois d'adoption sont des alternatives à la cellule familiale. Dans tous les cas, ce risque de séparation parents-enfants doit être évalué, anticipé et le cas échéant accompagné. Les associations d'aide aux malades jouent parfois un grand rôle dans le soutien matériel et moral des familles concernées. Une complémentarité et une étroite collaboration avec les équipes hospitalières et autres intervenants médico-sociaux sont souhaitables pour le bénéfice des familles. Toutes les structures existantes pour la protection de l'enfance mais aussi la garde, la scolarisation et les loisirs peuvent et doivent être utilisées. Le faible nombre d'enfants concernés permet en France d'éviter la création de structures d'accueil spécifiques, sources potentielles de stigmatisation et d'exclusion. L'enfant infecté peut être intégré en crèche collective ainsi qu'à tous les niveaux scolaires sans autre restriction qu'une surinfection évolutive par un germe transmissible (tuberculose essentiellement). L'information du médecin responsable de la collectivité est souhaitable mais ne pourra se faire qu'avec l'accord des parents.

Bibliographie

- (1) CDC 1994. Revised classification system for human immunodeficiency virus

infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994 ; 43 (N° RR-12) : 1-10

(2) CDC 1994. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994 ; 43 (N° RR-12) : 1-10

(3) Revised guidelines for prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. MMWR 1995. 44 (N°RR-4).1.11

(4) USPHS/IDSA. Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus : a summary. MMWR 44 (N°RR-8) . 1-33

(5) SPECTOR SA, GELBER RD, Mc GRATH N et al. A controlled trial of intravenous immune globulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving zidovudine for advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1994 ; 331 : 1181-7

(6) BLANCHE S., MAYAUX MJ, VEBER F et al. Separation between HIV positive women and their children the french prospective study 1986 through 1993. Am Public Health 1996 - 86 376.8]

TABLE 1 : Suivi initial d'un enfant né de mère atteinte par le VIH

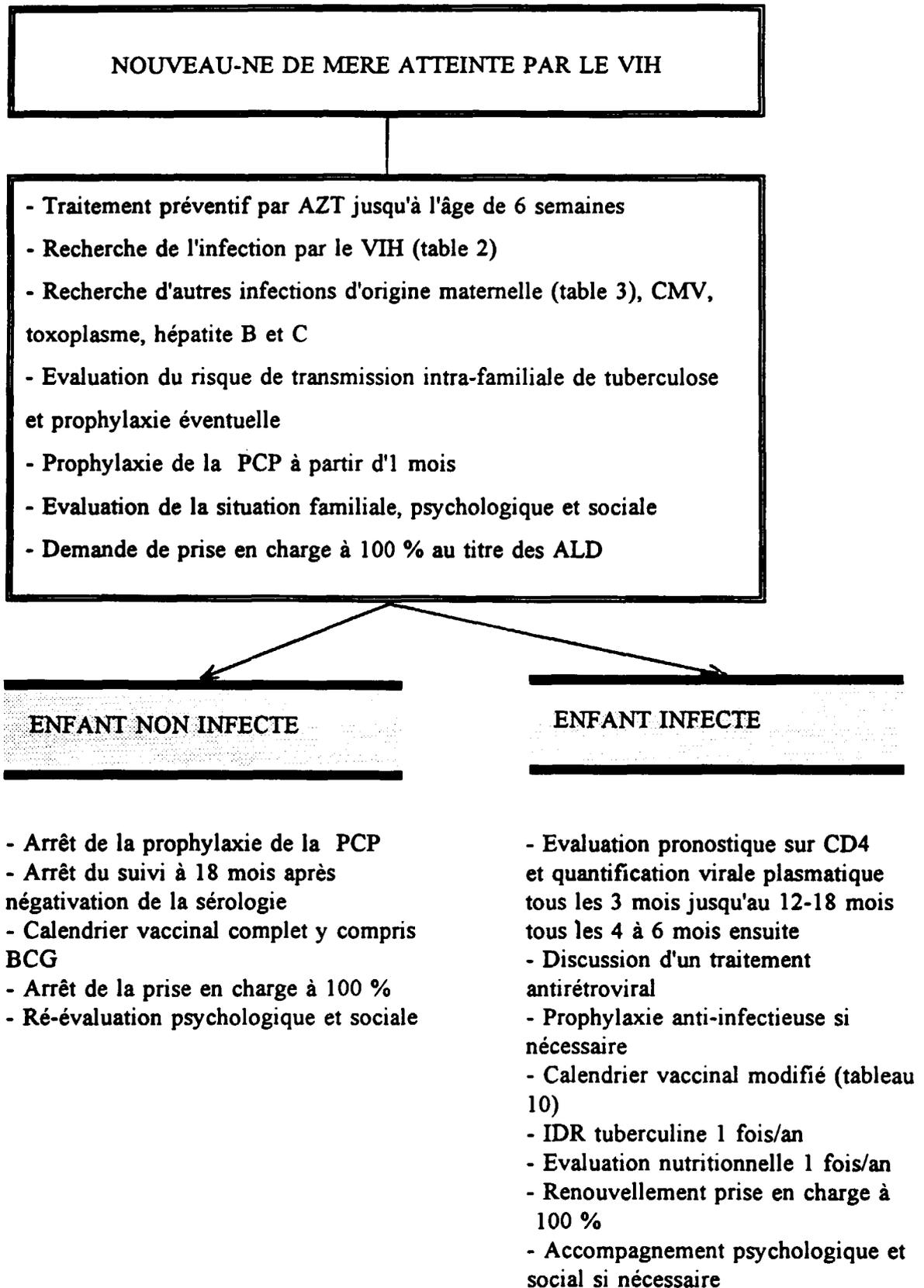


TABLE 2 : Méthode de diagnostic de l'infection par le VIH *

Naissance :	- contrôle sérologie Elisa et Western Blot - culture et/ou PCR-ADN**= - antigénémie p24#
1 mois :	- culture et/ou PCR-ADN//
3 mois :	- culture et/ou PCR-ADN
6 mois :	- culture et/ou PCR-ADN
12/18 mois :	- sérologie Elisa

* Proposition "minimum" de suivi à visée diagnostique. D'autres schémas peuvent être proposés lorsque l'enfant est inclus dans un programme de recherche.

** Un résultat positif doit être contrôlé immédiatement sans attendre l'échéance suivante.

= Diagnostic d'infection (avant 18 mois) : au moins deux cultures et/ou PCR-ADN, sur deux prélèvements différents.

Test d'intérêt prédictif. Sera probablement remplacé par les tests quantitatifs plasmatiques - PCR-ARN, ADN branché, en cours de validation pour le nouveau-né.

// Diagnostic de non-infection : au moins deux cultures/PCR-ADN négatives après l'âge de un mois, confirmation par sérologie négative après l'âge de 12 mois.

TABLE 3 A : Classification pédiatrique CDC 1994

A : Classification clinique (résumée)

Catégorie N: Asymptomatique

Catégorie A : Symtomes mineurs :

- lymphadénopathie
- hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL ou bronchique récidivantes

Catégorie B : Symptômes modérés (liste non limitative) :

- infection bactérienne
- pneumopathie interstitielle lymphoïde
- thrombopénie, anémie, neutropénie
- zona, candidose ou herpès buccal récidivant
- néphropathie
- cardiopathie
- leïomyosarcome

Catégorie C : Symtomes 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 (1, 2, 3) cf tableau 3B.

TABLE 3 B : Classification pédiatrique CDC 1994

B : Evaluation immunologique

TAUX DE CD4 (nombre absolu et pourcentage)			
	0 à 12 mois*	1 à 5 ans	6 à 12 ans
Groupe 1 Absence de déficit immunitaire	> 1 500 (> 25 %)	> 1 000 (> 25 %)	> 500 (> 25 %)
Groupe 2 Déficit modéré	750-1 499 (15 %-24 %)	500-1 000 (15 %-24 %)	200-499 (15 %- 24 %)
Groupe 3 Déficit sévère (3)	< 750 (< 15 %)	< 500 (< 15 %)	< 200 (< 15 %)

* Les normes sont probablement plus hautes pour l'enfant âgé de 0 à 6 mois. Le nombre normal de CD4 à la naissance est de l'ordre de 3 000/mm³.

TABLE 4 : Diagnostic des principales infections materno-foetales chez l'enfant né de mère séropositive pour le VIH

	Circonstance du diagnostic	Moyen diagnostique chez l'enfant
HEPATITE B	Sérologie maternelle positive (même si pas de signe d'hépatite chronique)	- identification par PCR - sérologie à 15-18 mois
HEPATITE C	Sérologie maternelle positive	- identification par PCR - sérologie à 15-18 mois
TOXOPLASME	Séroconversion durant la grossesse Sérologie maternelle positive ancienne avec déficit immunitaire (CD4 < 200) et/ou signe de réactivation durant la grossesse (augmentation du titre des anticorps)	- culture du placenta - identification par PCR - IgM spécifique - sérologie à 15-18 mois
CMV	Séroconversion durant la grossesse Sérologie maternelle positive ancienne avec déficit immunitaire (CD4 < 200) et/ou signe de réactivation durant la grossesse	- identification par culture ou PCR dans le sang et les urines - IgM spécifique - sérologie à 15-18 mois

TABLE 5 : Proposition de suivi systématique d'un enfant infecté par le VIH

Ce schéma minimum peut être largement modifié selon les circonstances

- NFS plaquettes - CD4 - Quantification ARN VIH* plasmatique	Tous les 3 mois -> 12-18 mois Tous les 4 à 6 mois ensuite
Biochimie	Selon contexte et thérapeutique Transaminases au moins une fois par an
Sérologie - CMV - Toxoplasmose	1 fois tous les 6 mois si négatif Inutile si positif
Virémie CMV**	Tous les 3 mois si sérologie CMV positive et déficit immunitaire sévère
Radio de thorax	1 fois par an
Echographie cardiaque	1 fois par an
FO	Tous les 3 mois si sérologie CMV positive et déficit immunitaire sévère Tous les mois si virémie positive
Protéinurie, hématurie	1 fois par an
IDR tuberculine	1 fois par an (inutile si positive)

* Mêmes techniques que celles utilisées pour l'adulte.

** Différentes techniques quantitatives sont en cours d'évaluation.

Table 6 : Antirétroviraux disponibles chez l'enfant (juin 1996)
6 A : analogues nucléosidiques

NOM	DOSE USUELLE	FORME DISPONIBLE	SITUATION DE L'ENREGISTREMENT
ZIDOVUDINE AZT RETROVIR ® Laboratoire GLAXO-WELLCOME	5mg/kg x 4 ou 90mg/m ² x4j éventuellement 3 ou 2 prises /jour Prophylaxie (nouveau-né jusqu'à 6 semaines : 2mg/kg x 4j)	gélule à 100mg ou à 250mg* sirop 10ml = 100mg	AMM liste I
DIDANOSINE DDI VIDEX ® Laboratoire BRISTOL - MYERS -SQUIBB	5mg/kg x 2j ou 100 mg/m ² x2j à jeun (2h avant les repas ou, 1/2 h après)	comprimés à 25, 50, 100 et 150mg. Pour optimiser l'anti-acide inclus : préférer pour la même dose 2cp plutôt qu'1 seul (ex : 2x25 plutôt qu'1x50) poudre †	AMM liste I
ZALCITABINE DDC HIVID ® Produits ROCHE	10 à 20 kg 0.375mg x 2 20 à 40 kg 0.375 x 3 > 40kg 0.750 x 3 ou 0.001mg/kg x3	cp à 0.375 et 0.750mg	AMM liste I
LAMIVUDINE JTC EPVIR ® Laboratoire GLAXO-WELLCOME	4 mg/kg x 2j nouveau-né : 2mg/kg x 2j	cp à 150 mg sirop 10ml = 100mg	ATU* cohorte (cp) ATU nominative (sirop)
STAVUDINE D4T ZERIT ® Laboratoire BRISTOL - MYERS - SQUIBB	x 1mg/kg x 2 à jeun (2h avant les repas ou, 1/2 h après)	à 15, 20, 30 et 40 mg. †	ATU*

* gélule à 200mg prochainement disponible en remplacement du 250mg.

† pour les enfants récalcitrants à cette forme galénique, possibilité d'obtention auprès des laboratoires BRISTOL d'une poudre à reconstituer dans l'antiacide Supralox ®
flacon de 2g.

‡ sirop 1mg=1ml prochainement disponible

Table 6 : Antirétroviraux disponibles chez l'enfant (juin 1996)
6 B : antiprotéases

NOM	DOSE USUELLE	FORME DISPONIBLE	SITUATION DE L'ENREGISTREMENT
SAQUINAVIR INVIRASE [®] Laboratoire ROCHE	non précisé	gélule à 200 mg	ATU cohorte (- 13 ans)
INDINAVIR CRIVAN [®] Laboratoire MSD	non précisé	gélule à 200 mg gélule à 400 mg	ATU cohorte pas d'extension enfants
RITONAVIR NORVIR [®] Laboratoire ABBOTT	non précisé	gélule à 100 mg	ATU cohorte (- 12 ans)

Table 7 : Stratégies thérapeutiques antirétrovirales chez l'enfant (juin 1996)

A- Indication du traitement antirétroviral

I - nouveau-né asymptomatique à haut risque d'évolution précoce et sévère :

- antigénémie p24 positive dès la naissance
- charge virale élevée* à la naissance.

- - monothérapie AZT puis bithérapie AZT + DDI dès l'âge de 2-3 mois

2 - Grands Enfants (- 3 ans)

symptômes cliniques du groupe B ou C (classification CDC)
et/ou - baisse des CD4 dans les zones de déficit modéré ou sévère
(classification CDC)

- et/ou - charge virale élevée, > 100 000 copie/ml
- - bithérapie AZT +DDI ou AZT + DDC

B - Modification du traitement

- 1 - - aggravation clinique
- et/ou - charge virale élevée, > 100 000 copies /ml
- et/ou - décroissance des CD4 après au moins 3 mois de traitement.

- - changement thérapeutique par association AZT-3TC, DDI-D4T, D4T-3TC ou trithérapie incluant une antiprotéase si enfant de plus de 12 ans

C - Propositions discutées ou en cours d'évaluation

- 1 - Traitement de tout nouveau-né infecté, asymptomatique (à l'exception de la situation A-2) par
 - mono puis bithérapie, ou bithérapie, ou trithérapie + d'emblée ?

- 2 - Changement systématique des associations d'antiviraux en l'absence de progression clinique ou immunologie et indépendamment des critères de répllication virale.

- 3 - Autre ordre d'utilisation des associations d'analogues nucléosidiques disponibles incluant 3TC et D4T.

- 4 - Place de la trithérapie : précoce d'emblée + ou tardive après échec de la bithérapie.

* Seuils non encore établis

+ sous réserve d'une forme galénique acceptable des antiprotéases.

**Table 8 : Prophylaxie de la pneumocytose chez l'enfant né de mère VIH séropositive
(issue des recommandations du CDC)**

CIBLE	PROPOSITIONS	ALTERNATIVES +
<ul style="list-style-type: none"> - tout enfant de mère séropositive à partir d'un mois - maintien jusqu'à 12 mois - arrêt si non infecté par le VIH : 2 cultures et/ou PCR-ADN négatives, sont une après 1 mois - si infecté par le VIH : maintien si CD4 ≤ normes de déficit sévère (table 2) 	<p>TMP SMX 25-30Mg/kg/j (SMX) en une prise ou même dose 1j sur 2*</p>	<p>Aérosol de Pentamidine (enfant > 5 ans) 300mg tous les 2 à 4 semaines</p> <p>Dapsone † 2mg/kg (<100mg/j)</p> <p>Pentamidine IV 4mg/kg toutes les 2 à 4 semaines</p>

TMP-SMX : triméthopri-me-Sulfaméthoxazole

* l'efficacité des doses alternées sur les autres prophylaxies (notamment antibactérienne) n'est pas établie.

+ après éventuelle tentative de désensibilisation si allergie au TMP-SMX

† fréquente allergie croisée avec le TMP-SMX

Table 9 : Prophylaxie primaire des principales infections opportunistes chez l'enfant (4)

GERME	INDICATION	PROPOSITION	ALTERNATIVE
TOXOPLASMOSE*	Sérologie positive et déficit immunitaire sévère	TMP SMX 25-30 mg/kg/j ou même dose alternée 1 j/2	Dapone (2 mg/kg/j) + Pyriméthamine 1 mg/kg/j (+ acide folinique 50 mg 2 fois/semaine)
CMV	Sérologie positive et déficit immunitaire sévère et antigénémie CMV positive ou virémie positive (ou autre test quantitatif)	Ganciclovir oral †	
MYCOBACTERIUM AVIUM	Déficit immunitaire sévère (CD4 < 50/mm ³) enfant âgé de plus de 5 ans	Rifabutine ‡ 10-20 mg/kg/j	Azithromycine 7.5 mg/kg/j Clarithromycine 5-12 mg/kg/j
CANDIDA ALBICANS	Déficit immunitaire sévère	Traitement local par Amphotéricine B, Miconazole ou Mycostatine	Ketoconazole 3-5 mg/kg/j § Fluconazole 2-5 mg/kg/j §

* hors toxoplasmose congénitale. En cas de toxoplasmose congénitale : traitement par pyriméthamine-sulfadiazine (et acide folinique) pendant un an. Maintien du traitement au-delà si l'enfant est infecté par le VIH et qu'il présente un déficit immunitaire sévère. Les doses de pyriméthamine sont dégressives et la durée du traitement à dose forte dépend de la gravité de l'atteinte initiale.

† aucune étude disponible chez l'enfant. Pas d'AMM à extension pédiatrique pour le Ganciclovir oral.

‡ voir texte.

§ uniquement si mycose récidivante.

