

**Prise en charge thérapeutique
des personnes
infectées par le VIH**

1999

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH

Rapport 1999

Recommandations du groupe d'experts

Sous la direction
du Professeur Jean-François Delfraissy



MINISTÈRE DE L'EMPLOI
ET DE LA SOLIDARITÉ

Secrétariat d'Etat à la Santé
et à l'Action Sociale

Médecine-Sciences
Flammarion

4, rue Casimir-Delavigne, 75006 Paris

L'ensemble des membres du nouveau groupe d'experts remercie l'équipe précédente et en particulier son Président, le Professeur Jean Dormont pour les documents précieux qu'ils nous ont laissés et plus encore la direction qu'ils nous ont montrée. Nous tenterons de poursuivre cette difficile tâche avec le même enthousiasme et la même efficacité.

Le Groupe d'Experts

ISBN : 2-257-13199-1
© 1999 by Flammarion
Printed in France

GROUPE DES EXPERTS « PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH »

sous la présidence du Professeur Jean-François DELFRAISSY

Stéphane BLANCHE	Hôpital Necker Enfants Malades
François BOURDILLON	Direction des Hôpitaux
Françoise BRUN-VEZINET	Hôpital Bichat - Claude Bernard
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM SC4, Paris
François DABIS	INSERM 330, CHU de Bordeaux
Albert FAYE	Hôpital Robert Debré
Sophie FEGUEUX	Direction Générale de la Santé
Bruno HOEN	CHU de Besançon
Christine KATLAMA	Hôpital Pitié-Salpêtrière
Myriam KIRSTETTER	Médecin généraliste t AIDES
Pascale LECLERC	CHU de Grenoble
Serge LE COZ	Groupe interassociatif TRT-5 (Actions Traitements)
Sophie MATHERON	Hôpital Bichat - Claude Bernard
Christophe MICHON	Hôpital Louis Mourier
Jean-Michel MOLINA	Hôpital Saint-Louis
Maryvonne MOLINA	Act Up
Philippe MORLAT	CHU de Bordeaux
Thierry POYNARD	Hôpital Pitié-Salpêtrière
François RAFFI	CHU de Nantes
Jacques REYNES	CHU de Montpellier
Christine ROUZIOUX	Hôpital Necker Enfants Malades
Willy ROZENBAUM	Hôpital Rothschild
Catherine TAMALET	CHU de Marseille
Emmanuel TRENADO	Groupe interassociatif TRT-5 (AIDES)
Daniel VITTECOQ	Hôpital Paul Brousse et AFSSAPS
Patrick YENI	Hôpital Bichat - Claude Bernard

Remerciements

Le président du Groupe d'Experts remercie : François BOURDILLON, Cécile GOUJARD et Christine ROUZIOUX, qui ont révisé l'ensemble du rapport ; la direction des hôpitaux qui a organisé la coordination du travail ; Agnès BUIRETTE, Dalila BOU-SAFFA, et Patricia ASSAL qui ont assuré le secrétariat et la mise en forme du texte.

PARTICIPANTS AUX GROUPES THÉMATIQUES

Groupe « Données épidémiologiques »

Sous la direction du Pr F. DABIS, INSERM U.330, CHU de Bordeaux

F. BOURDILLON	Direction des Hôpitaux
S. COURTIAL-DESTEMBERT	Direction des Hôpitaux
S. FEGUEUX	Direction Générale de la Santé
A. LAPORTE	InVS, Saint Maurice
M. MARY-KRAUSE	INSERM SC4, Paris

Groupe « Virologie »

Sous la direction du Pr F. BRUN-VEZINET – Hôpital Bichat - Claude Bernard
et du Pr C. ROUZIOUX – Hôpital Necker Enfants Malades

V. CALVEZ	Hôpital Pitié-Salpêtrière
D. COSTAGLIOLA	INSERM SC4, Paris
P-M. GIRARD	Hôpital Rothschild
J. ISOPET	CHU de Toulouse
B. MASQUELIER	CHU de Bordeaux
S. MATHERON	Hôpital Bichat - Claude Bernard
F. RAFFI	CHU de Nantes

Groupe « Antirétroviraux »

Sous la direction du Pr B. HOEN – CHU de Besançon
et du Pr F. RAFFI – CHU de Nantes

F. BOURDILLON	Direction des Hôpitaux
F. BRUN-VEZINET	Hôpital Bichat - Claude Bernard
C. KATLAMA	Hôpital Pitié-Salpêtrière
M. KIRSTETTER	Médecin généraliste
S. LE COZ	Groupe Inter-associatif TRT-5
C. MICHON	Hôpital Louis Mourier
J-M. MOLINA	Hôpital Saint-Louis
M. MOLINA	Act Up
G. PEYTAVIN	Hôpital Bichat-Claude Bernard
C. ROUZIOUX	Hôpital Necker Enfants Malades
W. ROZENBAUM	Hôpital Rothschild
E. TRENADO	Groupe Inter-associatif TRT-5
D. VITTECOQ	Hôpital Paul Brousse et AFSSAPS
P. YENI	Hôpital Bichat - Claude Bernard

« Immunothérapie »

J-F. DELFRAISSY CHU de Bicêtre
C. GOUJARD CHU del Bicêtre

« Primo-infection »

J-F. DELFRAISSY CHU de Bicêtre
C. GOUJARD CHU de Bicêtre

Groupe « Anomalies métaboliques et traitements antirétroviraux »

Sous la direction du Pr W. ROZENBAUM - Hôpital Rothschild

D. COSTAGLIOLA INSERM SC4, Paris
M. KIRSTETTER Médecin généraliste
P. LECLERC CHU de Grenoble
S. LE COZ Groupe Inter-associatif TRT5
M. MOLINA Act Up

« Dosage des antirétroviraux : intérêts et limites »