Table 10 : Calendrier vaccinal pour l'enfant infecté par le VIH (4)

NAISSANCE	HEPATITE B*
1 MOIS	HEPATITE B*
2,3,4 MOIS	DIPHTERIE, TETANOS, POLIO INACTIVE, HÆMOPHILUS, COQUELUCHE
6 MOIS	HEPATITE B*
12 MOIS	DIPHTERIE, TETANOS, POLIO INACTIVE, HÆMOPHILUS, COQUELUCHE, ROUGEOLE, OREILLONS, RUBEOLE
24 MOIS	PNEUMOCOQUE 23 VALENT +

Le BCG est contre-indiqué. Voir texte

* si sérologie hépatite B positive chez la mère ou risque intra-familial de transmission élevé.

+ optionnel après appréciation du ratio risque/bénéfice

ANNEXES

Annexe 1

LE SIDA DANS LES DEPARTEMENTS FRANCAIS D'AMERIQUE (DFA)

Avis du conseil National du Sida du 17 Juin 1996

Le Conseil national du sida recommande :

1. Que des mesures exceptionnelles soient prises pour combler les déficits structurels en matière sanitaire et sociale de ces départements. Ces mesures impliquent :

- * la nécessité et l'urgence de fournir un effort important à la Guyane et plus encore à Saint-Martin où les structures hospitalières manquent ;
- * que l'ensemble des DFA dispose de lits de moyens et de long séjours, d'hospitalisations à domicile et de soins adaptés à la douleur ;
- * que l'administration pénitentiaire veille à l'amélioration de la situation sanitaire des établissements des DFA.

2. Que l'égalité des droits des habitants des DFA avec ceux des métropolitains en matière sanitaire soit respectée :

- * que les trois départements ainsi que leurs dépendances soient l'objet d'un traitement (en matière de soins et de prévention) équitable et proportionnel à leur situation épidémiologique respective ;
- * que les étrangers qui y résident même en situation irrégulière, ainsi que les personnes détenues accèdent aisément à la prévention et aux soins. Le Conseil National du SIDA rappelle son avis de janvier 1996 sur la situation des personnes atteintes, de nationalité étrangère et en irrégularité de séjour en France ;
- * que les services déconcentrés de l'Etat (administration préfectorale et direction départementale des différents ministères) fassent respecter les droits des personnes atteintes, notamment en matière de logement et de travail, et mettent à disposition un soutien juridique à cet effet.

3. Qu'une politique cohérente de prévention du sida soit mise en place dans les DFA. Cette politique doit inclure :

- * l'instauration des échanges et des contacts avec les acteurs de la prévention dans ces trois départements, et l'extension de ces échanges avec les acteurs des

pays de la même région ;

- * une place importante du thème de la solidarité avec les personnes atteintes dans les campagnes de prévention ;

- * le renforcement, au sein de la formation continue des personnels de l'action sanitaire et sociale, de l'information sur le respect et la confidentialité et sur le sens et la méthodologie du dépistage du VIH ;

- * des actions urgentes de prévention en direction des populations étrangères vivant dans ces départements ;

- * la création d'un groupe de travail sur "VIH et usagers de crack" ;

- * l'accès aux préservatifs pour les détenus comme il est souhaité dans le rapport du Conseil National du SIDA (prison, sida et confidentialité) ;

- * la nécessité d'évaluer la prévention du VIH dans ces départements.

4. que la dimension régionale de l'épidémie soit davantage prise en compte. Pour cela il faut :

- * que la coopération sanitaire française dans la région soit d'une part renforcée et d'autre part étendue hors des petites Antilles, prioritairement vers Haïti ;

- * que la France contribue à la création d'un observatoire régional de la pandémie pour l'ensemble de la Caraïbe en partenariat avec les pays de la région ;

- * que les programmes de recherches en sciences sociales sur le sida dans les DFA et dans les Caraïbes soient plus largement développés.

Annexe 2

METHODES DE MESURE DE LA CHARGE VIRALE VIH-1 (ARN VIH PLASMATIQUE)

(Extrait du Rapport "Mesure de la charge virale dans le suivi des patients atteints par le VIH" coordonné par le Pr. Françoise Brun-Vézinet et le Pr. Jean Dormont Flammarion ; Médecine-Sciences - mars 1996)

La quantification de l'ARN plasmatique du VIH-1, pour être effectuée selon des techniques standardisées permettant de tester un grand nombre de prélèvements, doit recourir à des trousse commerciales. Nous n'avons donc pas retenu les techniques développées individuellement dans différents laboratoires de recherche. Trois trousse commerciales sont actuellement disponibles :

- QUANTIPLEX HIV RNA (Chiron),
- NASBA QR System (Organon Teknika).
- AMPLICOR HIV1 - MONITOR (Roche Diagnostic Systems),

Sur demande de l'Agence du Médicament, les trois firmes concernées ont fait parvenir les documents décrivant les caractéristiques techniques et scientifiques de leurs trousse. Ce rapport est un résumé des données disponibles sur la sensibilité, la reproductibilité et les conditions techniques de leur utilisation. Au plan administratif seule la Société CHIRON, à la date du 17 janvier 1996, a déposé un dossier d'enregistrement de son réactif. Les deux autres Sociétés ont été invitées à déposer leur dossier dans les meilleurs délais.

1 - Principe et description des techniques

Les trois trousse utilisent des techniques différentes d'amplification pour la mesure de l'ARN plasmatique.

a) La technique Quantiplex HIV RNA (Chiron) utilise une amplification du signal d'hybridation moléculaire. L'ARN viral contenu dans l'échantillon à tester, après libération, est capturé sur une microplaque de 96 puits par des sondes constituées d'oligonucléotides de synthèse, complémentaires du gène pol.

Par utilisation de sondes d'ADN branché, marquées à la phosphatase alcaline, on obtient une amplification d'environ 1800 fois par molécule d'ARN viral. Après adjonction de substrat, la réaction de chimioluminescence est mesurée dans un luminomètre. Le nombre de photons émis est proportionnel à la quantité d'ARN présent dans l'échantillon. Chaque échantillon est analysé en double, le résultat n'est pas validé quand le coefficient de variation entre les duplicatas est supérieur à 30 %. Une courbe d'étalonnage est obtenue à partir de quatre étalons contenant respectivement 1×10^4 , 4×10^4 , 2×10^5 et $1,6 \times 10^6$ molécules d'ADN simple brin. La

quantité d'ARN de l'échantillon est calculée par un logiciel à partir de cette courbe d'étalonnage. Il n'y a pas de contrôle interne à chaque échantillon testé.

b) La technique Nasba QR System (Organon Teknika) utilise une amplification isotherme de l'ARN. L'ARN extrait de l'échantillon est rétrotranscrit en ADN, par la reverse transcriptase du virus de la myéloblastose aviaire, en utilisant des amorces qui reconnaissent 149 paires de bases du gène gag et une partie du gène pol. L'ARN est ensuite détruit par la RNase H. Puis l'ADN viral est transcrit en ARN par une T7 RNA polymérase, qui génère quelque 100 copies d'ARN à partir d'une copie d'ADN. Ces trois étapes génèrent, en quelques cycles répétés, une amplification d'environ 10^9 fois la quantité d'ARN présente dans l'échantillon. Cette technique d'amplification s'effectue en présence de trois contrôles internes, contenant respectivement 10^4 , 10^5 et 10^6 copies, qui sont mélangés à l'échantillon, et qui diffèrent de l'ARN du VIH par 20 nucléotides. En utilisant des sondes oligonucléotidiques différentes marquées par électroluminescence, les contrôles internes et le produit d'amplification sont détectés séparément. Le nombre de copies d'ARN contenues dans l'échantillon est calculé par un logiciel à partir du rapport du signal de l'échantillon et de chacun des trois contrôles internes.

c) La technique Amplicor HIV-1 Monitor (Roche Diagnostic Systems) est basée sur la technique classique de RT - PCR, utilisant une ADN polymérase thermostable (activité polymérase et reverse transcriptase) avec des amorces qui reconnaissent 142 paires de bases dans le gène gag et dont l'une est biotinylée en 5'. L'extraction de l'ARN du plasma s'effectue en présence d'un contrôle interne dont le nombre de copies d'ARN est connu et qui sert de standard de quantification. Après reverse transcription et amplification par PCR, la détection des produits amplifiés VIH et du contrôle interne s'effectue dans des cupules d'une microplaque, où sont fixées des sondes spécifiques de chacune d'entre elles. Six dilutions de raison 5 du produit amplifié sont analysées. La lecture s'effectue sur un spectrophotomètre, après révélation de la fixation des produits amplifiés sur différentes sondes et des contrôles internes par un système avidine-biotine. Le nombre de copies de chaque échantillon est calculé par rapport à son propre standard interne par un logiciel.

2 - Limites de détection

Les limites de détection des trois trousse sont différentes :

La trousse Quantiplex Chiron, actuellement disponible, a une limite inférieure de détection de 10 000 équivalents copies/ml de plasma. Les résultats sont interprétables jusqu'à $1,6 \times 10^6$ copies/ml. Lorsque la quantité d'ARN est supérieure, l'échantillon doit être retesté après dilution.

La trousse Nasba Organon a une limite inférieure de détection variable selon le volume initial de l'échantillon : 400 copies d'ARN/ml pour un volume initial de 1 ml et 4 000 copies d'ARN/ml pour un volume de 100 μ l. Les résultats sont interprétables sans dilution supplémentaire jusqu'à 10^7 copies par ml.

La trousse Monitor Roche permet de détecter entre 400 et $1,5 \times 10^6$ copies d'ARN/ml. En fait, la limite inférieure de détection varie selon les résultats du contrôle interne entre 160 et 400 copies. Les échantillons contenant plus de $1,5 \times 10^6$ copies doivent être retestés après dilution.

3 - Détection des sous-types de VIH-1 groupe M

Les virus VIH-1 sont classés en sous-types ; actuellement 10 sous-types (A -> J) ont été décrits. Plusieurs études ont montré que la trousse Quantiplex Chiron reconnaît les différents sous-types de A à F. La détection des différents sous-types, hormis le sous-type B, par la trousse quantitative Monitor, n'est pas évaluée avec précision. La trousse Amplicor qualitative Roche, utilisant les mêmes sondes, a un défaut de reconnaissance de certains sous-types, en particulier le sous-type A, fréquent en Afrique. La détection des différents sous-types par la trousse Nasba semble rencontrer les mêmes difficultés que celles de la trousse Roche.

Ces trois trousses ne peuvent quantifier que les VIH-1 groupe M ; ils ne détectent ni VIH-2, ni VIH-1 groupe O.

4 - Reproductibilité

La reproductibilité d'une trousse commerciale doit être étudiée en répétant la mesure d'un même échantillon :

- au cours de la même manipulation : reproductibilité intra-essai,
- au cours de différentes manipulations par un même manipulateur : reproductibilité inter-essai,
- au cours de différentes manipulations par des manipulateurs différents : reproductibilité inter-laboratoire,
- avec différents lots : reproductibilité inter-lot.

Les documents actuellement disponibles montrent que la reproductibilité des trois trousses a été diversement étudiée.

a) Trousse Quantiplex Chiron

La reproductibilité intra-essai a été évaluée à de nombreuses reprises : le coefficient de variation est compris entre 7 et 10 %. L'étude de la reproductibilité inter-essai montre un coefficient de variation compris entre 12 et 22 %.

Évaluée sur les mêmes 20 échantillons de plasmas de patients, que ceux décrits pour la trousse Monitor Roche (voir ci-après), la moyenne des écarts entre deux mesures du même échantillon a été de 0,16 log pour la reproductibilité intra-essai.

b) Trousse Nasba Organon

La reproductibilité de cette trousse, dont la diffusion est moins grande que celle des deux autres, est moins bien connue. La reproductibilité intra-essai varie entre 0,07 et 0,47 log.

c) Trousse Monitor Roche

Les études réalisées montrent sur des plasmas de patients les résultats suivants :

- une reproductibilité intra-essai (dix échantillons en duplicate), exprimée en coefficient de variation, comprise entre 3,5 et 27 %.
- une reproductibilité inter-essai comprise entre 9 et 45 %.
- une reproductibilité interlaboratoire comprise entre 18 et 43 %.

Exprimée en écart-type de la mesure exprimée en log (déviation standard), cette reproductibilité intra-essai et inter-essai est en moyenne de 0,09 log et inter-laboratoire de 0,23 log.

Une étude réalisée par la firme Roche à partir de 20 plasmas recueillis chez des patients, codés, et testés en duplicate montre un écart-type moyen de 0,19 log pour la reproductibilité inter-essai.

**Tableau de correspondance entre
la variation des titres en nombre de copies et la variation en log 10**

Variation du titre d'ARN	
Nombre de copies (multiplié ou divisé par)	en log 10 (augmentation ou diminution de)
1,5	0.18
2	0.30
3	0.48
4	0.60
5	0.70
6	0.78
7	0.85
8	0.90
9	0.95
10	1.00
100	2.00
1000	3.00

5 - Comparaison des trois trousse dans le cadre de l'essai Delta.

Une évaluation a comparé les trois trousse dans trois laboratoires européens sur des échantillons codés, comprenant :

- des dilutions de plasmas reconstitués (22), testées en duplicate au cours de la même manipulation et au cours de manipulations différentes.
- des échantillons de plasmas de 21 patients testés en duplicate au cours de la même manipulation.

Pour les dilutions de plasmas reconstitués, la reproductibilité inter-laboratoire exprimée en écart-type de la mesure exprimée en log est comprise : pour la trousse Monitor Roche entre 0,06 et 0,45 ; pour la trousse Quantiplex Chiron entre 0,05 et 0,12 ; pour la trousse Nasba Organon entre 0,09 et 0,49.

Pour les échantillons de patients, la reproductibilité inter-laboratoire est comprise entre 0,08 et 0,33 pour Monitor, 0,01 et 0,19 pour Quantiplex et 0,07 et 0,32 pour Nasba. Il faut remarquer que la reproductibilité des mesures est moins bonne pour les échantillons avec un nombre de copies d'ARN relativement faible, c'est à dire < 1000 copies/ml pour la trousse Monitor Roche et < 10 000 copies/ml pour la trousse Nasba Organon.

Pour ces trois trousse, il faut noter qu'il n'y avait pas de différence dans un même laboratoire entre la reproductibilité intra-essai et inter-essai.

Cette étude a montré que la trousse Quantiplex Chiron a la meilleure reproductibilité (mesure du coefficient de corrélation intra-classe). Les trousse Nasba et Roche ont une reproductibilité équivalente. Cette étude a également montré qu'il y avait une excellente concordance entre le nombre de copies d'ARN mesuré par les trois trousse dans les limites de détection de celles-ci. Cette étude n'a pas évalué la reproductibilité inter-lot de chaque trousse.

6 - Conditions pratiques des tests.

a) Volume de plasma

Le volume de plasma nécessaire à la réalisation de chaque test est de :

- 200 µl pour la trousse Monitor Roche
- 2 ml pour la trousse Quantiplex Chiron
- pour la trousse Nasba Organon : 100 µl pour une limite inférieure de détection de 4 000 copies et 1 ml pour une limite de 400 copies.

b) Anticoagulant

La trousse Monitor Roche impose l'utilisation de plasma collecté à partir de sang recueilli sur EDTA ou citrate. Il faut noter que les tubes citratés contenant 1 ml d'anticoagulant entraînent une dilution du plasma avec un rapport des titres EDTA/Citrate de l'ordre de 1,5 ; ce fait est valable pour les trois tests. La trousse Monitor ne peut pas être utilisée à partir de sang recueilli sur Héparine. Dans une étude comparant les titres obtenus à partir de 42 échantillons de sérums et plasmas, il a été montré que les titres sériques sont inférieurs de 0,7 à 5,5 fois ceux du plasma (en moyenne deux fois).

La trousse Quantiplex Chiron a été essentiellement testée sur des plasmas collectés à partir de sang recueilli sur EDTA ou citrate. Les données comparant les valeurs obtenues à partir d'échantillons sériques et plasmatiques seront bientôt disponibles. Il semblerait que lorsque les plasmas sont recueillis sur héparine, les titres d'ARN plasmatique soient plus bas. Les plasmas hémolysés ne doivent pas être utilisés.

La trousse Nasba Organon peut être utilisée également sur sérum ou sur plasma, ce dernier pouvant être recueilli à partir de sang prélevé sur héparine, citrate ou EDTA.

En conclusion, il est recommandé pour toute étude de l'ARN VIH plasmatique de réaliser les prélèvements de sang sur tube contenant du citrate ou de l'EDTA.

c) Transport

Le délai de transport entre le prélèvement du sang total et le recueil de plasma ne doit pas excéder 3 h pour la trousse Monitor Roche, 6 h pour la trousse Quantiplex Chiron, et 2 h pour la trousse Nasba Organon.

d) Prise en charge du prélèvement au laboratoire

Dès réception au laboratoire, le sang doit-être centrifugé et les échantillons de plasma stockés à - 80°C.

e) Nombre d'échantillons évaluables parjour

Un technicien plein temps et entraîné peut tester par jour vingt échantillons avec les trousse Monitor Roche et Quantiplex Chiron et environ dix échantillons avec la trousse Nasba Organon.

7 - Expression des résultats par le laboratoire

Le laboratoire doit rendre les résultats avec les précisions suivantes :

- trousse utilisée,
- valeur seuil de la technique,
- nombre de copies ou d'équivalent copies par ml de plasma.

Il serait utile que les résultats antérieurs soient édités simultanément.

Chacune des trousse de mesure est susceptible d'évoluer à court terme. D'autres trousse commerciales seront proposées et devront faire l'objet d'une évaluation technique avant d'être soumises à l'enregistrement par l'Agence du Médicament.

8 - Conclusion

Ce document n'est que le reflet de la situation actuelle. D'autres trousse commerciales seront proposées à court terme ; il conviendra alors de les soumettre au groupe d'experts "Biologie Moléculaire de l'Agence du Médicament".

Chacune de ces trois trousse présente des avantages et des inconvénients. Il n'est donc pas possible d'en recommander une pour toutes les situations. Il faut rappeler qu'il y a une bonne concordance des titres d'ARN plasmatique entre les trousse, dans leurs limites de détection. Ceci démontre qu'il n'est pas nécessaire de répéter les mesures sur plusieurs trousse, dans le but de confirmer un résultat. Cependant, pour l'étude séquentielle des titres d'ARN plasmatique chez un même patient, il est recommandé d'utiliser la même trousse.

Il faut enfin rappeler que chacune de ces trousse est susceptible d'évoluer à court terme.

Annexe 3

SITUATION DES PERSONNES ATTEINTES PAR LE VIH DE NATIONALITE ETRANGERE ET EN IRREGULARITE DE SEJOUR

Avis du Conseil National du Sida

Avis adopté lors de la séance plénière du Conseil national du sida, le 18 décembre 1995.

Les recommandations qui suivent découlent du principe minimal et absolu que soient assurés à toute personne malade un plein accès aux soins et la possibilité de vivre dignement, qu'elle soit française ou étrangère, en situation régulière de séjour ou non. Au-delà de ce principe, il faut souligner la spécificité de la pathologie VIH : maladie transmissible, c'est aussi dans l'intérêt de la collectivité qu'elle requiert une attention particulière ; l'exercice des soins y est nécessairement associé aux actions de prévention.

En conséquence, attentif aux difficultés rencontrées par des personnes de nationalité étrangère en situation d'irrégularité de séjour et atteintes par le VIH, le conseil national du sida recommande aux pouvoirs publics :

1. Que soient énoncées clairement des directives relatives à la délivrance de titres de séjour pour soins.

2. Que l'expertise médicale soit confiée à des médecins indépendants de l'administration et formés à la spécificité de la pathologie VIH. L'expertise doit se faire selon les critères spécifiques d'une maladie chronique à pronostic mortel et en fonction de l'évolution des protocoles de traitements et des modalités de la prise en charge médicale aux différents stades de la séropositivité.

3. Que la durée de l'autorisation provisoire de séjour pour soins ne soit plus systématiquement limitée à trois mois mais qu'elle prenne en compte la nature de la pathologie et la durée des traitements éventuellement proposés.

4. Que la délivrance du titre de séjour pour soins s'accompagne de droits sociaux adaptés aux caractéristiques de la pathologie. Dans certains cas, la couverture sociale pourrait résulter d'une autorisation provisoire de travail qui permet l'affiliation au régime général de la sécurité sociale. En tout état de cause, l'intéressé devrait pouvoir accéder non seulement à l'aide médicale hospitalière, mais aussi à l'aide médicale à domicile souvent requise dans le cadre de cette pathologie grave à caractère chronique. Ces conditions doivent être complétées par un accès aux réseaux médico-sociaux de prise en charge existants.

5. Que soit garantie la séparation entre les missions d'assistance médicale et sociale et la mission de contrôle de l'immigration. Le Conseil national du sida recommande à cette fin que l'Etat comme les collectivités locales assurent aux acteurs médico-sociaux les moyens de travailler dans l'indépendance et la sérénité.

La clarification ainsi apportée à la condition des personnes étrangères atteintes par le VIH et en situation d'irrégularité de séjour devra être évaluée qualitativement et quantitativement dans un délai de deux ans afin de juger de son adaptation.

TOXICOMANES : TECHNIQUES DE SEVRAGE

1 - Décision de sevrage

Interrompre un produit de dépendance doit être une décision prise par le toxicomane. Une démarche de sevrage ne peut être imposée par un médecin. Le sevrage ne peut en aucun cas être la condition préalable à l'instauration d'une autre thérapeutique, antibiotique ou antivirale par exemple.

Son objectif vise à interrompre une dépendance physique en soulageant autant que possible des effets liés à l'arrêt du produit. Ses modalités doivent faire l'objet d'une négociation nécessitant, pour le médecin, une qualité de contact, la rigueur d'un constat et l'engagement dans un contrat. En effet, lors de la première rencontre, il existe le plus souvent un fort décalage entre un désir imprécis, voire ambigu du toxicomane et un protocole établi dans la tête du médecin. A toutes les étapes, il est nécessaire de bien s'entendre sur ce qu'il est prévu de faire et d'évaluer selon des modalités acceptables par chacun.

2 - Règles générales

Sur le plan de l'accompagnement du patient, l'instauration d'un sevrage nécessite des consultations répétées permettant une évaluation continue des effets et nécessite également d'établir une relation avec le sujet. En milieu ambulatoire il semble nécessaire d'avoir recours pendant cette période, à un tiers de proximité ayant l'accord et la confiance du patient (professionnel ou familial).

Sur le plan clinique et thérapeutique, les suites immédiates de tout sevrage provoquent des troubles du sommeil persistants et fréquemment un syndrome dépressif. Ils nécessitent des traitements propres, anxiolytiques et anti-dépresseurs. Il convient d'être attentif aux interactions avec les thérapeutiques du sevrage. Les médicaments à demi-vie longue sont à privilégier. L'utilisation de bains, massages et d'une bonne hydratation sont des moyens complémentaires souvent appréciés.

On ne sèvre pas d'une toxicomanie, mais d'un produit et dans le cas fréquent de poly-toxicomanies, il s'agit de bien s'entendre sur le ou les produits qu'il convient d'arrêter et dans quel ordre.

- HEROINE

Le sevrage d'héroïne ne peut pas être progressif. Il induit un syndrome de manque avec myalgies, lombalgies, sueurs, diarrhées, nausées, mydriase. Le sevrage s'appuie sur les antalgiques non opiacés avec éventuellement des antispasmodiques, des alpha2 sympatho-mimétiques (Catapressan®, ou Estulic®, dans des conditions de surveillance étroite de la pression artérielle), des décontractants musculaires des anxiolytiques et/ou des neuroleptiques avec la prudence nécessaire liée aux détournements des usages et aux associations avec l'alcool. Il dure 7 à 10 jours.

- CODEINE, METHADONE, MOSCONTIN ET SUBUTEX®

Avec ces produits, un sevrage peut être envisagé, mais il doit être très progressif. Cependant il existe toujours un moment de rupture. Il peut être géré de la même façon que pour l'arrêt de l'héroïne mais avec des doses moindres et une durée de prise en charge beaucoup plus longue.

- COCAINE ET CRACK

Leur arrêt engendre assez peu de problèmes somatiques précis. Le sevrage s'appuie plutôt sur un anti-dépresseur et éventuellement un anxiolytique pendant 15 jours avec surveillance de l'électrocardiogramme et des enzymes hépatiques et musculaires.

- AMPHETAMINE, ECTASY

C'est la surveillance qui prime sur les aspects somatiques, surveillance cardiaque avec enzymes musculaires et ECG, prise de température, et surveillance psychiatrique car le sevrage est souvent suivi de somnolence, voire de syndrome confusionnel. Le sevrage d'une toxicomanie aux amphétamines induit un syndrome dépressif.

- BARBITURIQUES

Le sevrage des barbituriques doit être impérativement pratiqué en milieu hospitalier, car le pronostic vital peut être engagé par un sevrage trop brutal (un peu comme pour l'alcool et à la différence des autres produits). Le sevrage s'appuie sur une décroissance très progressive et contrôlée des prises. Une ou des convulsions nécessite l'injection de Rivotril® ou de Valium®.

- BENZODIAZEPINES ET APPARENTES

Il existe un risque convulsif. Le sevrage nécessite de remplacer d'abord les médicaments à demi-vie courte par des médicaments à demi-vie longue. La diminution doit être progressive. Une attention particulière doit être portée aux autres psychotropes qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. Il est souvent nécessaire d'évoquer avec le patient un sevrage alcoolique concomitant.

3 - Exemple de protocole de sevrage à l'hôpital

OBJECTIF DE L'HOSPITALISATION

Réaliser un maintien hors du cadre de vie, et un accompagnement médicalisé durant la période de transition que constitue le sevrage, prévenir la survenue du manque physique et en atténuer les effets.

Le sevrage est un élément d'un ensemble de mesures thérapeutiques. Il est préparé par des entretiens, qui visent également à prévoir la période d'après-sevrage. Il fait l'objet d'un contrat entre le patient et le service hospitalier : sa rupture entraîne l'interruption de l'hospitalisation, mais pas nécessairement celle du projet thérapeutique.

SUBSTANCES A L'ORIGINE D'UNE DEPENDANCE

Les morphiniques, les barbituriques, l'alcool provoquent une dépendance physique et psychique. Des troubles psychologiques surviennent aussi lors du sevrage d'autres substances telles que cocaïne, amphétamines, tranquillisants. Cependant toute drogue s'inscrit par ses effets dans la mémoire du sujet et détermine un puissant conditionnement où le contexte sensoriel et relationnel de la prise de drogue est progressivement associé à ses effets somato-psychique.

SYNDROME DE SEVRAGE OU SYNDROME DE MANQUE

Fonction de l'importance de l'intoxication, et de facteurs individuels, il débute 6 à 10 heures après la dernière prise. il disparaît progressivement en 8 jours, avec parfois quelques troubles résiduels pendant plusieurs semaines.

- Symptômes :

- Anxiété, agitation, sueurs.
- Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et lombaires.
- Parfois évolution vers un syndrome confusionnel.

- Physiopathologie : hyperactivité du système noradrénergique.

Schéma thérapeutique hospitalier

Si le sevrage aux opiacés est indiqué à l'hôpital et demandé par le patient, le schéma suivant peut être proposé :

Catapressan® = 1/2 cp toutes les 6 heures pendant 4 jours, puis réduction de 1/2 cp par jour pendant les 3 jours suivants.

Vérifier la TA avant chaque prise. Supprimer la prise si TA < 9.

Sédatifs : Equanil®, Tercian®, Théralène® ...

Antalgiques et antispasmodiques non opiacés.

Si besoin antidiarrhéiques, vitamines, myorelaxants (Myolastan ®) et traitements psychiatriques adaptés : neuroleptiques et antidépresseurs.

Il faut toutefois souligner la fréquence croissante des polytoxicomanies pour lesquelles il est difficile de proposer un schéma thérapeutique standard.

Annexe 5

PREVENTION DU RISQUE DE TRANSMISSION DU VIH ET DES AUTRES INFECTIONS TRANSMISSIBLES PAR VOIE SANGUINE EN MILIEU DE SOINS ET AU LABORATOIRE

Les "précautions universelles"

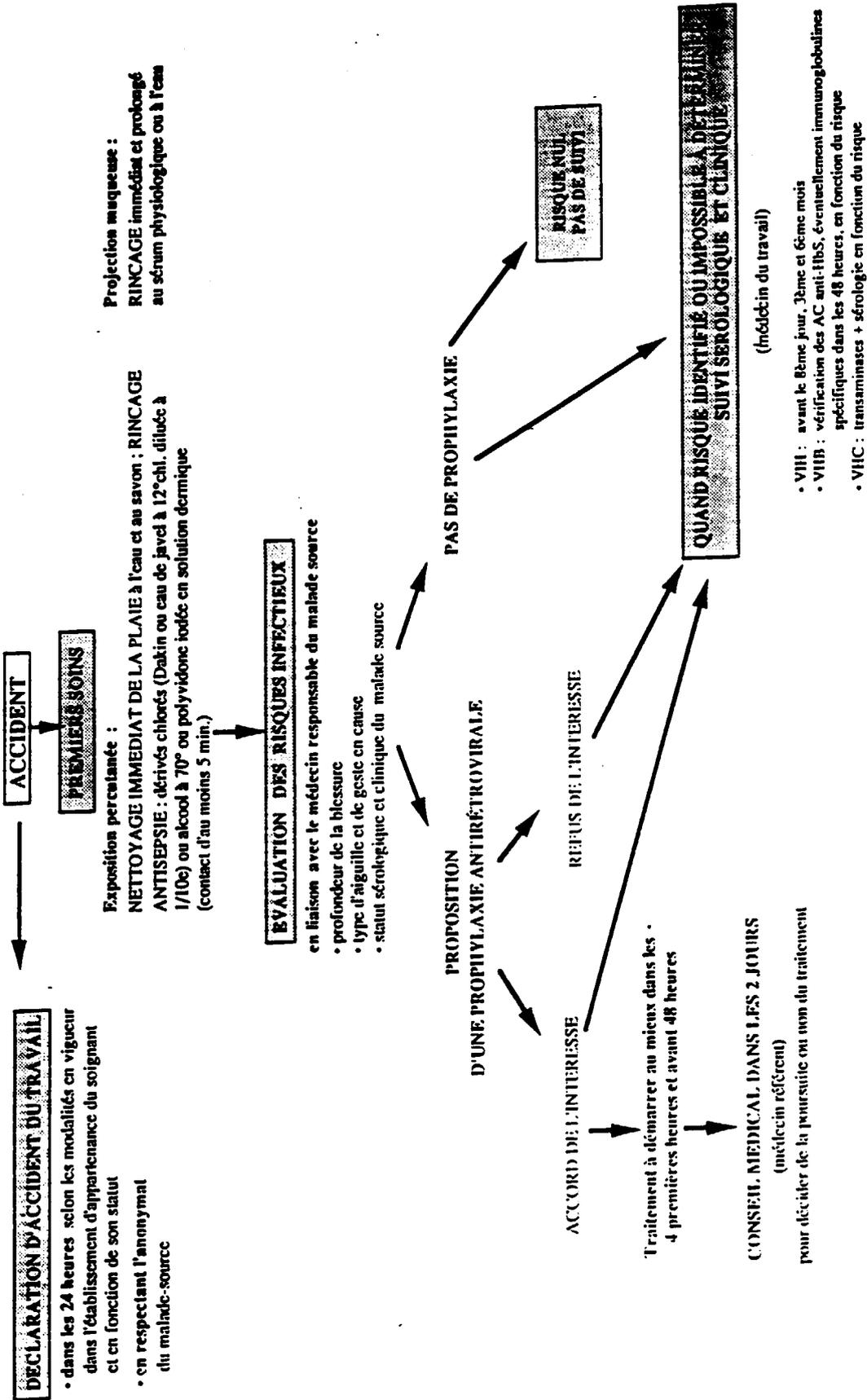
Des mesures de base doivent être prises pour tous les patients, dans tous les services, y compris dans les laboratoires. Ces 'précautions universelles', listées dans la circulaire DGS/DH n° 23 du 3 août 1989 (BEH 1989 ; 34 ; 137-138), sont les suivantes :

- porter des gants pour tout contact avec un liquide biologique contaminant, une lésion cutanée, des muqueuses, du matériel souillé ; porter des gants systématiquement si l'on est soi-même porteur de lésions cutanées ;
- protéger toute plaie ;
- se laver les mains immédiatement en cas de contact avec des liquides potentiellement contaminants et systématiquement après tout soin ;
- porter un masque, des lunettes, une surblouse lorsqu'il y a un risque de projection (aspirations trachéo-bronchiques, endoscopies, chirurgie ...) ;
- faire attention lors de toute manipulation d'instruments pointus ou tranchants potentiellement contaminés ;
- ne jamais plier ou recapuchonner les aiguilles ; ne pas dégager les aiguilles des seringues ou des systèmes de prélèvements sous vide à la main ;
- jeter immédiatement les aiguilles et autres instruments piquants ou coupants dans un conteneur spécial, imperforable ;
- décontaminer immédiatement les instruments utilisés et les surfaces souillées par du sang ou un autre liquide biologique avec de l'eau de Javel fraîchement diluée à 10 %, ou un autre désinfectant efficace ;
- placer les matériels à éliminer dans des emballages étanches marqués d'un signe distinctif ;
- en laboratoire, les précautions déjà citées doivent être prises systématiquement pour tous les prélèvements (l'identification de prélèvements "à risque" est une mesure qui peut être dangereuse, car apportant une fausse sécurité) ; ceux-ci doivent être transportés dans des tubes ou flacons hermétiques, sous emballage étanche ; il est interdit de pipeter "à la bouche".

Qui dit prévention dit avant tout analyse du risque et organisation

cf. exemples - Tableau

CONDUITE A TENIR EN CAS D'ACCIDENT AVEC EXPOSITION AU SANG



Quelques exemples de démarches de prévention du risque de piqûre

SOLUTIONS PREVENTIVES			
GESTE	RISQUE DE PIQûRE	MATIÈRES	
Prélevement veineux	<p>Au retrait de l'aiguille de la veine avant son élimination ou sa mise en sécurité</p> <p>En cas d'utilisation d'aiguille à ailettes : en plaçant directement les ailettes sans corps de pompe ou lors de l'élimination (effet ressort)</p>	<p>1) Si pose fixe (voies de soins, labo, IIR), consultation ...) de préférence tout jeter sur place dans un conteneur de grande capacité, sans décoller</p> <p>2) Si déplacement au lit : soit empiler le conteneur (nécessité d'un chariot), soit utiliser un corps de pompe de sécurité à activation unimanuelle</p> <p>Aiguille à ailettes protégées à utiliser avec vases de jauge pour les veines difficiles, bilans fréquents, nombreux tubes à prélever</p>	<p>RATIONALISATION ET ORGANISATION</p> <p>Regrouper les prélevements, limiter et discuter les indications. Procéder dans le calme, interdire d'être dérangé pendant le geste</p>
Perfusion	<p>Lors de la pose : avec le mandrin</p> <p>Lors de la dépose et utilisation d'un microperfuseur</p> <p>Au retrait de l'aiguille courbe et chambre implantée</p>	<p>1) Utiliser de préférence un cathéter protégé (avec une insertion et un appariement rigoureux) : l'équipe doit être formée</p> <p>2) Si utilisation d'un dispositif à ailettes, prendre un dispositif protégé.</p> <p>3) Si matériel non protégé, empiler un conteneur</p> <p>Protéger la main mineure par une coiffe de protection ou tout autre dispositif adapté</p>	<p>La perfusion est-elle indispensable ?</p> <p>La pose doit être planifiée et se dérouler sans interruption</p> <p>Restreindre les indications des chambres implantables</p>
Utilisation du conteneur	<p>Lors de l'introduction du matériel soigné car :</p> <p>1) l'orifice est trop étroit</p> <p>2) le conteneur trop plein</p> <p>Lors du transport par :</p> <p>1) protrusion de matériel hors de l'orifice</p> <p>2) conteneur perforé</p>	<p>Choisir un conteneur de volume suffisant (grande taille) avec un niveau de remplissage visible, imperméable et résistant. Il doit posséder une fermeture hermétique</p>	<p>Une personne est chargée de vérifier le niveau de remplissage des conteneurs, de les changer et de les fermer lorsque le niveau atteint les 2/3.</p> <p>L'approvisionnement doit être planifié</p>
Suture au bloc opératoire	<p>Lors de la suture des plans profonds surtout lors des techniques à l'aveugle.</p> <p>Lors de la suture de la peau</p>	<p>Aiguilles à bout mousse pour les plans musculo-aponeurotiques. Pour la peau : aigues par agrafeuse mécanique si possible. Sinon, aiguille courbe plutôt que droite.</p> <p>Pince pour lier l'aiguille.</p> <p>Conteneur pour jeter les aiguilles après utilisation</p>	<p>Limiter le nombre d'intervenants.</p> <p>Ambiance calme. Coordination des opérateurs. Annoncer tout passage d'instrument. Matériel tout issu à suture avec des instruments et jamais avec la main contre-laître.</p>

Annexe 6

MESURES DE PREVENTION DE LA TRANSMISSION NOSOCOMIALE DE LA TUBERCULOSE

Extrait du Texte long de la conférence d'Experts sous l'égide de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et de la Société de Pneumologie de Langue Française
Paris - 15 décembre 1994. (Méd Mal Infect., 1995; 25 : 454-478)

Les Masques de protection

En filtrant les gouttelettes qui forment l'aérosol vecteur des bacilles tuberculeux, les masques permettent de réduire le risque de transmission donc de tuberculose-infection chez les personnes exposées. Ils doivent répondre à certains critères techniques capables de réduire la quantité aspirée de bacilles tuberculeux.