G. PEYTAVIN Hôpital Bichat - Claude Bernard
A.-M. TABURET CHU del Bicêtre

Groupe « Interactions médicamenteuses »

Sous la direction du Pr D. VITTECOQ – Hôpital Paul Brousse et AFSSAPS

F. BOUE Hôpital Antoine Bécère
N. CHEMINOT Hôpital Paul Brousse et AFSSAPS
J-M. DARIOSECQ Hôpital Rothschild
B. DIQUET Hôpital Pitié-Salpêtrière
P-M. GIRARD Hôpital Rothschild
A.M. TABURET Hôpital Bicêtre

Groupe « Grossesse chez la femme infectée par le VIH »

Sous la direction du Dr S. MATHERON – Hôpital Bichat - Claude Bernard

S. BLANCHE Hôpital Necker Enfants Malades
C. COURPOTIN Hôpital Trousseau
A. FAYE Hôpital Robert Debré
L. MANDELBROT Hôpital Cochin
P. MORLAT CHU de Bordeaux

Groupe « Infection par le VIH chez l'enfant »

Sous la direction du Dr A. FAYE – Hôpital Robert Debré

S. BLANCHE	Hôpital Necker Enfants Malades
C. COURPOTIN	Hôpital Trousseau
C. ROUZIOUX	Hôpital Necker Enfants Malades

Groupe « Virus des hépatites et VIH »

Sous la direction du Pr T. POYNARD – Hôpital Pitié-Salpêtrière

F. BARIN	CHU de Tours
Y. BENHAMOU	Hôpital Pitié-Salpêtrière
S. FEGUEUX	Direction Générale de la Santé
C. KATLAMA	Hôpital Pitié-Salpêtrière
G. MICHEL	CHU de Marseille
F. MONPOUX	CHU de Nice
S. POL	Hôpital Necker Enfants Malades
C. ROUZIOUX	Hôpital Necker Enfants Malades
W. ROZENBAUM	Hôpital Rothschild
J. TRICOIRE	CHU de Toulouse
F. ZOULIM	Hôtel Dieu de Lyon

Groupe « Infections opportunistes »

Sous la direction du Pr P. MORLAT – CHU de Bordeaux

D. COSTAGLIOLA	INSERM SC4
S. MATHERON	Hôpital Bichat - Claude Bernard
T. MAY	CHU de Nancy
F. RAFFI	CHU de Nantes
D. SALMON	Hôpital Cochin

Groupe « Accident d'exposition au risque de transmission du VIH »

Sous la direction du Dr F. BOURDILLON – Direction des Hôpitaux

D. ABITEBOUL	Hôpital Bichat - Claude Bernard
E. BOUVET	Hôpital Bichat - Claude Bernard
L. FLEURY	AP-HP
P-M. GIRARD	Hôpital Rothschild
C. GOJJARD	Hôpital de Bicêtre
S. GUGLIELMI	DGS
F. LOT	InVS
J. REYNES	CHU de Montpellier
R. TUBIANA	Hôpital Pitié-Salpêtrière

« Toxicomanie : antirétroviraux et substitution »

A-M. TABURET	Hôpital de Bicêtre
A. SOBEL	Hôpital Henri Mondor
F. BOURDILLON	Direction des Hôpitaux

« Infection par le VIH-2 »

S. MATHERON	Hôpital Bichat - Claude Bernard
-------------	---------------------------------

Groupe « Accompagnement et adhésion au traitement »

Sous la direction de S. FEGUEUX et de D. BESSETTE – Direction Générale de la Santé

A. ABELHAUSER	CHU de Bicêtre
B. BARON	Pharmacien de ville
F. HOUYEZ	Groupe Inter-associatif TRT-5
M. KIRSTETTER	Médecin généraliste
A. LEVY	Hôpital Antoine Bécclère
C. MICHON	Hôpital Louis Mourier
A. NGUYEN	Hôpital Saint Antoine
F. RAFFI	CHU de Nantes

ABRÉVIATIONS

AES	Accident avec exposition à du sang ou à un liquide biologique contenant du sang
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANRS	Agence nationale de recherches sur le SIDA
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AUS	Aire sous la courbe
CISIH	Centre d'information et de soins pour l'immunodéficience humaine
CMV	Cytomégalovirus
CPK	Créatine phosphokinase
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
DGS	Direction générale de la santé
DH	Direction des hôpitaux
DMI2	Dossier médical, épidémiologique et économique de l'immunodéficience humaine (2 ^e version)
EPF	Enquête périnatale française
IN	Inhibiteur nucléosidique (de la transcriptase inverse)
INN	Inhibiteur non nucléosidique (de la transcriptase inverse)
IO	Infection opportuniste
IP	Inhibiteur de protéase
IL-2	Interleukine 2
PBH	Ponction biopsie hépatique
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> (mycobactéries atypiques du complexe aviaire)
PI	Primo-infection
PPC	Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i>
RCP	Résumé des caractéristiques de produits
TI	Transcriptase inverse
TME	Transmission mère enfant
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite delta

1

Introduction

Depuis les recommandations de 1998*, il n'y a pas eu d'innovation thérapeutique majeure amenant à modifier profondément la prise en charge des personnes infectées par le VIH. Néanmoins, plusieurs points importants, confirmés ces derniers mois, sont susceptibles de modifier les stratégies thérapeutiques dans les années à venir :

- une efficacité confirmée des multithérapies permettant d'obtenir de façon durable une charge virale plasmatique (ARN-VIH) non détectable (<200 ou 50 copies/ml) chez un grand nombre de patients ;
- la notion d'une prise en charge au long cours avec des effets indésirables plus fréquents que prévu conduisant à nuancer le moment de l'initiation au traitement et à renforcer la relation entre les soignants et les soignés ;
- la persistance du virus, sous une forme intégrée (ADN viral), quiescente ou faiblement répliquative, au niveau des lymphocytes du sang périphérique, y compris chez les patients ayant depuis plus de deux ans un ARN-VIH plasmatique inférieur à 50 copies/ml ;
- une restauration immunitaire sous traitement retardée, efficace vis-à-vis des agents infectieux endogènes ou exogènes, mais incomplète vis-à-vis du VIH lui-même en particulier au niveau de la fonction CD4 amplificatrice.