L'efficacité d'un masque dépend de sa capacité de filtration, de son adhérence au visage pour éviter les fuites et de sa durée d'utilisation. Il doit être facile à revêtir et relativement confortable, ne pas gêner la respiration, ne pas entraver la conversation et ne pas entraîner de réactions cutanées (irritation, allergie...). Il convient par ailleurs de considérer le coût du masque et la facilité d'approvisionnement.

Les gouttelettes qui forment l'aérosol vecteur de *M. tuberculosis* ayant une taille de 1 à 5 microns, la capacité de filtration du masque doit être suffisante (> 95 %) pour les particules de 1 micron et plus.

On doit considérer l'efficacité des masques sur le terrain. Une enquête épidémiologique récente a en effet montré que, dans les services appliquant les mesures générales de prévention et ayant des chambres en pression négative, le type de masque utilisé (masque chirurgical ou masque à particule) ne jouait pas sur le risque d'infection du personnel de soin. Ces résultats ne peuvent être extrapolés dans l'état actuel des connaissances à la situation des services ne disposant pas de chambres mises en dépression par rapport aux parties communes (situation la plus fréquente en France).

Les masques doivent être utilisés et changés fréquemment dans les services prenant en charge des patients tuberculeux (Services de Maladies Infectieuses, de Pneumologie, accueillant des patients immunodéprimés, ...), chaque fois qu'il existe un risque de transmission aérienne de la tuberculose.

Chaque malade contagieux doit être informé du risque de transmission et des mesures de précaution respiratoire à observer. Une affiche annonçant "précautions respiratoires, port de masque" est appliquée sur la porte de la chambre du patient pendant la durée requise.

Toute personne qui entre dans la chambre, même de façon brève, porte un masque qui doit être correctement appliqué sur le visage jusqu'à la sortie. Une boîte de masques neufs est disposée à l'extérieur de la chambre juste avant la porte, pour que chaque personne entrant dans la chambre puisse le revêtir. Un réceptacle est disposé immédiatement à l'extérieur de la chambre pour que les masques usagés y soient déposés. Un masque n'est pas réutilisé, même après un seul usage.

Les masques à utiliser en priorité sont ceux qui répondent à la norme européenne P1 qui autorise une fuite au visage de moins de 20% pour un aérosol de 0,6 micron. Les masques dits "visiteurs" ou de "soins" doivent être proscrits car inefficaces. En l'absence de masque de classe P1, le choix doit s'orienter vers les masques chirurgicaux anti-projection. Ces masques devraient cependant être évalués sur une base d'essai pour savoir s'ils répondent à la norme P1.

Mesures environnementales

Si l'on induit et active par la ventilation un flux d'air suffisant de la chambre vers l'extérieur du bâtiment, les particules infectantes seront rapidement diluées et éliminées. Si ce flux d'air créé une dépression suffisante dans la chambre, par rapport au reste du service, afin que l'air circule constamment du couloir vers la chambre, les particules infectantes ne pourront plus diffuser hors de la chambre vers le reste du service. On pourra aussi, à l'aide des rayons ultraviolets C, désinfecter l'air, soit au niveau de la pièce, soit au niveau du système de ventilation.

Ces deux principes, à priori simples, sont à la base des mesures environnementales de prévention de la transmission de la tuberculose dans les lieux de soins. Cependant, ces mesures sont techniquement complexes, coûteuses et demandent une évaluation et une maintenance par un personnel spécialisé. De plus, les effets secondaires potentiels des ultra-violets en limitent considérablement l'utilisation. Ces mesures environnementales n'ont donc de sens que si les mesures élémentaires de prévention de la transmission de la tuberculose sont réellement appliquées et ne doivent se discuter qu'en complément de ces dernières.

Conduites à tenir dans les services de soins

La complexité des mesures environnementales décrites ci-dessus, leur coût et l'entretien des installations sont autant d'éléments qui limitent leur faisabilité et acceptabilité. Ces éléments doivent donc être confrontés aux besoins réels des services de soins concernés.

Evaluation du risque

Dans un premier temps, le risque potentiel de transmission nosocomiale de *M.tuberculosis* doit être évalué pour chaque service. Cette évaluation se fera en relation avec le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) et le Comité d'Hygiène et de Sécurité et des Conditions de Travail (CHSCT) de l'établissement. L'évaluation quantitative et qualitative de ce risque prendra en compte 4 paramètres :

- Le nombre de patients suspects ou atteints de tuberculose bacillifère hospitalisés dans le service chaque année.
- La réceptivité des patients fréquentant en routine le service concerné pour le risque de tuberculose (patients sidéens, VIH, immunodéprimés,...).
- Le risque d'émergence et de transmission secondaire de cas de tuberculose multi-résistante (antécédent d'isolement de *M. tuberculosis* multirésistants : nombreux patients peu observants, patients nés dans un pays où la prévalence de la résistance est élevée, patient infecté par le VIH tuberculeux ayant résidé dans une région où la prévalence de la multirésistance est élevée : New York ...).
- Le recours à certaines techniques à risque de transmission nosocomiale de *M. tuberculosis* (aérosols de pentamidine, fibroscopie, expectoration induite, toux forcée ...).

Définition du risque du service

Sur la base de la revue des facteurs de risques listés au paragraphe précédent, on pourra classer le risque comme suit :

- **Faible** : rares patients bacillifères hospitalisés et pas de patients immunodéprimés.
- **Moyen** : nombreux patients bacillifères ou nombreux patients infectés par le VIH ou immunodéprimés.
- **Important** : nombreux patients bacillifères hospitalisés, et/ou nés dans un pays de haute prévalence de multirésistance, et/ou patients infectés par le VIH ou immunodéprimés, avec ou sans recours à des techniques à risque de transmission.

Gestion du risque : conduite pratique

Lorsque le risque est faible : l'application des mesures générales de prévention respiratoire est suffisante.

Lorsque le risque est modéré ou important : l'évaluation des mesures à prendre sera discutée par le CHSCT en liaison avec un ingénieur biomédical expérimenté dans ce domaine, le CLIN de l'établissement et le médecin du travail.

La désinfection des chambres après la sortie d'un patient tuberculeux

Aucune mesure de désinfection particulière n'est nécessaire si les mesures de prévention sont respectées. En effet, si le patient a été mis sous traitement depuis 2 semaines et que celui-ci est bien suivi et efficace, la contagiosité diminue rapidement. Il convient alors, après la sortie du patient, de laisser le système de ventilation fonctionner, chambre vide pendant au moins 2 heures. En l'absence de système de ventilation, il faut aérer largement la chambre vide par l'ouverture des fenêtres pendant 2 heures. En cas de patient ayant une tuberculose multirésistante, on peut conseiller l'utilisation d'une lampe à UV C portable laissée dans la chambre vide pendant 2 heures.

Surveillance et évaluation

Afin d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention et d'en détecter d'éventuelles défaillances, il convient de mettre en place une surveillance épidémiologique des cas de tuberculose nosocomiale (patients et personnels) d'une part, et des mesures de prévention mises en place d'autre part. Celle-ci doit être simple, rapide, faisable et susceptible d'être maintenue en continu en routine. Par ailleurs, connaissant mal l'efficacité et l'impact respectif de ces diverses mesures (isolement, masques, mesures environnementales), une évaluation épidémiologique sur le terrain est recommandée.

Durée de l'isolement d'un malade bacillifère, sans suspicion de résistance

Les 2 éléments essentiels du risque de transmission sont la toux et la charge bactérienne.

Dès la mise sous traitement, tant la toux que la quantité de BK dans l'expectoration diminuent rapidement mais de manière variable selon les patients (de quelques jours à quelques semaines). La définition du délai d'isolement idéal (risque nul de transmission) est donc difficile.

Sous un traitement bien conduit avec une évolution clinique satisfaisante, il est raisonnable de proposer de lever l'isolement après la deuxième semaine de traitement.

Il convient de noter que les récentes recommandations du CDC (MMWR, 1994, vol. 43, n° PR-13 page 30, octobre 1994) sont plus restrictives et proposent d'attendre 3 expectorations consécutives avec examen direct négatif.

Annexe 7

DISPOSITIFS INTRA-VEINEUX DE LONGUE DUREE SITES IMPLANTABLES - CATHETER A EMERGENCE CUTANEE

Synthèse des recommandations et pratiques observées

(Source : AP -HP (DPIM) R.P.C - Juin 1995)

Les pourcentages représentent la proportion de réponses conformes à la recommandation.

Résultat de l'état
des lieux
(juin 1994)

Recommandations

INDICATIONS

1 - Les dispositifs intra-veineux de longue durée doivent être utilisés pour les perfusions, les prélèvements, les transfusions, la nutrition parentérale.

53 à 95 %

2 - Le site implantable est recommandé pour une chimiothérapie séquentielle.

3 - Le cathéter à émergence cutanée est recommandé lors d'un apport liquidien important, quotidien et répété.

MISE EN PLACE

4 - Le dispositif intra-veineux doit être posé par une équipe spécialisée dans une salle spécifique, en respectant les mesures d'asepsie maximales.

40 %

5 - La préparation cutanée doit être réalisée avec la même gamme de produits : pour la douche dans le service et l'antisepsie de la peau dans le bloc opératoire.

6 - Une prophylaxie antibiotique ne semble pas justifiée au moment de la mise en place.

3 - 63 %

7 - Une radiographie thoracique de face doit être réalisée immédiatement après la mise en place du dispositif intra-veineux.

63 - 67 %

8 - L'infirmière ne doit pas utiliser le site implantable pour la première injection ; en cas d'utilisation immédiate, l'aiguille sera posée par le médecin responsable de la mise en place.

Recommandations

MANIPULATIONS

9 - Rester en système clos le plus possible en limitant ou regroupant les manipulations, et en évitant les connexions au maximum.

10 - Le lavage des mains est réalisé avec un savon antiseptique pour les gestes invasifs : ponction de la chambre, manipulation au niveau de l'émergence cutanée du cathéter, réfection du pansement.

11 - Une double antiseptie de la peau est effectuée avec le même antiseptique : la polyvidone iodée ou la chlorexidine à 0,5 % alcoolique, pour les gestes invasifs.

12 - Pour la ponction du site implantable ou la réfection du pansement du cathéter à émergence cutanée, il faut utiliser un masque pour l'infirmière et le malade, et des gants stériles.

84 - 96 %

13 - Toute manipulation à distance de l'émergence du cathéter ou de l'aiguille du site, doit être réalisée avec des compresses stériles imbibées d'antiseptique après un lavage des mains simple.

92 - 95 %

14 - La ligne principale (tubulure et robinets) doit être changée toutes les 72 heures. Dans le cas de transfusion, de perfusion de lipides, de dépôt ou de reflux de sang, la tubulure est changée immédiatement.

Tubulure : 4 %
Robinet : 17 %
Transfusion : 47 %

15 - Un dispositif intra-veineux non perfusé ne doit jamais rester muni d'un prolongateur.

16 - L'orifice d'un dispositif intra-veineux doit être protégé par un pansement occlusif.

Résultat de l'état
des lieux
(juin 1994)

Recommandations

17 - Un rinçage avec 5 à 10 ml de sérum physiologique doit être effectué entre les perfusions de différents solutés.

60 %

18 - Un rinçage-héparinisation doit être réalisé avec 5 ml d'héparine (concentration de 100U/ml), à chaque fermeture de la ligne.

81 %
concentration
correcte : 31 %

19 - Les tentatives de désobstruction doivent être réalisées avec une seringue de 10 ml ou plus. Il ne faut en aucun cas utiliser des seringues de moins de 10 ml.

18 - 32 %

20 - En cas d'obstruction crurorique, l'urokinase doit être utilisée sur prescription médicale, à la concentration de 5 000U/ml.

21 - Eviter les manoeuvres de surpression, préférer les manoeuvres d'aspiration.

MATERIEL SPECIFIQUE

22 - Pour ponctionner le site implantable, utiliser des aiguilles courbes munies d'un prolongateur et d'ailettes de fixation.

48 % : aiguille
avec
prolongateur

23 - Les diamètres de l'aiguille doivent être standardisés :

19 G : transfusion, nutrition, prélèvement.

19 G : 16 - 24 %

22 G : perfusion médicament.

22 G : 19 %

24 - Lors du retrait de l'aiguille d'un site implantable, un système de protection est conseillé pour éviter les piqûres par phénomène de rebond.

19 - 70 %

Recommandations

25 - Le pavillon du cathéter à émergence cutanée (HUB) doit être recouvert par le pansement.

26 - En cas de non utilisation du cathéter, un bouchon luer lock à membrane est placé à l'extrémité du pavillon HUB.

27 - Pour les patients infectés par le VIH, l'aiguille est retirée lors de la fermeture de la ligne, ou changée toutes les 72 heures en cas de perfusion continue.

5 - 9 %

28 - Pour les patients d'onco-hématologie, le changement d'aiguille est réalisé après toute perfusion unique ou en fin de chimiothérapie.

29 - Pour les patients VIH, un pansement occlusif, transparent semi-perméable ou non tissé, est changé toutes les 72 heures sauf s'il est décollé ou souillé.

17 - 22 %

30 - Pour les patients d'onco-hématologie, un pansement occlusif, transparent semi-perméable ou non tissé, peut demeurer durant 7 jours sauf s'il est décollé ou souillé.

31 - Une éducation du patient est indispensable surtout s'il doit être amené à pratiquer lui-même certains gestes sur le dispositif intra-veineux (arrêt de perfusion, héparinisation).

Annexe 8

NOTE DE LA DH SUR L'ENREGISTREMENT DES FEMMES ENCEINTES TRAITEES POUR L'AZT

*MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
ET DE L'ASSURANCE MALADIE*

République Française

Direction des Hôpitaux

Paris, le

Direction Générale de la Santé

LE MINISTRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
ET DE L'ASSURANCE MALADIE

à

Mesdames et Messieurs les PRÉFETS DE RÉGIONS
Directions Régionales des Affaires Sanitaires
et Sociales

A l'attention de l'Inspection Régionale de la Pharmacie
(Pour information)

Mesdames et Messieurs
les PRÉFETS DE DÉPARTEMENTS
Directions Départementales des Affaires Sanitaires
et Sociales
(Pour diffusion auprès des établissements de Santé
Publics et Privés)

Circulaire DA-DGS/N° 42 du 22 OCT.1995 relative au repérage des enfants dont la mère a reçu de la Zidovudine pendant la grossesse.

Résumé : Procédures de repérage des enfants dont la mère a reçu de la Zidovudine pendant la grossesse ou pendant l'accouchement.

Mots Clés : Zidovudine, grossesse, effets à long terme de la Zidovudine, suivi des enfants.

Textes de référence :

- . Arrêté du 11 mars 1968 portant règlement des archives hospitalières.
- . Avis du Conseil National du Sida du 13 avril 1995.
- . Loi 78-17 informatique et liberté du 6 janvier 1978.

8, avenue de Ségur - 75350 Paris 07 SP - Téléphone : (1) 40.56.60.00 - Télécopie : (1) 40.56.58.30

La Zidovudine - AZT (Rétrovir®) a obtenu, en juin 1995, une extension d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) "chez la femme enceinte, séropositive pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), après 14 semaines de grossesse, et chez son enfant nouveau-né"(posologie recommandée en annexe 1). Une diminution du risque de transmission materno-foetale a été démontrée. L'analyse des résultats de l'essai ACTG 076/ANRS 024 a mis en évidence une réduction des 2/3 (8% au lieu de 25%) de cette transmission associée à une bonne tolérance du traitement à court terme chez la mère et l'enfant.

En France, 90% des femmes séropositives qui désirent mener à terme leur grossesse seraient actuellement traitées. Leur nombre est actuellement estimé à 500 par an.

Le Conseil National du Sida a rendu un avis le 13 avril 1995, confortant les réflexions de la commission d'AMM, sur le suivi des enfants séronégatifs pour le VIH exposés à la Zidovudine en période périnatale. Il recommande, entre autre, le repérage de tous les enfants ayant été exposés à la Zidovudine en période périnatale.

En effet, l'AZT étant un analogue des nucléosides qui agit sur le génome viral, il pourrait avoir des effets à long terme, en particulier, sur les systèmes incomplètement différenciés comme le système nerveux, le système musculaire et le système immunitaire. Les études de reproduction chez le rat femelle ont montré une augmentation de la fréquence des malformations foetales à très fortes doses. Des tumeurs vaginales ont été rapportées chez deux espèces différentes traitées toute leur vie par zidovudine. Le risque pour les enfants infectés ou non par le VIH et exposés à ce traitement pendant la grossesse est à ce jour inconnu.

La présente circulaire a pour but le repérage des enfants dont la mère a été exposée à l'AZT pendant sa grossesse. Une réflexion est en cours sur les modalités de suivi à long terme de ces enfants.

Ce repérage se fera à partir des pharmaciens des établissements de santé publics ou privés ayant délivré de l'AZT à des femmes enceintes (grossesse et accouchement).

La procédure applicable est la suivante :

Les pharmacies des établissements de santé ayant délivré de l'AZT à une femme enceinte sont tenues de remplir une fiche à trois volets la concernant selon le modèle en annexe 2.

Le volet 1, nominatif, de cette fiche devra être conservé et archivé par les pharmacies indéfiniment (arrêté du 11 mars 1968 portant règlement des archives hospitalières).

Les volets 2 et 3, anonymisés, seront adressés semestriellement, par les pharmaciens des établissements concernés, respectivement à la DDASS (à l'attention du médecin inspecteur) et au Ministère de la Santé publique et de l'Assurance Maladie - Direction des Hôpitaux - Sous Direction de l'Evaluation et de l'Organisation hospitalières. Ces données, qui seront également archivées, permettront de suivre, semestriellement, aux niveaux départemental et national les modalités de prescription de l'AZT chez la femme enceinte et le nombre d'enfants exposés.

Afin de disposer d'informations concernant les enfants dont la mère a été exposée à l'AZT pendant la grossesse durant la période d'avril 1994 à la date de la présente circulaire, les pharmaciens des établissements concernés s'efforceront de manière rétrospective, de compléter pour chaque enfant identifié la fiche à trois volets selon les modalités exposées ci-dessus.

Pour les pharmacies qui sont informatisées ou qui s'informatiseront, il y a lieu de respecter les dispositions de la loi 78-17 du 6 janvier 1978.

Vous voudrez bien transmettre ces informations à tous les établissements susceptibles de prendre en charge des femmes enceintes atteintes d'infection par le VIH : maternités et pharmacies des établissements de santé publics et privés et CISIH.

Enfin, pour toutes difficultés liées à l'application de la présente circulaire, vous voudrez bien contacter la Mission Sida de la Direction des Hôpitaux ou la Division Sida de la Direction Générale de la Santé.

**Pour le Ministre et
par délégation**



**Le Directeur Général de la Santé
J.F. GIRARD**

**Pour le Ministre et par délégation
Le Directeur des Hôpitaux**



Claire BAZY-MALAURIE

**SCHEMA DE PRESCRIPTION DE
LA ZIDOVUDINE (RETROVIR) AU COURS DE LA GROSSESSE
CHEZ LA FEMME INFECTEE PAR LE VIH**

INDICATION

Un traitement par Rétrovir est à envisager chez la femme enceinte, infectée par le VIH, après 14 semaines de grossesse et chez son nouveau né, une diminution du risque de transmission maternofoetale du VIH par ce traitement ayant été démontrée.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE DE LA ZIDOZUDINE (RETROVIR)®

Période de traitement	Forme galénique	Posologie	Début	Fin
Grossesse	Gélules à 100 mg	500 mg/jour en 5 prises régulièrement espacées	Au delà de 14 semaines d'aménorrhée	A l'accouchement (relais par perfusion)
Accouchement				
Voie basse **	Solution Injectable à 200 mg/20 ml	Dose de charge de 2 mg/kg pendant 1h suivie d'une dose d'entretien de 1 mg/kg/heure	Dès l'entrée en travail ou au début du déclenchement	Jusqu'au clampage du cordon
Césarienne	idem	idem	4 heures avant l'intervention	idem
Nouveau-né				
Voie orale ou	Solution buvable à 100 mg/10ml	2 mg/Kg toutes les 6 heures. Soit 8 mg/Kg/jour.	Dans les 12 h qui suivent la naissance	6 semaines de vie révolues
Perfusion (si voie orale impossible)	Solution injectable à 200 mg/20ml	1,5 mg/Kg toutes les 6 heures. Soit 6 mg/Kg/jour Perfusion d'au moins 30 minutes.	idem	Jusqu'au relais par voie orale.

**** En cas de faux travail, arrêter la perfusion, reprendre le traitement per os jusqu'à la pose d'une nouvelle perfusion.**

Annexe 9

RÉVISION 1993 DU SYSTÈME DE CLASSIFICATION DE L'INFECTION PAR LE VIH
POUR LES ADULTES ET LES ADOLESCENTS
CDC - ATLANTA

Nombre de lymphocytes CD4	A Asymptomatique Primo-infection Polyadénopathie	B Symptomatique, sans critères A ou B	C SIDA
$\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
200 - 499/ mm^3	A2	B2	C2
$< 200/\text{mm}^3$ critère de SIDA	A3	B3	C3

* Critère non reconnu en France

Nombre de lymphocytes CD4

Le résultat le plus bas, mais pas nécessairement le dernier doit être utilisé pour classer un sujet.

La correspondance entre la valeur absolue et le pourcentage est la suivante :

- $\text{CD4} \geq 500/\text{mm}^3$: $\text{CD4} \geq 29\%$
- CD4 entre 200 et $499/\text{mm}^3$: $\text{CD4} \geq 14-28\%$
- $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$: $\text{CD4} < 14\%$

Catégories cliniques

Catégorie A

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères de la catégorie B ou C :

- Infection VIH asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante généralisée
- Primo-infection symptomatique

Catégorie B

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à une des conditions suivantes :

- elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire ;
- elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée

Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'est pas limitative :

- Angiomatose bacillaire
- Candidose oropharyngée
- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal à un traitement
- Dysplasie du col (modéré ou grave), carcinome in situ
- Syndrome constitutionnel : fièvre (38°5 C) ou diarrhée supérieure à 1 mois
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- Purpura thrombopénique

Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition du SIDA. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé directement dans la catégorie C:

- Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire
- Candidose de l'oesophage
- Cancer du col invasif (*nouvelle pathologie ajoutée en 1993*)
- Coccidiomycose, disséminée ou extrapulmonaire
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Infection à CMV (autre que foie, rate, ou ganglions)
- Rétinite à CMV
- Encéphalopathie due au VIH
- Infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois ou bronchique, pulmonaire, ou oesophagienne
- Histoplasiose disséminée ou extrapulmonaire
- Isosporose intestinale chronique (plus d'un mois)

- Sarcome de Kaposi
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébral primitif
- Infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii*, disséminée ou extrapulmonaire
- Infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quel que soit le site pulmonaire (*nouvelle pathologie ajoutée en 1993*) ou extrapulmonaire
- Infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- Pneumonie à *Pneumocystis carinii*
- Pneumonie bactérienne récurrente (*nouvelle pathologie ajoutée en 1993*)
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Septicémie à *Salmonelle* récurrente
- Toxoplasmose cérébrale
- Syndrome cachectique dû au VIH

Annexe 10

INDEX DE KARNOFSKY

100%	=	Normal, pas de signe de maladie
90%	=	Peut mener une activité normale, symptômes ou signes mineurs de maladie
80%	=	Activité normale avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs de maladie
70%	=	Peut se prendre en charge; incapable de mener une activité normale ou de travailler
60%	=	Peut prendre en charge la plupart de ses besoins
50%	=	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents
40%	=	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
30%	=	Sévèrement handicapé; dépendant
20%	=	Hospitalisation nécessaire, très malade
10%	=	Moribond, processus fatal progressant rapidement

Annexe 11

**LISTE DES CENTRES D'INFORMATION ET DE SOINS
DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE**

I - REGION ILE-DE-FRANCE

- **CISIH DE CLAUDE BERNARD - BICHAT**

Hôpital Bichat Claude Bernard
46, rue Henri Huchard
75018 Paris
Pr. Jean-Pierre Coulaud / Tél. : 40-25-78-07 - Fax : 42-59-53-00

Hôpital Robert Debré
48 bd Serrurier
75019 Paris

- **CISIH DE COCHIN - TARNIER - SAINT VINCENT DE PAUL - BROUSSAIS**

Hôpital Broussais
96, rue Didot
75014 Paris

Groupe hospitalier Tarnier - Cochin - Saint Vincent de Paul
27, rue du Faubourg Saint Jacques
75014 Paris
Pr. Didier Sicard / Tél : 42-34-13-43 - Fax : 42-34-13-40

- **CISIH NECKER- LAENNECADULTES**

Hôpital Laennec
42, rue de Sèvres
75007 Paris

Hôpital Necker
149-161, rue de Sèvres
75015 Paris
Pr. Christine Rouzioux / Tél. : 44-49-49-61 - Fax : 44-49-49-60

- **CISIH DE PARIS SUD**

Hôpital Kremlin Bicêtre
78, avenue du Général Leclerc
94275 Kremlin-Bicêtre Cedex

Hôpital Antoine Bécclère
157, rue de la Porte de Trivaux
92140 Clamart
Pr. Jean Dormont / Tél. : 45-37-44-10 - Fax : 46-31-22-77

Hôpital Henri Mondor
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94140 Créteil Cedex
Pr. Alain Sobel / Tél. : 49-81-24-55 - Fax : 49-81-24-69

- **CISIH DE PITIE SALPETRIERE**

47, boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
Pr. Marc Gentilini / Tél. : 42-16-01-01 - Fax : 44-24-04-50

- **CISIH DE PARIS EST**

Hôpital Saint Antoine
184, rue du Faubourg Saint Antoine
75571 Paris Cedex 12

Hôpital Tenon
4, rue de Chine
75020 Paris

Hôpital Rothschild
33, bd de Picpus
75012 Paris
Pr. Willy Rozenbaum / Tél. : 40-19-30-30 - Fax : 40-19-30-40

- **CISIH DE SAINT LOUIS - LARIBOISIERE**

1, rue Claude Vellefaux
75010 Paris
Pr. Jacques Modal / Tél. : 42-49-90-63 - Fax : 42-49-90-67

- **CISIH 92**

Hôpital Louis Mourier
178, rue de Renouillers
92700 Colombes
Dr. Christophe Michon / Tél. : 47-60-64-88 - Fax : 47-60-64-91

Hôpital Ambroise Paré
9, avenue Charles de Gaulle
92104 Boulogne Billancourt Cedex

Hôpital Raymond Poincaré
104, bd Raymond Poincaré
92380 Garches

- **CISIH 93**

Hôpital Jean Verdier
Avenue du 14 Juillet
93143 Bondy
Dr. Vincent Jeantils / Tél. : 48-02-63-80 - Fax : 48-02-63-61

Hôpital Delafontaine
2, rue du Dr Delafontaine
93205 Saint Denis Cedex
Dr Didier Méchali / Tel. : 42-35-61-40 - Fax : 42-35-62-37

Hôpital Avicenne
125 route de Stalingrad
93009 Bobigny Cedex

II - PROVINCE ET DEPARTEMENTS D'outre MER

- **CISIH AUVERGNE-LOIRE**

CHU de Clermont Ferrand
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôtel Dieu
Bd Léon Malfreyt
63000 Clermont Ferrand
Pr Jean Beytout / Tel. : 73-31-60-02 - Fax : 77-42-78-24

CHU de St Etienne
Hôpital de Bellevue
25 bd Pasteur
45055 Saint Etienne Cedex 2
Pr Frédéric Lucht / Tél. : 77-42-77-22 - Fax : 77-42-78-24

- **CISIH DE BOURGOGNE - FRANCHE COMTE**

Hôpital Saint Jacques
Service Dermatologie 2
2, place Saint Jacques
25030 Besançon Cedex
Pr René Laurent / Tél. : 81-66-80-97 - Fax : 81-21-81-63

C.H.R.U de Dijon
Hôpital d'Enfants
Service des Maladies Infectieuses
10, bd du Maréchal de Lattre de Tassigny
21034 Dijon Cedex
Pr Henri Portier / Tél. : 80-29-33-05 - Fax : 80-29-34-82/36-38

- **CISIH DE BORDEAUX**

Hôpital Saint André
1, rue Jean Burguet
33075 Bordeaux

Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux Cedex
Dr Denis Lacoste / Tél. : 56-79-56-06 - Fax : 56-79-60-87

- **CISIH DE CAEN**

Centre Hospitalier Régional de Caen
Avenue de la Côte Nacre
14033 Caen Cedex
Pr Claude Bazin / Tél. 31-06-47-14 - Fax : 31-06-49-96

- **CISIH DE GRENOBLE**

Hôpital Nord
38700 La Tronche
Dr Pascale Leclercq / Tél. : 76-76-52-92 - Fax : 76-76-55-69

- **CISIH DE LYON**

Hôpital de la Croix Rousse
93, Grande rue de la Croix Rousse
69317 Lyon Cedex 04

Hôpital Edouard Herriot
5, place d'Arsonval
69437 Lyon Cedex 03
Pr J.Louis Touraine / Fax : 72-11-02-71

Hôtel Dieu
1, place de l'Hôpital
69288 Lyon Cedex 02

Centre Hospitalier de Lyon Sud
Service de médecine Pénitentiaire
69310 Pierre Bénite

- **CISIH DE MARSEILLE**

Hôpital Houphouet Boigny
Service des Maladies Infectieuses
416, chemin de la Madrague-ville
13326 Marseille Cedex 15

Hôpital Sainte Marguerite
270, bd Sainte Marguerite
13273 Marseille Cedex
Pr Jean-Albert Gastaut / Tél. : 91-74-49-66 - Fax : 91-74-49-62

Hôpital de la Conception
147, bd Baille
13385 Marseille Cedex 5
Pr Hervé Gallais / Tél. : 97-38-35-31 - Fax : 91-94-22-03

- **CISIHDE NANCY**

Hôpital de Brabois
Tour Drouet
Allée du Morvan
54511 Vandoeuvre Cedex
Pr Philippe Canton / Tél. 83-15-41-22 - Fax : 83-15-35-34

- **CISIH DE NANTES**

Hôtel Dieu
Place Alexis Ricourdeau
BP 1005
44035 Nantes Cedex 01
Pr François Raffi / Tél. : 40-08-33-51 - Fax : 40-08-33-35

- **CISIH DE NICE**

Hôpital de l'Archet
Route de Saint Antoine de Ginestière
BP 79
06202 Nice Cedex 03
Pr Pierre Dcllamonica / Tél. : 92-03-55-15 - Fax : 93-96-54-54

- **CISIH DE MONTPELLIER**

Hôpital Gui de Chauliac
Avenue Bcrtin Sans
34059 Montpellier Cedex
Pr. Jacques Reynes / Tél. : 67-33-77-25 - Fax : 67-33-77-60

- **CISIH DE RENNES**

Hôpital Pontchaillou
2, rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes Cedex
Pr François Cartier / Tél. 99-28-42-87 - Fax : 99-28-41-64

- **CISIH DE ROUEN**

Hôpital Charles Nicolle
1, rue de Germont
76031 Rouen Cedex
Pr Guy Humbert / Tél. 35-08-81-15 - Fax : 35-08-82-75

- **CISIH DE STRASBOURG**

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Antenne d'immuno-onco-hématologie
Clinique médicale A
BP 426
67091 Strasbourg Cedex
Pr Jean-Marie Lang / Tél. / 88-16-13-37 - Fax : 88-11-63-31

- **CISIH DE TOULOUSE**

Hôpital de Rangueil
Unité de Maladies Infectieuses
1 avenue Jean Poulhes
31054 Toulouse Cedex
Pr Patrice Massip / Tél. : 61-32-29.06 - Fax : 61-32-22-92

Hôpital Purpan
Place Baylac
31052 Toulouse Cedex

- **CISIH DE TOURCOING**

Centre Hospitalier Dron
135, rue du Président Coty
59208 Tourcoing Cedex
Pr Yves Mouton / Tél. : 20-69-45-73 - Fax : 20-01-80-08

- **CISIH DE TOURS**

Hôpital Bretonneau
2, boulevard Tonnelé
37044 Tours Cedex
Pr. Alain Goudeau / Tél. : 47-47-30-47 - Fax : 47-47-36-10
Pr Patrick Choutet / Tél. : 47-47-37-14 - Fax : 47-47-37-31

- **CISIH DE GUADELOUPE**

Hôpital les Abymes
BP 465
97159 Pointe à Pitre Cedex
Dr Michel Strobel / Tél. : 19-590-89-15-45 - Fax : 19-590-89-15-02

- **CISIH DE LA MARTINIQUE**

Hôpital Pierre Zobda Quitman

Rue Carlos Finlay

BP 632

97261 Fort de France Cedex

Dr Claudine Neisson-Vernant / Tél. : 19/596-55-23-41 - Fax : 19 - 596-75-50-60

- **CISIH DE GUYANE**

CHG

rue des Flamboyants

BP 6006

97306 Cayenne Cedex

Dr Milko Sobesky / Tél. : 19-594-39-51-77 - Fax : 19-594-39-51-77

- **CIISIH DE LA REUNION**

CHD de Bellepierre

97405 Saint Denis Cedex

Dr Catherine Gaud - 19/ 262-90-50-50 - Fax : 19-262-90-50-51

Annexe 12

ORGANISMES OFFICIELS

Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS)

66, bis avenue Jean-Moulin - 75014 Paris
Tél. (1) 44 12 26 00 - Fax (1) 44 12 26 01

Conseil national du sida (CNS)