Ces données suggèrent qu'en l'absence de nouvelle classe d'antiviraux, l'éradication n'est plus l'objectif à court-moyen terme, mais que l'on s'oriente plutôt vers l'obtention d'un état d'équilibre immunovirologique éventuellement favorisé par une immunothérapie.

Ce rapport se limite à la prise en charge *thérapeutique* des patients. Les questions relatives à la prise en charge de certaines

* Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH (rapport 1998, sous la direction du Pr. Jean Dormont. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité) Secrétariat d'État à la Santé, Médecine-Sciences Flammarion.

catégories de patients (personnes toxicomanes, détenus, migrants, personnes en situation précaire) seront traitées dans un prochain rapport. Il en est de même pour les problèmes liés à la prévention, au dépistage et à la prise en charge en ville.

Le groupe d'experts a retenu un certain nombre de points forts (détaillés dans les pages suivantes) qui lui ont paru particulièrement importants car pouvant déboucher à court terme sur une meilleure prise en charge individuelle des patients.

À côté du succès virologique, déjà cité, il faut souligner que 40 % des patients traités gardent une charge virale détectable. Les causes d'insuccès sont essentiellement liées au traitement et aux problèmes de résistance. Environ 8 % des patients sont en échec thérapeutique sévère. Il s'agit surtout de patients traités de longue date. Cette catégorie de patients nécessite à court terme l'obtention de nouvelles molécules en association avec la collaboration active des différentes agences et de l'industrie pharmaceutique.

Les tests génotypiques de résistance doivent être utilisés pour le suivi des patients ; leurs indications sont précisées. La place des dosages plasmatiques des inhibiteurs de protéase est également clarifiée, en particulier, en cas d'associations médicamenteuses et d'échec thérapeutique précoce.

Les anomalies métaboliques cliniques et biologiques sous anti-rétroviraux sont fréquentes (plus de 50 % des patients à deux ans) et ne sont pas seulement liées aux inhibiteurs de protéase. Il s'agit d'une préoccupation majeure tant pour le court terme (arrêt des traitements par les patients) que pour le long terme (risque cardiovasculaire).

D'une façon plus générale, dans une perspective de suivi à long terme, les effets indésirables des médicaments doivent être mieux pris en compte. La collaboration de chaque prescripteur avec la pharmacovigilance doit être améliorée. Des solutions originales doivent être mises en place au sein des CISIH pour recueillir au mieux ces informations.

L'utilisation des antirétroviraux pendant la grossesse continue à soulever des problèmes complexes. Le nombre de grossesses sous antirétroviraux augmente de façon nette. Une possible toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques durant la grossesse est en cours d'évaluation. Les recommandations essaient de clarifier le difficile problème du traitement des femmes enceintes infectées par le VIH. L'information des femmes doit être aussi complète que possible. La prévention de la transmission materno-fœtale par les antirétroviraux n'est pas remise en cause.

La prise en charge des hépatites et en particulier de l'hépatite C est insuffisante chez les personnes infectées par le VIH. Une perception différente de la gravité des deux infections explique en

partie cette réticence. Cette attitude doit progressivement se modifier à l'heure où des bithérapies efficaces sont disponibles pour le traitement de l'infection à VHC. Il ne faut pas pour autant méconnaître les difficultés des traitements multiples.

À côté des patients pris en charge en ville et à l'hôpital qui sont majoritairement traités (88 % des patients suivis à l'hôpital), tous les experts sont frappés par l'arrivée récente dans les services de patients vus pour la première fois souvent au stade SIDA non traités, souvent migrants et en situation de précarité. Une réflexion, des solutions innovantes doivent être proposées pour les amener au dépistage, à l'accès aux soins afin de favoriser au maximum leur prise en charge.

2

Points forts

ÉPIDÉMIOLOGIE

Depuis 1996, l'efficacité des traitements antirétroviraux a réduit l'intérêt d'une surveillance seulement basée sur les cas de SIDA. L'estimation de la vitesse actuelle de propagation de l'épidémie en France (incidence) et de l'évolution du nombre de personnes infectées par le VIH (prévalence) n'a pas été réactualisée récemment. Enfin, il semble que l'épidémie en France concerne de plus en plus des personnes d'origine étrangère et en situation de précarité.

Il est recommandé que :

- la déclaration obligatoire et anonyme de la séroposivité VIH, en expérimentation dans 22 départements français, soit rapidement étendue à tout le territoire, de façon à mieux adapter les dispositifs de prévention, de diagnostic et de prise en charge. Elle doit être expliquée aux acteurs de santé,*
- des recherches soient rapidement menées pour produire de nouvelles estimations contribuant à l'évaluation des programmes de lutte contre l'infection,*
- soient mieux caractérisées les relations entre VIH et précarité.*

SUIVI VIROLOGIQUE

L'objectif du traitement antirétroviral est la réduction de l'ARN-VIH plasmatique la plus importante et la plus durable possible. Les nouveaux tests ont des seuils de sensibilité inférieurs à 50 copies/ml.

Il est recommandé d'utiliser pour le suivi d'un même patient un seul type de test.

TESTS DE RÉSISTANCE AUX ANTIRÉTROVIRAUX

La résistance aux antirétroviraux est une des causes de l'échec thérapeutique. Les tests génotypiques de résistance sont aujourd'hui disponibles.