7, rue d'Anjou - 75008 Paris
Tél. (1) 40 07 01 06 - Fax (1) 40 07 0112

Fonds d'indemnisation des hémophiles et transfusés

B.P. 115 - 94303 Vincennes Cedex
Tél. (1) 43 98 78 78

**Ministère du Travail et des Affaires Sociales
Direction des Hôpitaux - Mission sida**

1, place Fontenoy - 75350 Paris 07 SP
Tél. (1) 40 56 45 36 - Fax. (1) 40 56 58 30

**Ministère du Travail et des Affaires Sociales
Direction Générale de la Santé -
Division sida**

1, place Fontenoy - 75350 Paris 07 SP
Tél. (1) 40 56 40 00 - Fax. (1) 46 62 44 00

Réseau National de Santé Publique (RNSP)

Hôpital national de Saint-Maurice
14, rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice cedex
Tél. (1) 43 96 65 00 - Fax. (1) 43 % 65 02

Académie de Médecine

16, rue Bonaparte - 75272 Paris cedex 06
Tél. (1) 42 34 57 70 - Fax. (1) 40 46 87 55

Agence Française du Sang

6, rue Alexandre-Cabanel - 75015 Paris
Tél. (1) 44 49 66 00 - Fax. (1) 44 49 66 19

Agence du Médicament

143-145, boulevard Anatole France
93200 Saint-Denis
Tél. (1) 48 13 20 00 - Fax. (1) 48 13 20 03

**Agence Nationale pour le Développement de
l'Evaluation Médicale**

159, rue Nationale - 75640 Paris cedex 13
Tél. (1) 42 16 72 72 - Fax. (1) 42 16 73 73

**Association Française de Normalisation
(AFNOR)**

Tour Europe
92049 Paris La Défense cedex
Tél. (1) 42 91 55 55 - Fax. (1) 42 91 56 56

**Comité Consultatif National d'Ethique pour
les sciences de la vie et de la santé (CCNE)**

71, rue Saint-Dominique - 75007 Paris
Tél. (1) 44 42 48 52 - Fax. (1) 44 42 48 48

**Comité Français d'Education pour la Santé
(CFES)**

2, rue Auguste-Comte - 92170 Vanves
Tél. (1) 46 45 45 00 - Fax. (1) 46 44 06 64

**Commission d'Accès aux Documents
Administratifs (CADA)**

64, rue de Varenne- 75007 Paris
Tél. (1) 42 75 79 99 - Fax. (1) 42 75 80 70

Commission Nationale Consultative des Droits de l'homme

35, rue Saint-Dominique - 75007 Paris
Tél. (1) 42 75 77 06 - Fax. (1) 42 75 77 14

Commission Nationale de l'Informatique (CNIL)

21, rue Saint-Guillaume - 75007 Paris
Tél. (1) 45 44 40 65 - Fax. (1) 45 49 04 55

Conseil Nationale de l'Ordre des Médecins

60, boulevard La Tour Maubourg
75007 Paris
Tél. (1) 47 53 24 00 - Fax. (1) 45 51 75 96

Conseil supérieur de la prévention des risques professionnels

Directions des relations du travail
20 bis, rue d'Estrée - 75700 Paris 07 SP
Tél. (1) 44 38 26 41 - Fax. (1) 44 38 27 11

Direction des Journeaux Officiels

26, rue Desaix - 75015 Paris
Tél. (1) 40 58 76 00 - Fax. (1) 45 79 17 84

La Documentation Française

29 - 31, quai Voltaire
75344 Paris cedex 07
Tél. (1) 40 15 70 00 - Fax. (1) 45 15 72 30

Haut Comité de la Santé Publique (HCSP)

2, rue Auguste Comte - 92170 Vanves
Tél. (1) 46 62 42 80 - Fax. (1) 46 62 42 55

Ministère du Travail et des Affaires Sociales

Centre de Ressources Documentaires

Multimédia

1, place Fontenoy - 75350 Paris 07 SP
Tél. (1) 40 56 48 89 - Fax. (1) 40 56 56 57

Centre européen pour la surveillance épidémiologique du sida

Hôpital National de Saint-Maurice
14, rue du Val-d'Osne
94410 Saint-Maurice
Tél. (1) 40 56 48 89 - Fax. (1) 40 56 56 57

Conseil de l'Europe

55, avenue Kléber - 75016 Paris
Tél. (1) 44 05 33 60 - Fax. (1) 47 27 36 47

Journaux officiels des Communautés européennes

26, rue Desaix - 75015 Paris
Tél. (1) 40 58 77 01 - Fax. (1) 40 58 77 00

**Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
Centre de documentation du Programme mondial de lutte contre le sida**

1211 Genève 27 - Suisse
Tél (19) 41 22 791 45 62 - Fax. (19) 41 22 791 41 87

Programme commun des nations unies sur le VIH/sida (ONUSIDA)

OMS -1211 Genève 27 - Suisse
Tél. (19) 41 22 791 21 11 - Fax. (19) 41 22 791 41 79 / 48 80

RESEAUX DOCUMENTAIRES

**Pôle Régional d'Information et de
Prévention du Sida du Nord Pas-de-
Calais (PRIPS)**

4 - 6, rue Jeanne-Maillotte

Immeuble Périnor - 59110 La Madeleine

Tél. 20 15 49 10 - Fax. 20 55 59 17

**Centre Régional d'Information et de
Prévention du sida d'Ile-de-France
(CRIPS)**

192, rue Lecourbe - 75015 - Paris

Tél. (1) 53 68 88 88 - Fax. (1)53 68 88

89

**Centre Régional d'Information et de
Prévention du Sida des Pays-de-la-
Loire (CRIPS)**

O.R.S. - Hôtel de la Région

44066 - Nantes cedex 02

Tél. 40 41 41 28 - Fax 40 31 36 94

**Centre Régional d'Information et de
Prévention du Sida de Provence-Alpes-
Côte-d'Azur (CRIPS PACA)**

Hôtel Dieu - 6 place Daviel

13224 Marseille cedex 02

Tél. 91 38 16 00 - Fax. 91 38 12 24

Hôpital de l'Archet

B.P. 79

06202 - Nice cedex 03

Tél. 92 03 56 21 - Fax. 92 03 56 57

**Centre Régional d'Information et de
Prévention du sida en Aquitaine
(CRIPSA)**

Université de Bordeaux II

3 ter, place de la Victoire

33076 Bordeaux cedex

**Centre d'Accueil pour la documentation,
l'information et la formation sur le sida
(CADIS)**

3 et 5, place Louis Aragon

63000 - Clermont-Ferrand

Tél. 73 34 12 12 - Fax. 73 29 10 46

**Le réseau des Comités régionaux et
départementaux d'éducation pour la santé
(CRES et CDES) : *Coordonnées***

*disponibles auprès des Directions
régionales ou départementales des*

*affaires sanitaires et sociales (DRASS ou
DDASS).*

Annexe 13

AUTRES ADRESSES UTILES

(Arcat Sida et Ensemble Contre le Sida)

AACS Association des artistes contre le sida (Collecte de fonds pour la recherche et les associations) 5, rue du Bois-de- Boulogne 75116 Paris Tél: (1) 45 01 22 23	Adis 85 Action départementale d'information sur le sida et de solidarité 278 bis, rue Roger- Salengro 85000 La Roche-sur- Yon Tél : 51 46 20 62 Fax : 51 44 94 67	volontaires, groupes de parole, loisirs) 23, rue du Château- Landon 75010 Paris Tél : (1) 53 26 26 26 Fax : (1) 53 26 27 00 3615 AIDES
Acctes Association de coopération et de coordination de travaux d'études sur le sida 21, rue de Dantzig 75015 Paris	ADT Association de défense des transfusés (Soutien juridique pour indemnisation) 11, rue Bailly 75003 Paris Tél: (1) 40 27 84 44 Fax : (1) 40 27 86 11	Aides régions De nombreuses sections locales d'Aides existent en province et dans les territoires d'outre-mer. Se renseigner auprès de Aides Fédération ou sur Minitel.
ACJW 92 Association du centre Jean-Wier (Malades mentaux séropositifs, appartements thérapeutiques) 30, rue Anatole-France 92800 Puteaux Tél : (1) 47 76 43 76	Aeri Association de défense des transfusés (Soutien juridique pour indemnisation) 180 bis, avenue Jean- Jaurès 75019 Paris Tél: (1) 42 41 43 43 Fax : (1) 42 41 30 01	Ailes Caraïbes (Lutte contre le sida dans les DOM/TOM) c/o CGL 3, rue Keller 75011 Paris
Act Up-Paris (Actions politiques, revendication, défense des droits des malades) BP 287 75525 Paris cedex 11 Tél : (1) 49 29 44 75 Fax : (1) 48 06 16 74 3615 ACTUP	AFCCC Association française des centres de consultation conjugale Galeries des Damoiselles 44, rue Danton 94270 Le Kremlin- Bicêtre Tél: (1) 46 70 88 44	AJCS Association des jeunes contre le sida 6, rue Dante 75005 Paris Tél: (1) 44 78 00 80 Fax : (1) 48 04 95 20
Actions traitements (Groupes de suivi médical pour malades et médecins) 190, boulevard de Charonne 75020 Paris Tél : (1) 43 67 65 00 Fax : (1) 43 67 37 00 3615 HIVINFO	Aides Fédération nationale (Accueil, accompagnement, formation de	Allo-social (Permanence téléphonique de la ville de Paris) Tél : (1) 40 27 98 00
		ALS Association de lutte contre le sida (+Appartements relais sociaux) 16, rue Pizay BP 1208 69209 Lyon cedex 1 Tél : 78 27 80 80 Fax : 78 39 15 61

. antenne de Villefranche
24, impasse de la Gerbe
BP 241
69658 Villefranche
Cedex
Tél : 74 65 92 54

Altair
(Accueil et hébergement
d'ex-prostitués)
APRPS
32, rue Salvador-
Allende
92000 Nanterre
Tél : (1) 47 24 46 46
Fax : (1) 47 29 06 62

Amitié-sida
214, boulevard Robert-
Schuman
44300 Nantes
Tél : 40 94 33 33
Fax : 51 83 36 18

Anit
Association nationale
des intervenants en
toxicomanie
8, rue de l'Haye
69230 Saint Génis/Laval
Tél : 78 56 46 00
Fax : 72 39 97 58

AP sida
Assistance publique sida
(Permanence
téléphonique hospitalière
pour tous)
Tél : (1) 45 82 93 93
Minitel : 3614 APP

Arapej-Ile-de-France
Association réflexion
action prison justice
(+Hébergement)
Tél : (1) 45 49 19 49
Fax : (1) 42 84 21 71

Arcat Point S
Service d'accueil de
l'association Arcat-sida
ouvert à toute personne
affectée par le VIH du
lundi au vendredi de 9h
à 18h (sur rendez-vous
uniquement)
13, boulevard de
Rochechouart

75009 Paris
Tél : (1) 49 70 85 91
Fax : (1) 42 85 23 20

Arcat-sida
Association de
recherche, de
communication et
d'action pour le
traitement du sida
13, boulevard de
Rochechouart
75009 Paris
Tél : (1) 49 70 85 90
Fax : (1) 49 70 85 99
Minitel :3615
ARCATSIDA

Ardivi
Association pour la
recherche sur les déficits
immunitaires viro-
induits (Médecins
chercheurs hospitaliers
ou universitaires)
70, boulevard du Port-
Royal
75005 Paris
Tél : (1) 42 17 74 42
Fax : (1) 42 17 74 41

Aris
Accueil, rencontres,
information, services
(Homosexuels)
16, rue Saint-Polycarpe
BP 1125
69203 Lyon cedex 01
Tél : 78 27 10 10

Armée du Salut
. Centre d'accueil
d'urgence
"La Passerelle"
12, rue Cantagrel
75013 Paris
Tél : (1) 45 83 54 40
Fax : (1) 45 85 26 91
. Centre Espoir
39, rue du Chevaleret
75013 Paris
Tél : (1) 45 83 54 40
Fax : (1) 45 85 26 91
. Cité du refuge
(Hébergement)
12, rue Cantagrel
75013 Paris
Tél : (1) 45 83 54 40

Fax : (1) 45 85 26 91

Arsida
Association pour la
recherche contre le sida
(Soutien de projets de
recherche)
Hôpital Tenon
Service pneumologie
4, rue de la Chine
75020 Paris
Tél : (1) 40 30 65 91

ARTS
Association de recherche
pour le traitement des
séropositifs
(Professionnels)
Hôpital Laënnec
42, rue de Sèvres
75007 Paris
Tél : (1) 42 22 69 82
Fax : (1) 42 22 03 84

Asepsi
Association pour la
promotion des structures
intermédiaires
9-11, rue du Soleillet
75020 Paris
Tél : (1) 43 66 24 23
Fax : (1) 43 49 06 20

ASP
Association pour le
développement des soins
palliatifs
44, rue Blanche
75009 Paris
Tél : (1) 45 26 58 58
Fax : (1) 45 26 23 50

Association Bernard
Dutant
(Ressourcement,
groupes de parole)
26, rue du Bouloi
75001 Paris
Tél : (1) 42 36 20 78
Fax : (1) 42 36 48 18

Association des
médecins gais
(Conseils, documents de
prévention)
BP 433
75527 Paris Cedex 11
Tél : (1) 48 05 81 71

Association des
polytransfusés
8, boulevard Davout
75020 Paris
(1) 43 56 82 66

Association Didier-Seux
Santé mentale et sida
(Groupe de travail,
bulletin pour
professionnels)
6, rue de l'Abbé-
Grégoire
75006 Paris
Tél : (1) 45 49 26 78
Fax : (1) 45 48 07 77

Association française
des hémophiles
6, rue Alexandre-
Cabanel
75739 Paris cedex 15
Tél : (1) 45 67 77 67
Fax : (1) 45 67 85 44

Association Marc
Devillaine
(Sensibilisation en
milieu de travail)
c/o Madame N'Guyen
CPA 127, rue Amelot
75011 Paris

Association
méditerranéenne de lutte
contre le sida
61, rue Château-Payan
13005 Marseille 05
Tél : 91 48 90 49
Fax : 91 92 63 48

ASUD
Auto-support des
usagers de drogues
23, rue de Château-
Landon
75010 Paris
Tél : (1) 53 26 26 53

Aurore
(Centres d'hébergement
et de réadaptation
sociale)
35, rue des Cévennes
75015 Paris
Tél : (1) 45 58 50 97
Fax : (1) 45 57 28 70

Centre Didro
. (Librairie conseil
spécialisée sur la
toxicomanie)
149, rue Raymond-
Losserland
75014 Paris
Tél : (1) 45 42 75 00
Fax : (1) 45 43 73 91
. (Rencontres, débats,
action en entreprise,
accueil, suivi
thérapeutique, réseau
familles d'accueil, post-
cure urbaine pour
usagers de drogue)
9, rue Pauly
75014 Paris
Tél : (1) 45 42 75 00
Fax : (1) 45 43 73 91

Centre gai et lesbien
3, rue Keller
75011 Paris
Tél : (1) 43 57 21 47

Centre Horizons
(Accueil de jour couples
ou mères toxicomanes
et leurs enfants)
200, rue du Faubourg-
Saint-Denis
75010 Paris
Tél : (1) 42 09 84 84
Fax : (1) 42 09 39 14

Centre Marmottan
(Entretiens, réinsertion
sociale, suivi des
toxicomanes)
19, rue Armaillé
75017 Paris
Tél : (1) 45 74 00 04
Fax : (1) 45 74 40 56

Centre médical
Marmottan
(Consultation de
médecine générale
anonyme et gratuite)
5 bis, rue des
Colonnels-Renard
75017 Paris
Tél : (1) 45 74 71 99

Centre Saint-Germain
Pierre Nicole

. (Prise en charge,
hébergement
thérapeutique de post-
cure y compris mères
séropositives avec
enfants de moins d'un
an)
(Croix Rouge Française)
27, rue Pierre-Nicole
75005 Paris
Tél : (1) 44 32 07 60
Fax : (1) 43 54 68 67
. (Consultations pour
usagers de drogues et
entourage, appartements
thérapeutiques)
(Croix Rouge Française)
69, boulevard Blanqui
75013 Paris
Tél : (1) 45 89 33 33
Fax : (1) 45 89 30 57

Cerpe
Centre d'études et de
recherche pour la petite
enfance
122 bis, rue André-
Karman
93300 Aubervilliers
Tél : (1) 48 33 83 90
Fax : (1) 48 34 95 12

Chrétiens & sida
(Groupe de réflexion)
30, rue Boucroy
75018 Paris
Tél : (1) 47 53 84 05
Fax : (1) 45 51 40 31

Cité Saint-Martin
(Hébergement en hôtel
social, service
d'urgences sociales
24h/24)
Le Village
220, rue Saint Martin
75004 Paris
Tél : (1) 44 61 89 89
Fax : (1) 42 74 41 42

Civis
Centre
interprofessionnel pour
l'information sur
l'infection à VIH et le
sida
13, boulevard de
Rochechouart

75009 Paris
Tél : (1) 49 70 85 90
Fax : (1) 49 70 85 99

Comede
(Accueil médical pour
réfugiés politiques et
demandeurs d'asile)
78, rue du Général-
Leclerc
94270 Le Kremlin
Bicêtre
Tél : (1) 45 21 38 40
Fax : (1) 45 21 38 41

Comment dire
(Agence conseil en
communication et en
formation santé
publique)
11, rue Delambre
75014 Paris
Tél : (1) 45 38 74 84
Fax : (1) 45 38 74 85

Créteil Solidarité
Centre de consultations
médicales et sociales
Place Henry-Dunant
94000 Créteil
Tél : (1) 48 99 62 14
Fax : (1) 49 81 90 05

Crips
MRPS
13, rue Faidherbe
59800 Lille
Tél : 20 15 49 49

Crips-Ile de France
Centre régional
d'information et de
prévention du sida
(documentation)
192, rue Lecourbe
75015 Paris
Tél : (1) 53 68 88 88
Fax : (1) 53 68 88 89
3614 CRIPS

Crips-Pays de la Loire
ORS Pays de la Loire
Hôtel de la Région
1, rue de la Loire
44066 Nantes Cedex 02
Tél : 40 41 41 28
Fax : 40 41 36 95

Crips-Provence Alpes
Côte d'Azur
. Antenne Marseille
Centre régional
d'information et de
prévention du sida
(documentation)
Hôtel Dieu
Place Daviel
13224 Marseille cedex 2
Tél : 91 38 16 00
Fax : 91 38 12 24
. Antenne Nice
Centre régional
d'information et de
prévention du sida
(documentation)
Hôpital de l'Archet
Route de Saint-Antoine
de Ginestère
BP 79
06202 Nice Cedex 3
Tél : 92 03 56 21
Fax : 92 03 56 27

Dessine-moi un mouton
(Aide et accompagne-
ment des enfants et
parents séropositifs)
35, rue de la Lune
75002 Paris
Tél : (1) 40 28 01 01
Fax : (1) 40 28 01 10

Diagonale 91
(aide au logement,
appartements relais)
21, rue Hoche
91260 Juvisy sur Orge
Tél : (1) 69 24 85 60
Fax : (1) 69 24 53 24

Drogues infos service
(Permanence
téléphonique destinée
aux usagers de drogue et
à leur famille)

ECS
Ensemble contre le sida
(Collecte de fonds pour
la recherche et les
associations)
228, rue du Faubourg-
Saint-Martin
75010 Paris
Tél : (1) 53 26 45 55
Fax : (1) 46 07 82 82

EMIPS
Equipe mobile
d'information et de
prévention du sida
3, rue de Ridder
75014 Paris
Tél : (1) 45 43 36 33
Fax : (1) 45 42 63 08

Enfance et familles
d'adoption
3, rue Gérando
75009 Paris
Tél : (1) 45 26 90 73
Fax : (1) 48 74 02 52

Espas
(Suivi psychologique
professionnel,
orientation, permanence
téléphonique)
36, rue de Turbigo
75003 Paris
Tél : (1) 42 26 73 01
Fax : (1) 42 72 64 92

Faacts
Free Aids Advice
Counselling Treatment
Support for english
speaking people of all
nationalities with or
affected by HIV/Aids
(Groupes de paroles
pour séropositifs,
malades et proches)
190, boulevard de
Charonne
75020 Paris
Tél : (1) 44 93 16 32
Fax : (1) 44 93 16 60

FAS
Centre d'hébergement
pour femmes
8, rue Romain-Roland
30100 Alès
Tél : 66 86 01 43
Fax : 66 78 87 47

Fédération nationale des
établissements
d'hospitalisation à
domicile
Regroupe la plupart des
associations d'HAD,
ainsi que les services

d'HAD gérés par les établissements publics.
BP 136
40103 Dax Cedex
Tél : 58 74 35 32
Fax : 58 90 82 69

Fers
Fédération européenne de recherche sur le sida et les infections rétrovirales humaines
1, rue Miollis
75732 Paris Cedex 15
Tél : (1) 45 68 45 20
Fax : (1) 42 73 37 45

First
Formations interventions recherches sur le sida et les toxicomanies (Professionnels)
14, passage Dubail
75010 Paris
Tél : (1) 40 38 23 00
Fax : (1) 46 65 22 46

Fnars
Fédération nationale des associations d'accueil et de réadaptation sociale
76, rue du Faubourg-Saint-Denis
75010 Paris
Tél : (1) 42 47 05 93
Fax : (1) 47 70 27 02

Fondation de France
40, avenue Hoche
75008 Paris
Tél : (1) 44 21 31 00

Fondation Marie-José-Cherrioux
Protection sociale de Vaugirard
91, rue Falguière
75015 Paris
Tél : (1) 44 10 81 20

Fondation mondiale recherche et prévention sida
(Collecte de fonds pour la recherche et le soutien social)
1, rue Miollis
75732 Paris Cedex 15

Tél : (1) 45 68 38 41
Fax : (1) 42 73 37 45

France Transplant
(Don d'organes et de tissus humains)
2, place du Docteur-Alfred-Fournier
75010 Paris Cedex
Tél : (1) 42 03 40 83

Gérard-présence à domicile
(Auxiliaires de vie à domicile pour les malades)
15, rue de Bruxelles
75009 Paris
Tél : (1) 53 20 19 20
Fax : (1) 53 20 19 29

Geres
Groupe d'étude sur le risque d'exposition au sang (Professionnels de santé)
Faculté de médecine Xavier Bichat
16, rue Henri-Huchard
BP 416
75870 Paris Cedex 18
Tél : (1) 44 85 61 83
Fax : (1) 40 25 88 40

HAD Assistance publique de Paris
47, boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
Tél : (1) 42 16 08 50

HIV 91
(Association départementale pour la prévention et la lutte contre le sida)
509, patio des Terrasses
91000 Evry
Tél : (1) 60 77 80 96
Fax : (1) 60 77 39 88

Info-soins
(Prise en charge globale, soutien)
13, rue de l'Abbé-Rousseaux
78000 Versailles
Tél : (1) 39 50 05 95

Info-travailleurs sociaux
(Permanence téléphonique du service social de la CRAM-Ile-de-France sur l'accès aux soins et la protection sociale)

Institut Alfred-Fournier
(Lutte contre les maladies sexuellement transmissibles)
25, boulevard Saint-Jacques
75014 Paris
Tél : (1) 40 78 26 00
Fax : (1) 45 89 74 05

Institut de l'enfance et de la famille
IDEF
(Médiathèque)
3, rue Coq-Héron
BP 2142
75001 Paris
Tél : (1) 40 39 90 03
Fax : (1) 40 26 59 53

Inter-med assistance
(Permanence mobile pour séropositifs et usagers de drogue.
Secteur Argenteuil, Bezons, Hauts-de-Seine)
BP 281
75010 Paris Cedex
Tél: (1) 42 39 28 88
Fax : (1) 42 45 16 04

Ircas
Institut de recherche et de communication pour l'action sociale
72, rue Louis-Blanc
75010 Paris
Tél : (1) 40 05 19 55
Fax : (1) 40 05 19 50

Jâ Fédération et Jâ Ile-de-France
(Hébergement social de malades)
229, rue Diderot
94300 Vincennes
Tél : (1) 43 74 77 68
Fax : (1) 43 74 60 78

- Jalmarv
Jusqu'à la mort,
accompagner la vie
(Accompagnement des
malades, de leur famille,
des soignants)
36, rue de Prony
75017 Paris
Tél : (1) 47 63 81 20
Fax : (1) 42 67 97 85
- La Boutique
Association Charonne
(Centre d'accueil
sanitaire, échange de
seringues, préservatifs)
84, rue Philippe-de-
Girard
75018 Paris
Tél : (1) 46 07 94 84
Fax : (1) 46 07 73 36
- La Plage
(Animations, ateliers
créatifs, ciné-club,
expositions)
Hôpital Bichat Claude
Bernard
Service du Pr Coulaud
46, rue Henri-Huchard
75018 Paris
Tél : (1) 40 25 84 34
Fax : (1) 42 29 53 00
- Le combat de l'espoir
21, allée de Barbeau
77590 Bois-le-Roi
Tél : (1) 60 69 13 16
- Le Kiosque
(Boutique de prévention)
6, rue Dante
75005 Paris
Tél : (1) 44 78 00 00
Fax : (1) 48 04 95 20
- Le Kiosque Infos sida
toxicomanie
(Boutique de prévention,
accueil)
36, rue Geoffroy-
l'Asnier
75004 Paris
Tél : (1) 44 78 00 00
Fax : (1) 48 04 95 20
- Le Patchwork des noms
(Entourage de malades
décédés)
7, rue de Tolbiac
75013 Paris
Tél : (1) 53 79 20 58
Fax : (1) 45 83 35 77
- Le Trait d'union
(Accueil et soins des
usagers de drogue)
154, rue du Vieux-Pont-
de-Sèvres
92100 Boulogne
Tél : (1) 41 41 98 01
Fax : (1) 41 41 98 05
- Les amis du bus des
femmes
(Prostituées)
44, rue René-Boulangier
75010 Paris
Tél : (1) 42 00 78 02
Fax : (1) 42 01 24 42
- Lesbian and gay pride
27, rue du Faubourg
Montmartre
75009 Paris
Tél : (1) 47 70 01 50
Fax : (1) 45 23 10 66
- Limiter la casse
(Collectif interassociatif,
sensibilisation à la
prévention du sida chez
les usagers de drogue)
c/o AIDES
247, rue de Belleville
75019 Paris
Tél : (1) 44 52 02 60
Fax : (1) 42 57 04 83
- Loginter 95
(logement)
13, rue Haut-de-
Marcouville
95300 Pontoise
Tél : (1) 30 31 21 07
(1) 30 38 62 22
- Maavar
Association juive de
transition et de
réinsertion sociale
(Accueil, hébergement,
restaurant social et
cafétaria gratuits, aide
sociale de séropositifs)
- 202, boulevard Voltaire
75011 Paris
Tél : (1) 43 48 63 57
Fax : (1) 43 48 51 81
- Maavar CIS
Centre d'information
spécialisé drogue-sida
4, rue Neuve-des-
Boulets
75011 Paris
Tél : (1) 43 48 63 66
- Maison Cottolengo
Accueil, hébergement
81170 Cordes
Tél : 63 53 74 19
Fax : 63 56 16 71
- Médecins du monde
. (Siège social)
62, rue Marcadet
75018 Paris
Tél : (1) 44 92 15 15
Fax : (1) 44 92 99 99
. Mission France
Dépistage anonyme et
gratuit: mardi et jeudi de
16h à 20h.
Accueil médical, soins,
échange de seringues :
lundi au vendredi de 9h
à 13h et de 14h à 18h.
62 bis, avenue
Parmentier
75011 Paris
Tél : (1) 43 14 81 61
Fax : (1) 43 14 81 62
- Médecins sans frontières
. (Siège social)
8, rue Saint-Sabin
75011 Paris
Tél : (1) 40 21 29 29
Fax : (1) 48 06 68 68
. Centre d'accueil
médical
10-12, rue Brises-
Echallas
93000 Saint Denis
Tél : (1) 48 09 41 29
. Cabinet de médecine
générale
54, rue Leibnitz
75018 Paris
Tél : (1) 42 28 54 54
Fax : (1) 42 28 04 92

Médiathèque de la Cité
des Sciences et de
l'Industrie (La Villette)
Service Médecine Santé
30, avenue Corentin-
Cariou
75930 Paris Cedex 19
Tél : (1) 40 05 70 00
Fax : (1) 40 05 84 00

Mijaos
Service d'accueil des
associations Aurore et
Arcat-sida (Orientation,
accompagnement de
personnes séropositives
en situation de précarité)
127, rue Blomet
75015 Paris
Tél : (1) 48 28 03 03
Fax : (1) 48 28 53 13

Opals international
(siège fédération)
Organisation pan-
africaine de lutte contre
le sida
(Scientifiques et
médecins)
15-21, rue de l'Ecole-
de-Médecine
75006 Paris
Tél : (1) 43 26 30 86
Fax : (1) 43 25 66 16

Parsifal
(Groupe de parole, stage
de redynamisation)
11, rue de Picardie
75003 Paris
Tél : (1) 42 77 39 25
Fax : (1) 42 77 39 26

Pistes
Promotion de
l'information
scientifique,
thérapeutique et
épidémiologique sur le
sida
192, rue Lecourbe
75015 Paris
Tél : (1) 53 68 88 85
Fax : (1) 45 31 82 32

Point-Ecoute-Sida
Service social
Cramif'95

(Permanence
téléphonique)
Tél : (1) 34 20 01 63

Positifs
Les séropositifs au
service des séropositifs
(Groupe de parole,
prévention en milieux
scolaire et professionnel)
BP 230
75865 Paris Cedex 18
Tél : (1) 48 34 27 45
Fax : (16) 81 86 94 95

ReMeDe
Relais médical aux
délaiés
33, rue de la Folie-
Régnauld
75011 Paris
Tél : (1) 45 55 06 99

(Réso)
Accès aux soins pour les
plus démunis
Tél : 05 23 26 00
Numéro Vert

Safe
(Accueil, information et
suivi des femmes
séropositives enceintes,
de leurs enfants et des
pères)
Maternité de Port-Royal
Baudelocque
123, boulevard de Port-
Royal
75014 Paris
Tél : (1) 42 34 12 34
Fax : (1) 42 34 12 00

Sarah (CASP-RP)
(hébergement)
20, rue de Santerre
75012 Paris
Tél : (1) 43 43 11 50

Service insertion jeunes
(Accueil, orientation,
hébergement)
ANRS
39, rue du Faubourg-
Poissonnière
75009 Paris
Tél : (1) 48 24 04 14
Fax : (1) 44 83 03 31

Sida Info droit
(Ligne téléphonique
juridique
de Sida info service)
190, boulevard de
Charonne
75020 Paris
Tél : 36 63 66 36

Sida Info service (SIS)
(Service téléphonique
autour d'un numéro vert
régionalisé axé sur
l'information et le
soutien 24h/24)
190, boulevard de
Charonne
75020 Paris
Tél : (1) 44 93 16 16 ou
05 36 66 36
Fax : (1) 44 93 16 00

Sida solidarité spectacle
(Professionnels du
spectacle)
23, rue de Château-
Landon
75010 Paris
Tél : (1) 53 26 26 28
Fax : (1) 53 26 27 00

Sidalerte internationale
(Afrique)
7, rue du Lac
69003 Lyon
Tél : 78 60 65 65
Fax : 78 60 67 67

Sol-En-Si
Solidarité, enfants, sida
(Aide aux familles
touchées par le sida:
halte-garderie, soutien à
domicile, recherche
d'emploi et de logement)
35, rue Duris
75020 Paris
Tél : (1) 43 49 63 63
Fax : (1) 43 49 01 07

Solidarité plus
(Séropositifs et
entourage)
BP25
75521 Paris Cedex 11
Tél : (1) 49 29 95 38

Solidarité sida Saint-
Eustache
(Accueil chrétien, galerie
d'art)
Forum Saint Eustache
1, rue Montmartre
75001 Paris
Tél : (1) 42 33 39 77
Fax : (1) 42 33 77 87

Solidarité Soignants
Sida
Service de Pr Coulaud
Hôpital Bichat Claude
Bernard
46, rue Henri-Huchard
75877 Paris Cedex 18
Tél: (1) 45 82 93 93

SOS Aparts
15, rue de Bruxelles
75009 Paris
Tél : (1) 53 20 19 19
Fax : (1) 53 20 19 29
. 225, avenue du Prado
13008 Marseille
Tél : 91 79 51 67
Fax : 91 79 82 66

Tibériade
(Accueil chrétien des
séropositifs et de leur
entourage)
19, rue de Varenne
75007 Paris
Tél : (1) 40 49 07 64

Tours Elisa 2000
Prévention du sida par le
dialogue
et la communication
22 bis, avenue de
Grammont
37000 Tours
Tél : 47 20 08 99
Fax : 47 61 51 06

Uniopss
Union nationale
interfédérale des oeuvres
et organismes privés
sanitaires et sociaux
133, rue Saint Maur
75541 Paris Cedex 11
TA : (1) 53 36 35 00
Fax : (1) 47 00 84 83

Uraca

Unité de réflexion
et d'action des
communautés africaines
28, rue de Chartres
75018 Paris
Tél : (1) 42 52 50 13
Fax : (1) 44 92 95 35

VLS
Vaincre le sida
41, rue de Volta
75003 Paris
Tél : (1) 44 78 75 50
Fax : (1) 42 77 66 37

Annexe 14

ORGANISMES DE FORMATION INTERVENANT DANS LE DOMAINE DU SIDA

*Cette liste non exhaustive peut être complétée en prenant contact avec les services déconcentrés
(directions régionales et départementales des affaires sanitaires et sociales - DDASS DRASS)*

Sida Info Service
190 Boulevard de Charonne
75020 Paris
Tél : 44 93 16 16
Fax : 44 93 16 00

Aides Formation
23, rue du Château Landon
75010 Paris
Tél : 53 26 27 28
Fax : 53 26 27 29

CRIPS (Centre Régional d'Information et
de Prévention du Sida)
192 rue Lecourbe
75015 Paris
Tél : 53 68 88 88
Fax : 53 68 88 89

Arcat Sida
13, Boulevard Rochechouart
75009 Paris
Tél : 49 70 85 90

Comment Dire-Innovations Sociales
11, rue Delambre
75014 Paris
Tél : 45 38 74 84
Fax : 45 38 74 85

Fédération Nationale d'Accueil et de
Réadaptation Sociale (FNARS)
76, Boulevard Saint Denis
75010 Paris
Tél 45 23 39 09
Fax : 47 70 27 20

Association Confédérale pour la Formation
Médicale (ACFM)
60 Boulevard Latour Maubourg
75007 Paris
Tél : 47 05 63 05
Fax : 44 18 02 10

Fonds d'Assurance Formation de la
Profession Médicale (FAF)
14, rue Fontaine
75009 Paris
tél : 49 70 85 40
Fax 49 70 85 41

Société de Formation Thérapeutique du
Généraliste (SFTG)
1 rue de la Butte aux Cailles
75013 Paris
Tél : 45 81 09 63

Ecole des Parents et des Educateurs -Ile
de France
5, Impasse Bon Secours
75011 Paris
Tél : 44 93 44 88
Fax : 44 93 44 89

Migrations Santé
23, rue du Louvre
75001 Paris
Tél : 42 33 24 74
Fax : 42 33 29 73

MFPF
10 rue Vivienne
75002 Paris
Tél : 42 60 93 20
Fax : 49 27 97 10

Ecole des Cadres de la Croix Rouge
1 Place Henry Dunant
75008 Paris
tél : 40 70 10 10