Il est recommandé que les tests de résistance aux antirétroviraux soient rapidement accessibles. L'utilisation de ces tests est indiquée dans les échecs de 2^e et 3^e intention ; elle est à considérer dans les multi-échecs et en échec de premier traitement.

TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

Traitement initial

L'instauration du traitement antirétroviral nécessite une démarche de préparation et d'accompagnement du patient. L'analyse des avantages et des inconvénients de chaque stratégie thérapeutique est nécessaire, ainsi que les possibilités de relais à moyen et long terme. Plusieurs possibilités d'associations multiples d'antirétroviraux sont envisageables pour le traitement initial.

Il est recommandé :

– *d'associer deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase, cette association est, en effet, la mieux documentée. L'association de deux inhibiteurs nucléosidiques (IN) et d'un inhibiteur non nucléosidique (INN) peut également être utilisée,*

– *en cas d'effets indésirables :*

- *de ne pas réintroduire l'abacavir en cas d'hypersensibilité à ce produit en raison des risques vitaux majeurs,*
- *d'être particulièrement attentif, en cas d'effets secondaires à un INN.*

Gestion d'un traitement virologiquement efficace

La durée dans laquelle s'inscrivent maintenant les traitements antirétroviraux impose de plus en plus des adaptations pour tenir

compte de la vie quotidienne des patients et de leur capacité de tolérance. Les modifications seront de plus en plus souvent liées à ces problèmes, indépendamment de tout échec virologique. Une association antirétrovirale ne peut donc être définitivement figée parce qu'elle est virologiquement efficace et/ou conforme aux normes les plus recommandées.

Il est recommandé :

- de privilégier en cas de changement thérapeutique justifié, les prescriptions d'associations d'antirétroviraux les mieux connues et supposées les plus efficaces,*
- de ne pas renforcer le traitement antiviral lorsqu'il est considéré comme biologiquement efficace.*

Échec virologique

En cas d'échec virologique, il convient d'en comprendre les raisons : l'histoire médicale du patient sera reprise, les évolutions des résultats immunovirologiques et les différents types de prescriptions antirétrovirales analysés. On s'assurera qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses ou des difficultés d'adhésion au traitement.

Les patients en multiéchec avec virus multirésistants (8 % des patients) constituent une priorité thérapeutique. Des nouvelles stratégies sont en cours d'évaluation : « wash out » (interruption programmée du traitement antirétroviral) et/ou mégathérapie (utilisant un nombre maximal de molécules antirétrovirales dans le schéma thérapeutique). L'introduction d'une seule nouvelle molécule n'est pas souhaitable devant le risque d'apparition de mutations de résistance.

Il est recommandé :

- de prendre en compte rapidement un échec virologique survenant après un changement de traitement en pratiquant un dosage plasmatique des IP pour vérifier l'absence de sous-dosage secondaire à une interaction médicamenteuse ou à des problèmes d'absorption,*
- de prescrire un test de résistance aux antirétroviraux et un dosage plasmatique des inhibiteurs de protéase, lorsqu'un changement thérapeutique est décidé afin d'aider au choix du nouveau schéma thérapeutique de relais,*
- de suivre l'efficacité du nouveau traitement en pratiquant une charge virale 1 mois après le changement,*
- de favoriser l'accès à plusieurs nouvelles drogues, en cours de développement. L'industrie doit comprendre l'urgence de cette demande.*

IMMUNOTHÉRAPIE

Les résultats des essais d'immunothérapie sont encourageants chez les patients ayant une réplication virale contrôlée. L'IL-2 (Macrolin®) vient d'obtenir une autorisation temporaire d'utilisation.

Il est recommandé :

- de proposer l'IL-2 en priorité à des patients à charge virale contrôlée et avec restauration immunitaire partielle (<200 CD4/ml),
- de ne débiter un tel traitement que dans des centres hospitaliers en raison des nombreux effets secondaires observés.

PRIMO-INFECTION

Les résultats préliminaires d'essais thérapeutiques chez les sujets en primo-infection symptomatiques ont montré qu'un traitement puissant et précoce permet de préserver un système immunitaire spécifique contre le VIH.

Il est recommandé :

- de traiter les primo-infections symptomatiques malgré les importantes contraintes et difficultés liées à la mise en route d'un tel traitement,
- de pratiquer un test génotypique de résistance sans que cela retarde la mise en route du traitement.

ANOMALIES MÉTABOLIQUES ET TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

Plus de 50 % des patients traités par antirétroviraux présentent à des degrés divers des lipodystrophies : répartition anormale des graisses ou troubles du métabolisme glucidique et lipidique. Le mécanisme de ces anomalies métaboliques n'est pas connu. Les inhibiteurs de protéase ne sont pas les seuls en cause. Des modifications thérapeutiques n'entraînent pas de régression spectaculaire des anomalies cliniques. L'objectif d'efficacité virologique optimale des traitements antirétroviraux reste prioritaire.

Il est recommandé :

- de proposer aux patients une évaluation du bilan lipidoglucidique annuel et des conseils diététiques avant, puis après l'instauration

ou la modification du traitement. Les risques de non-adhésion au traitement à cause de ces anomalies ne doivent pas être sous-estimés,
– de rechercher des facteurs de risque cardiovasculaire chez l'ensemble des personnes infectées par le VIH.

DOSAGE PLASMATIQUE DES ANTIRÉTROVIRAUX : INTÉRÊT ET LIMITES

Le dosage plasmatique des inhibiteurs nucléosidiques a peu d'indications chez l'adulte. Le dosage des inhibiteurs de protéase (IP), en raison de leur grande variabilité pharmacologique inter-individuelle et des nombreuses interactions avec d'autres médicaments, apporte des informations importantes. En 1999, le dosage des IP n'est pas réalisé dans de nombreux centres hospitaliers.

Il est recommandé :

- de réaliser un dosage plasmatique des IP, et dans une certaine mesure des inhibiteurs non nucléosidiques (INN), dans les situations suivantes : analyse précoce d'un échec virologique, effets indésirables,
- de réaliser un dosage plasmatique des IP dans les situations comportant des associations de médicaments avec lesquels une interaction médicamenteuse est probable ou attendue afin de modifier précocement une posologie insuffisante,
- que les laboratoires de biologie hospitaliers (biochimie, pharmacie, pharmacologie,...) standardisent leurs méthodes afin que les dosages plasmatiques des IP et des INN puissent être disponibles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DES ANTIRÉTROVIRAUX

Les combinaisons d'antirétroviraux, en particulier avec IP et INN qui interfèrent avec le cytochrome P450, peuvent être responsables d'interactions médicamenteuses pouvant augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des médicaments et conduire à des effets secondaires.

Il est recommandé une particulière attention aux prescriptions d'associations médicamenteuses comportant des IP et des INN. Il faut tenir compte de l'état des connaissances et réaliser si nécessaire un dosage plasmatique des IP.

LA GROSSESSE CHEZ LA FEMME INFECTÉE PAR LE VIH

Les progrès thérapeutiques ont renforcé le désir d'enfant des femmes infectées par le VIH. Sous traitement antirétroviral, le risque de transmission de la mère à l'enfant est d'environ 5 %. Des symptômes pouvant faire évoquer une toxicité mitochondriale ont été identifiés chez les enfants exposés pendant la grossesse aux antirétroviraux. Ainsi la prescription des antirétroviraux durant la grossesse apparaît particulièrement difficile.

La prise en charge de la femme enceinte infectée par le VIH nécessite une collaboration étroite entre le spécialiste du VIH, l'obstétricien, le pédiatre et la femme elle-même.

La plupart des cas de transmission surviennent en fin de grossesse et autour de la naissance.

Il est recommandé :

– d'informer les femmes du bénéfice du traitement et du risque de toxicité pour l'enfant des antirétroviraux administrés pendant la grossesse,

– de débiter la prophylaxie antirétrovirale au troisième trimestre, de la poursuivre au moment de l'accouchement, puis chez le nouveau-né pendant 6 semaines.

L'AZT est le traitement prophylactique de référence ; l'option d'une césarienne programmée à 38 semaines d'aménorrhée doit être envisagée dans la stratégie de prévention,

– de débiter un traitement par multithérapie si l'état immunologique de la femme le nécessite,

– de poursuivre les traitements des femmes traitées par multithérapies avant ou en début de grossesse malgré les incertitudes actuelles.

INFECTION PAR LE VIH CHEZ L'ENFANT. DIAGNOSTIC ET STRATÉGIES D'UTILISATION DES ANTIRÉTROVIRAUX

Le traitement initial chez l'enfant suit les principes recommandés chez l'adulte. En pédiatrie, il convient d'être particulièrement attentif :

– aux risques importants d'échec probablement liés aux formes galéniques mal adaptées et à des données de pharmacocinétique limitées,

– aux difficultés d'interprétation des niveaux de charge virale souvent élevés dans les premiers mois et années de la vie.

Il est recommandé :

- de parfois temporiser l'initiation d'un traitement afin de se mettre dans les meilleures conditions d'observance,
- de prescrire un traitement précoce dans les formes sévères de l'infection par le VIH,
- de tenir compte dans le choix du traitement du nourrisson des antirétroviraux auxquels il aura été exposé in utero et des éventuelles mutations de résistance du virus transmis par la mère.

VIRUS DES HÉPATITES ET VIH

La prévalence des hépatites C chez les personnes infectées par le VIH est élevée, fonction du groupe de transmission. L'infection par le VHC est aggravée par l'infection par le VIH. 15 à 20 % des décès actuels des personnes infectées par le VIH sont dus à une cirrhose liée au VHC souvent favorisée par une intoxication alcoolique.

La prise en charge des hépatites B et C chez les personnes infectées par le VIH est insuffisamment prise en compte. Les traitements des hépatites sont efficaces mais complexes lorsqu'il y a une co-morbidité VIH associée.

L'arrêt de la consommation d'alcool est un élément essentiel de la prise en charge d'une hépatite chronique.

Il est recommandé :

- qu'un dépistage systématique des hépatites B et C soit entrepris chez toute personne infectée par le VIH, un bilan réalisé et que soit discutée l'indication d'un traitement en fonction des résultats de la biopsie hépatique,
- d'être particulièrement attentif à la pharmacovigilance compte tenu des interactions éventuelles entre les associations d'antirétroviraux et les traitements des hépatites C.

PROPHYLAXIE DES INFECTIONS OPPORTUNISTES

La restauration de l'immunité observée chez la plupart des patients recevant une multithérapie antirétrovirale permet aujourd'hui d'envisager dans certains cas l'interruption des traitements

prophylactiques d'infections opportunistes, mis en place alors que l'immunodéficience était prononcée.

Il est recommandé :

– en prévention primaire, l'interruption des traitements prophylactiques d'infections opportunistes lorsque le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³ depuis plus de 6 mois et le taux de lymphocytes CD4 par rapport aux lymphocytes totaux est supérieur à 15 %,

– en prévention secondaire, l'interruption d'un traitement préventif de la PPC selon les mêmes critères. L'arrêt d'un traitement d'entretien d'une rétinite à CMV cicatricielle est possible si le taux de CD4 est supérieur à 100/mm³ depuis au moins 6 mois. Pour les autres infections opportunistes, une interruption des traitements peut être envisagée lorsque les CD4 sont supérieurs à 200/mm³ depuis plus de 6 mois.