Médecins du Monde
62 rue Marcadet
75018 Paris
Tél : 44 92 15 15
Fax: 44 92 99 99

MG FORM
236 Boulevard Raspail
75014 Paris
Tél : 42 79 96 12
Fax 42 79 96 25

UTIP
28 rue St Dominique
75007 Paris
Tél : 45 55 26 76
Fax: 45 55 26 95

Formavenir Performance
10 rue des Petites Ecuries
75010 Paris
Tél : 47 70 58 03
Fax : 48 24 15 84

UNAFORMEC
83, Boulevard Voltaire
75011 Paris
Tél : 47 00 90 86
Fax : 47 00 92 04

Réseau Santé Vieux Port
95, rue de la leubien
13005 Marseille
Tél 91 92 7484
Fax 91 92 69 70

Aides Formation - pôle Méditerranée
1 rue Gilbert Dru
13002 Marseille
Tél : 91 14 05 20
Fax : 91 14 05 16

AMPT
19 rue de la République
13002 Marseille
Tél : 91 56 08 40

CISIH Marseille
Hôtel Dieu
Place Daviel
13002 Marseille
Tél : 91 96 47 04
Fax : 91 96 49 05

Collège des hautes études en médecine
générale
BP 83
29250 St-Pol de Léon
Tél : 98 69 13 56

FMC Midi-Pyrénées
25 rue Roquelaine
31000 Toulouse
Tél : 6163 9414

Graphiti
4 rue Amaud Baric
31300 Toulouse
Tél : 61 59 26 27
Fax : 62 21 54 17

Aides Formation - pôle Sud-Pyrénées
36 avenue de Lombez
31300 Toulouse
Tél : 61 42 29 09
Fax : 61 42 57 77

Association pour la formation des
infirmières
24 rue Descartes
33000 Bordeaux
Tél : 56 98 29 47
Fax: 56 96 03 85

ADESSI
23 avenue Albert 1er de Belgique
38000 Grenoble
Tél : 76 87 06 09
Fax : 76 47 78 29

Aides Formation - pôle Grand-Ouest
2 rue La Bruyère
49100 Angers
Tél : 41 36 12 77
Fax: 41 73 95 67

FMC Université
Faculté de médecine
BP 184
54505 Vandoeuvre les Nancy
Tél : 83 59 25 42
Fax : 83 59 25 75

Aides Formation - pôle Grand Nord
16 résidence Breteuil
Parc St-Maur
59800 Lille
Tél : 20 12 19 13
Fax : 20 12 19 10

CADIS
3 Place Louis Aragon
63000 Clermont-Ferrand
tél : 73 34 12 12
Fax : 73 29 10 46

Aides Formation - pôle Est
47 rue de la Course
67000 Strasbourg
Tél : 88 52 08 52
Fax : 88 75 15 91

Aides Formation - pôle Rhône-Alpes-
Auvergne
14 cours Lafayette
69003 Lyon
Tél : 78 62 69 39
Fax: 78 60 03 52

ALS Formation
16 rue Pizay
69001 Lyon
Tél : 78 27 80 80
Fax: 78 39 15 61

Centre de Perfectionnement des Acteurs
du Développement Economique et Social
(CPADES)
BP5
76 380 Canteleu - Rouen
Tél : 35 36 00 39
Fax: 35 36 16 95

Association pour la formation des
médecins libéraux de Haute-Normandie
(AFML)
1 rue de l'Hôpital
76000 Rouen
Tél : 35 70 58 58
Fax : 35 70 95 62

Université de Rouen
Service commun de Formation continue
rue Lavoisier
76821 Mont St Aignan Cedex
Tél : 35 14 60 76
Fax : 35 14 60 72

ADIS 85
Boulevard Branly
Cité des Forges
85000 La Roche sur Yon

Premis
14, villa Mesnil
92320 Chatillon
Tél : 47 46 97 00

Institut de Formation en Santé et Action
Sociale (IFSAS)
61 rue Hoche
94200 Ivry sur Seine
Tél : 46 82 04 10
Fax : 45 21 09 88

Créteil Solidarité
Place Henri Dunant
94000 Créteil
Tél : 48 99 62 14
Fax : 49 81 90 05

AFORM
Résidence du Baroichois
rue du Mât du Pavillon
97400 St-Denis
Tél : 19 - 262 21 18 70
Fax : 19 - 262 41 46 05

Annexe 15

PARTICIPANTS AUX ATELIERS THEMATIQUES

1- Atelier "Prise en charge précoce et continuité des soins"

Sous la direction du Pr. Claude BAZIN - CHRU de Caen

- Dr. Françoise BELINGARD-DEYBACH DGS - Division Sida
- Dr. Jean Baptiste BRUNET Centre Européen de surveillance du SIDA
- Pr. Jean DORMONT Hôpital Antoine Bèlère
- Dr. Myriam KIRSTETTER AIDES
- M. Didier LESTRADE ACTS UP
- Pr. Alain SOBEL Conseil National du SIDA

2 - Atelier "Nutrition"

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

- Pr. Jacques COSNES Hôpital Rothschild
- Mme Maryse KARRER AIDES
- Dr. Jean-Claude MELCHIOR Hôpital Bichat-Claude-Bernard
- Mme Dominique PICOULEAU Hôpital Bichat-Claude-Bernard

3 - Atelier "Soins en phase avancée"

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

- Dr Jean-Marie GOMAS Sainte Perrine-Rossini-Chardon Lagache
- Dr Jean-Michel LASSAUNIERE Hôtel Dieu
- Pr Catherine LEPORT Hôpital Bichat-Claude-Bernard
- Mme France LERT Inserm U88 - Hôpital de St Maurice
- Dr Michèle SALAMAGNE Hôpital Paul Brousse

4 - "Bilan initial et suivi biologique"

- Pr. Jean-François DELFRAISSY Hôpital Bicêtre
et le groupe d'experts

5 - "Vaccinations chez l'adulte"

- Pr. J.L VILDE Hôpital Bichat-Claude Bernard
et le groupe d'experts

6 - Atelier "Rôles CISIH"

Sous la direction du Pr Pierre DELLAMONICA - CISIH de Nice

- | | |
|--------------------------|---------------------------------------|
| - Dr François BOURDILLON | Direction des Hôpitaux - Mission Sida |
| - Dr Christian PRADIER | CISIH de Nice |

7 - Atelier "Prise en charge des personnes atteintes en situation de grande précarité sociale"

Sous la direction du Pr. Alain SOBEL - Hôpital Henri-Mondor - Président du Conseil National du Sida

- | | |
|---------------------------|--|
| - Dr. François BOURDILLON | Mission Sida - Direction des Hôpitaux |
| - M. Jean-Marie FAUCHER | ARCAT SIDA |
| - Dr. Jacques LEBAS | Hôpital Saint-Antoine |
| - M. Didier LESTRADE | ACT UP |
| - Mme Danièle LOCHAK | C.N.S |
| - Dr Marijo TABOADA | Division Sida - Direction Générale de la Santé |

8 - Atelier "Prise en charge des Toxicomanes"

Sous la direction du Dr F. BOURDILLON - Direction des Hôpitaux - Mission Sida

- | | |
|-----------------------------|--|
| - Dr. Philippe BINDER | Généralistes et Toxicomanie |
| - Dr. Isabelle FERRAND | Centre Cassini (Hôpital Cochin) |
| - Dr. Claude JACOB | Centre hospitalier de Jury-les-Metz |
| - Dr. Christophe MICHON | Hôpital Louis Mourier |
| - Dr. Alain MOREL | Centre Trait d'Union |
| - Dr. Jean-François RIOUFOL | Division Sida - Direction Générale de la Santé |
| - Dr. Sylvie WIEVIORKA | Centre Pierre Nicole |
| - M. Jérôme SOLETTI | AIDES Paris |

9 - Atelier "Personnes atteintes d'infection par le VIH en milieu pénitentiaire"

Sous la direction du Dr F. BOURDILLON - Direction des Hôpitaux - Mission Sida

- | | |
|-------------------------------|--|
| - Dr Catherine FAC PENIN | Direction Générale de la Santé |
| - Mme Michèle FAVREAU BRETTEL | Direction des hôpitaux - Mission Soins en Milieu Pénitentiaire |
| - Dr. Anne GALINIER - PUJOL | Centre Pénitentiaire des Baumettes |
| - Mme Odile SAMPEUR | Direction de l'Administration Pénitentiaire |
| - Pr. Didier SICARD | CISIH de Cochin |
| - Dr. Marc-Antoine VALANTIN | Centre Pénitentiaire de Fleury-Mérogis |

* Le Professeur Marc GENTILINI chargé d'un rapport sur les prisons a été consulté par le Dr F. BOURDILLON et le Pr J. DORMONT.

10 - Atelier "Aide psychologique et soins psychiatriques".

Sous la direction du Dr. Christiane CHARMASSON - Hôpital de Ville-Evrard

- | | |
|------------------------------|--|
| - Dr. Marie-jo TABOADA | Division Sida - Direction Générale de la Santé |
| - Madame Patricia PAILLET | Hôpital R. Poincaré - Garches |
| - Dr. Gérald CUEGNIET | C.H.U. Hôpital la Colombière - Montpellier |
| - Dr. Jean-Philippe FERRIERE | C.H. Charles Perrens - Bordeaux |
| - Dr. Brigitte HAURY | Mission Sida - Direction des Hôpitaux |

11 - Atelier "Risques professionnels dans la prise en charge des patients atteints par le VIH"

Sous la direction du Dr. Dominique ABITBOUL, - I.N.R.S. Paris

- | | |
|-----------------------------|--|
| - Dr. François BOURDILLON | Mission SIDA-Direction des Hôpitaux |
| - Dr. Elizabeth BOUVET | Hôpital Bichai- Claude Bernard |
| - Pr. Gilles BRUCKER | AP-HP |
| - Dr. Marie-Pierre CHAILLET | Direction des Hôpitaux - Bureau F.H.1 |
| - Dr. Jean-Yves FATRAS | Direction Générale de la Santé - Division Sida |
| - Dr. Cécile GOUGEARD | Hôpital Bicêtre |
| - Dr. Florence LOT | R.N.S.P. Saint-Maurice |
| - Dr. Olivier ROBERT | Hôtel Dieu - Lyon |

12- Atelier "Essais thérapeutiques et épidémiologie: organisation et moyens"

Sous la direction du Pr. Christine KATLAMA

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| - Dr. Jean-François CHAMBON | Arcat Sida |
| - Pr. Jean DORMONT | Hôpital Antoine Bécclère |
| - Dr. Pierre-Marie GIRARD | Hôpital Rothschild |

13- Atelier "Prophylaxies des infections opportunistes"

Sous la direction du Pr. Charles MAYAUD - Hôpital Tenon

* Experts permanents

- | | |
|--------------------------|--------------------------------------|
| - Dr Pierre-Marie GIRARD | Hôpital Rothschild |
| - Pr Catherine LEPORT | Hôpital Bichat |
| - Dr Sophie MATHERON | Hôpital Bichat |
| - Pr Thierry MAY | Hôpital de Brabois - C.H.U. de Nancy |
| - Dr Jean-Michel MOLINA | Hôpital Saint-Louis |
| - Dr Dominique SALMON | Hôpital Cochin |

* Experts contactés pour un sous-chapitre :

- | | |
|--|----------------------|
| - Pr Jacques CADRANEL (tuberculose) | Hôpital Tenon |
| - Dr Marianne GUILLONNEAU (femme enceinte) | Hôpital Robert Debré |
| - Pr Evelyne JACQ-AIGRAIN (femme enceinte) | Hôpital Robert Debré |
| - Dr Flore LACASSIN (herpès - virose) | Hôpital Bichat |
| - Dr Pascale LONGUET (infections nosocomiales) | Hôpital Bichat |
| - Dr Patrick MARCELLIN (hépatites) | Hôpital Beaujon |

- | | |
|---------------------------------------|---|
| - Pr Christian PERRONNE (tuberculose) | Hôpital Raymond Poincaré |
| - Dr Stanislas POL (hépatites) | Hôpital Laennec |
| - Pr Jacques REYNES (candidoses) | Hôpital Gui de Chauliac - (Montpellier) |

14 - Atelier "Traitements antirétroviraux"

Sous la direction du Pr. M. SELIGMANN -Hôpital St Louis

- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| - Pr. Jean-Michel ALEXANDRE | Agence du Médicament |
| - Pr. Françoise BRUN-VEZINET | Hôpital Bichat |
| - Dr. Jean-François CHAMBON | Arcat Sida |
| - Pr. Jean-François DELFRAISSY | Hôpital Bicêtre |
| - Dr. Bruno HOEN | CHU de Nancy |
| - Dr. Daniel VITTECOQ | Hôpital Paul Brousse |
| - Pr. Willy ROZENBAUM | Hôpital Rothschild |
| - Pr. Patrick YENI | Hôpital Bichat |

15 - Atelier "Immunothérapie"

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

- | | |
|------------------------|---------------------|
| - Pr. Maxime SELIGMANN | Hôpital Saint Louis |
| - Dr. Cécile COUGEARD | Hôpital Bicêtre |

16 - Atelier "Femmes et infections par le VIH"

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

- | | |
|---------------------------|----------------------------------|
| - Pr. Stéphane BLANCHE | Hôpital Necker - Enfants Malades |
| - Dr. Laurent MANDELBRODT | Hôpital Cochin-Port Royal |

17 - Atelier "Enfants et familles"

Sous la direction du Pr Stéphane BLANCHE - Hôpital Necker - Enfants malades

- | | |
|--------------------------|----------------------------------|
| - Pr Christian COURPOTIN | Hôpital Trousseau |
| - Dr Albert FAYE | Hôpital Robert Debré |
| - Dr Eric LACHASSINE | Hôpital Jean Verdier |
| - Pr Gérard MICHEL | Hôpital Timone, Marseille |
| - Dr Fabrice MONPOUX | Hôpital Cimiez, Nice |
| - Pr Christine ROUZIUX | Hôpital Necker - Enfants malades |
| - Dr Joëlle TRICOIRE | Hôpital Purpan, Toulouse |
| - Pr Etienne VILMER | Hôpital Robert Debré |

Annexe 16

LISTE DES MEMBRES DU GROUPE D'EXPERTS

Président du groupe d'experts

M. le Professeur Jean Dormont - Hôpital Antoine Bécclère - Clamart

Membres du groupe

M. le Pr. Jean-Michel Alexandre - Agence du Médicament
M. le Pr. Claude Bazin - CISIH de Caen
Mme le Dr. Françoise Bélingard-Deybach - Division Sida - Direction Générale de la Santé
M. le Dr. François Bourdillon - Mission Sida - Direction des Hôpitaux
M. le Dr. Jean-François Chambon - Arcat Sida
M. le Pr. Jean-François Delfraissy - Hôpital Bicêtre
M. le Pr. Pierre Dellamonica - CISIH de Nice
M. le Dr. Pierre-Marie Girard - Hôpital Rothschild
Mme le Pr. Christine Katlama - Hôpital Pitié Salpêtrière
Mme le Dr. Myriam Kirstetter - Aides
M. Didier Lestrade - Act Up
M. le Pr. Charles Mayaud - Hôpital Tenon
M. le Pr. Willy Rozenbaum - Hôpital Rothschild
M. le Pr. Maxime Seligmann - Hôpital Saint Louis
M. le Pr. Jean-Louis Vildé - Hôpital Bichat Claude Bernard
M. le Dr. Daniel Vittecoq - Hôpital Paul Brousse et Agence du Médicament

En outre des membres des ateliers thématiques ont participé à des réunions du groupe d'experts:

Mme le Dr Dominique Abiteboul - I.N.R.S Paris
M. le Dr Michel Ballereau - Division sida - DGS
M. le Pr. Stéphane Blanche - Hôpital Necker
Mme le Dr Christiane Charmasson - Hôpital de Ville-Evrard
M. le Dr Bruno Hoen - CHU de Nancy
M. le Dr Jean-Michel Molina - Hôpital St-Louis
M. le Pr Alain Sobel - Hôpital Henri Mondor - Président du C.N.S

ABREVIATIONS

AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANRS	Agence Nationale de Recherches sur le SIDA
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BEH	Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
BK	Bacille de Koch (bacille tuberculeux)
CDAG	Consultation de Dépistage Anonyme et Gratuit
CD4-CD8	Marqueurs de surface permettant de reconnaître des sous-groupes de lymphocytes jouant un rôle important dans les réactions immunitaires
C.H.G.	Centre Hospitalier Général
C.H.R.	Centre Hospitalier Régional
CHS	Centre Hospitalier Spécialisé
CHRS	Centre d'Hébergement et de Réadaptation Sociale
CIC	Centre d'investigation clinique
CISIH	Centre d'Information et de Soins pour l'Immunodéficience Humaine
CLIN	Comité de Lutte contre l'Infection Nosocomiale
CMV	Cytomégalovirus
CNS	Conseil National du SIDA
CPK	Créatine PhosphoKinase
CTL	Lymphocytes cytotoxiques
CSHPF	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
CSST	Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes
DDASS	Direction Départementale de l'Action Sanitaire et Sociale.
DFA	Département Français d'Amérique
DGS	Direction Générale de la Santé
DH	Direction des Hôpitaux
DMI 2	Dossier Médical, épidémiologique et économique de l'Immunodéficience humaine (2ème version)
DU	Diplôme d'Université
EPU	Enseignement Post Universitaire
FMC	Formation Médicale Continue
HAD	Hospitalisation à Domicile

HPV	Papillomavirus
IO	Infection Opportuniste
IL-2	Diterleukine 2
IL-12	Diterleudine 12
LEMP	Leucoencéphatite Multifocale Progressive
MAIC	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> (mycobactéries atypiques du complexe aviaire)
MEB	Moniteur d'Etudes Biologiques
MEC	Moniteur d'Etudes Cliniques
PPC	Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i>
RNSP	Réseau National de Santé Publique
SSAD	Service de Soins à Domicile
TEC	Technicien d'Etudes Cliniques
TMF	Transmission Materno-Foetale
UCP	Unité Consultante de soins Palliatifs
UCSA	Unité de Consultations et de Soins Ambulatoires
USP	Unité Spécialisée de soins palliatifs
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite Delta