ACCIDENTS D'EXPOSITION AU RISQUE DE TRANSMISSION DU VIH

En cas d'exposition à un risque d'infection, le choix du traitement antirétroviral doit se faire au cas par cas en tenant compte en premier lieu du type d'exposition, de sa sévérité et du traitement éventuellement reçu par la personne source. L'évaluation du risque d'infection ne doit pas se limiter à l'infection par le VIH et doit être élargie aux hépatites.

Il est recommandé :

– que des trousse contenant au moins cinq antirétroviraux soient mises à disposition des services d'urgences afin que les médecins puissent adapter au mieux leurs prescriptions,

– que l'évaluation du risque prenne en compte les infections par les virus des hépatites B et C.

TOXICOMANIE : SUBSTITUTION ET ANTIRÉTROVIRAUX

Il existe des interactions entre le ritonavir, le nelfinavir, la névirapine, l'éfavirenz et la méthadone, réduisant la concentration de méthadone. Cette diminution conduit à un symptôme de sevrage. Les interactions avec la buprénorphine sont moindres.

Il est recommandé une attention particulière aux prescriptions d'antirétroviraux chez les patients recevant de la méthadone. Un

dosage plasmatique de la méthadone peut être utile afin de faciliter l'individualisation de la prescription.

L'INFECTION PAR LE VIH-2

L'infection par le VIH-2 évolue plus lentement que l'infection par le VIH-1. Il n'existe pas de test permettant de quantifier l'ARN-VIH-2.

Il est recommandé de se baser sur des critères cliniques et immunologiques pour poser l'indication d'un traitement antirétroviral et préventif des infections opportunistes.

ACCOMPAGNEMENT ET ADHÉSION AU TRAITEMENT

Les contraintes des stratégies thérapeutiques actuelles sont importantes : prise de nombreux médicaments, effets secondaires, traitement à vie, observance stricte des prescriptions... Elles nécessitent que les soignants facilitent peu leur soutien et leur accompagnement l'adhésion au traitement des personnes infectées. L'évaluation des actions menées dans ce domaine et des outils utilisés pourra permettre d'améliorer la prise en charge des patients.

Il est recommandé une attention particulière :

- à la préparation au traitement, puis à la réévaluation permanente des difficultés rencontrées par le patient,*
- au dialogue et à l'instauration d'une écoute attentive,*
- à la coopération entre les différents intervenants, centrée sur les besoins de la personne. Ce point est particulièrement important pour les personnes en situation précaire.*

3

Données épidémiologiques

L'épidémiologie de l'infection à VIH en France est connue au travers de plusieurs systèmes d'information destinés à décrire la situation actuelle, interpréter les tendances évolutives et en déduire des scénarii possibles pour le futur en matière de prévention et de prise en charge [1]. L'objet de ce chapitre est de présenter une synthèse des informations épidémiologiques pertinentes pour comprendre qui sont les malades, qui sont les personnes infectées par le VIH se faisant diagnostiquer et prendre en charge, ainsi que les imperfections de ce dispositif d'observation en France. Nous avons volontairement évité dans ce chapitre les comparaisons internationales. L'épidémiologie des accidents d'exposition au sang ainsi que les statistiques relatives aux femmes enceintes seront présentées dans les chapitres spécifiques du rapport.

LE SIDA EN FRANCE

Comment connaît-on cette maladie ?

Le SIDA, stade avancé de l'infection à VIH, est une maladie à déclaration obligatoire en France depuis 1986, et l'on estime que plus de 85 % des cas font l'objet d'une déclaration aux autorités de santé publique, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) – ex-Réseau National de Santé Publique (RNSP). Les statistiques les plus récentes donnent une image épidémiologique du SIDA à la date du 30 juin 1998*. Un redressement est effectué pour tenir compte des délais de déclaration, ou délais de report [2].

* Le mouvement de protestation des médecins inspecteurs de santé publique ne permet pas actuellement la publication de données relatives à la situation épidémiologique au-delà de cette date.

Quelles sont les tendances épidémiologiques ?

Le total cumulé des cas de SIDA en France depuis 1983 était de 49 097 au 30 juin 1998. Le nombre de nouveaux cas de SIDA diagnostiqués, en augmentation croissante jusqu'en 1994, a baissé en 1995 et particulièrement en 1996. Cette tendance à la baisse s'est nettement ralentie ; la diminution des nouveaux cas de SIDA en 1998 par rapport à 1997 devrait être de l'ordre de 5 %.

Les cas de SIDA au cours des douze derniers mois (juillet 1997-juin 1998) donnent l'image épidémiologique actuelle du passage au stade avancé de l'infection à VIH en France. Après redressement, cette incidence annuelle était de 1915 cas diagnostiqués pendant la période en France métropolitaine et 107 cas dans les Départements et Territoires d'Outre-Mer. L'Île-de-France contribue pour près de la moitié à ces déclarations et donne le taux d'incidence le plus élevé en France métropolitaine (99,8 par million d'habitants et par an) après les Antilles-Guyane (116,2), mais largement devant les régions Provence-Alpes-Côte-d'Azur (55,6) et Aquitaine (40,5). La distribution par groupes de contamination de ces cas de SIDA diagnostiqués récemment confirme, toujours après redressement, la part décroissante de la contamination homosexuelle (31 % des cas) et de la toxicomanie intra-veineuse (18 %) et la part croissante des contaminations hétérosexuelles (37 % des cas) qui sont bien désormais le premier groupe de contamination contribuant au passage au stade SIDA en France.

La prise en charge avant le passage au stade SIDA est indicatrice des pratiques antérieures de diagnostic et de suivi (figure 3-1 B). Toujours pour la période juillet 1997-juin 1998, 45 % des 1447 nouveaux diagnostics de SIDA (données non redressées) ont été portés chez des sujets qui ignoraient auparavant leur séropositivité ; pour 29 % des nouveaux malades, la séropositivité était connue antérieurement mais le sérodiagnostic n'avait pas été suivi de prise en charge par des antirétroviraux dans les deux années précédant le diagnostic de SIDA. Ce sont seulement 24 % des cas de SIDA observés et déclarés en 1997-1998 qui avaient été préalablement diagnostiqués et pris en charge par les antirétroviraux pour leur infection à VIH. Le SIDA est donc actuellement le reflet d'une absence de dépistage et de prise en charge, surtout chez les hétérosexuels. L'effet des antirétroviraux est marqué depuis 1996, en particulier parmi les homosexuels et les toxicomanes.

La médiane des lymphocytes CD4 du sang périphérique des patients récemment passés au stade SIDA en l'absence de trai-

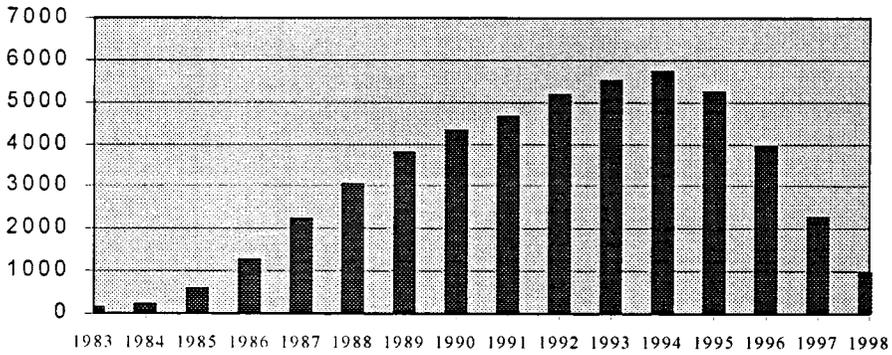
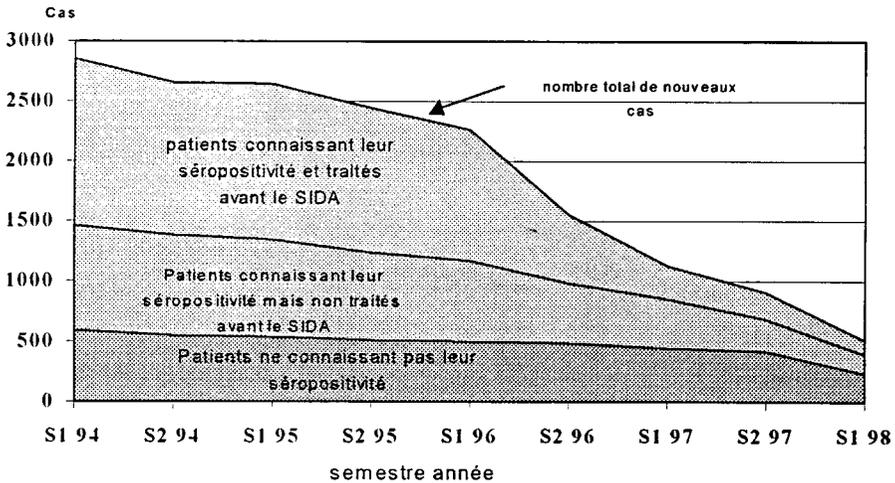


Figure 3-1 A Nouveaux cas de SIDA par semestre en fonction de la connaissance de la séropositivité VIH, au moment du diagnostic et du traitement antirétroviral (antirétroviraux) avant le stade SIDA, 1994-1998



Source : INVS

Figure 3-1 B Nouveaux cas de SIDA par semestre de diagnostic selon la connaissance de séropositivité et la prescription antirétrovirale avant le SIDA

tement antirétroviraux antérieur est de $50/\text{mm}^3$. Pour le quart des patients au stade du SIDA qui avaient été pré-traités par antirétroviraux, ce chiffre médian dépasse désormais $100 \text{ CD4}/\text{mm}^3$. Ceci témoigne de l'introduction des combinaisons d'antirétroviraux dans ce sous-groupe sans restauration suffisante de l'immunité pour empêcher le passage au stade SIDA.

Le nombre de décès par SIDA a chuté encore plus nettement que le nombre de nouveaux cas de SIDA depuis 1996 mais s'est récemment stabilisé. La relation avec la prescription de combinaisons d'antirétroviraux en routine a été clairement observée dans plusieurs études françaises, parmi les premières dans la littérature [3-5]. Pour la période de 12 mois de juillet 1997 à juin 1998, on estime, après redressement, que 714 décès par SIDA sont survenus. Le calcul de la survie à partir du passage au stade SIDA nécessite des données fiables sur le devenir des patients et un recul suffisant. La base de données DMI2 (base hospitalière française de l'infection à VIH) [6] fournit des tendances sur le risque de décès au stade SIDA. Ainsi, depuis le premier semestre de l'année 1996, l'incidence du décès au stade SIDA décroît régulièrement pour atteindre 1,8 pour 100 patients au stade SIDA et par an au cours des 12 derniers mois considérés. On peut aussi estimer directement la probabilité de survie un an après le diagnostic de SIDA.

Les données de surveillance du SIDA et la base de données nationale DMI2 donnent la même estimation d'environ huit malades sur dix vivant à un an pour les cas déclarés entre juillet 1996 et juin 1997 [1]. Ceci n'était vrai que pour deux cas de SIDA sur trois entre juillet 1994 et juin 1995 (InVS, données non publiées).

Les statistiques de SIDA donnent également un aperçu des problèmes sociaux posés par cette maladie en France [7]. Ainsi, 14 % des cas adultes de SIDA déclarés en France depuis le début de l'épidémie concernent des sujets de nationalité étrangère domiciliés en France, soit 2,3 fois plus que la part de la population étrangère vivant en France. Un tiers d'entre eux sont citoyens de pays d'Afrique sub-saharienne, un quart d'Afrique du Nord et un sur dix d'Haïti. L'absence d'activité professionnelle est retrouvée pour deux adultes sur dix de nationalité française passés au stade SIDA en France et les ouvriers représentent 14 % de ces cas. Mais ces proportions sont respectivement de 35 % et 22 % pour les étrangers. Les problèmes principaux pour les étrangers restent le dépistage et la prise en charge précoce alors qu'une fois le SIDA diagnostiqué, les conditions de prise en charge et d'adhésion au traitement des étrangers sont globalement comparables à celles des Français [7].

LES DIAGNOSTICS D'INFECTION À VIH ET LES NOUVELLES CONTAMINATIONS

Le diagnostic de séropositivité VIH est un indicateur plus précoce de la dynamique de l'épidémie que le diagnostic de SIDA avéré. Un système régional de surveillance des découvertes de la séropositivité a été progressivement mis en place entre 1988 et 1996 dans 13 régions françaises, regroupant 71 000 médecins et 2 100 laboratoires en dehors de l'Île-de-France [8]. En 1997, 1 483 diagnostics de séropositivité ont été portés sur un total de 1 670 000 tests pratiqués en dehors de tout don du sang dans les 13 régions concernées. Les nouveaux diagnostics de séropositivité sont 2,5 à 3 fois plus fréquents que les nouveaux cas de SIDA dans ces régions. La transmission hétérosexuelle représente désormais un cas sur deux des nouveaux diagnostics et la toxicomanie intraveineuse n'en représente plus qu'un cas sur dix. La participation des médecins et des laboratoires a été estimée dans ce système à 74 %, mais les pratiques de dépistage par les acteurs de santé et l'attitude des populations à haut et bas risque vis-à-vis de l'offre de dépistage sont mal connues et rendent difficile l'interprétation de ces résultats. Le système RESORS-VIH a été interrompu fin 1998.

Le décret n° 99-363 du 6 mai 1999 portant modification de la liste des maladies à déclaration obligatoire en France a inclus la séropositivité VIH quel que soit le stade clinique, SIDA compris. Les procédures de notification seront largement inspirées de l'expérience RESORS-VIH. Le biologiste qui fait le sérodiagnostic au niveau du laboratoire et le médecin prescripteur seront impliqués dans un système de double notification centralisé au niveau départemental par le Médecin Inspecteur de Santé Publique. Le système sera expérimenté dans 22 départements français au cours du deuxième semestre de l'année 1999. La généralisation est prévue au cours du deuxième semestre de l'an 2000.

On ne dispose pas d'estimation récente du nombre de personnes infectées par le VIH en France et du nombre annuel de nouvelles contaminations. Les données du Réseau RENAGO de surveillance de la gonococcie par les laboratoires d'analyse et de biologie médicale indiquent une stabilisation du nombre de gonococcies identifiées en France et une proportion élevée de souches ano-rectales identifiées en région Île-de-France [9]. Des modifications des comportements de prévention de certains groupes tels que les homosexuels masculins sont donc possibles. L'Action Coordinée n° 23 de l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) « Dynamique de l'épidémie » a été mise en place en juin 1999, avec pour

objectif de produire de nouvelles estimations sur l'évolution de l'épidémie en France depuis le début des années 90.

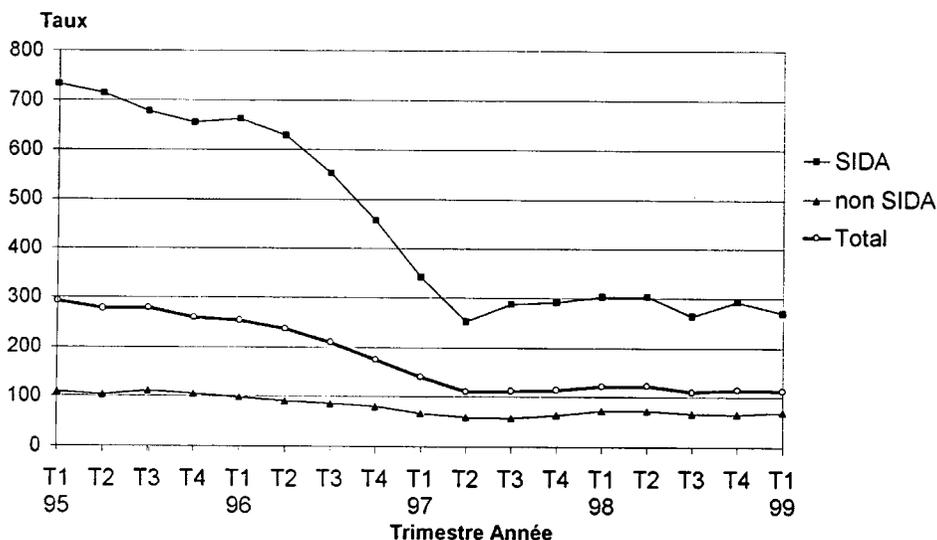
L'INFECTION À VIH À L'HÔPITAL

La prise en charge des personnes infectées par le VIH s'effectue le plus souvent en France en hôpital public. Ce dernier est donc un lieu de mesure privilégié mais non exclusif des modalités de prise en charge de cette affection. L'enquête réalisée tous les trois ans jusqu'en 1996 par la Direction des Hôpitaux sur les problèmes et les besoins des personnes infectées par le VIH est la seule source de données sur la part relative de l'hôpital public et du système de santé extra-hospitalier dans la prise en charge [1]. L'hôpital représentait en 1996 près des deux tiers des modalités de prise en charge, dont la majorité (60 %) dans les Centres Hospitaliers Régionaux. Cette proportion a probablement augmenté depuis avec la complexification des suivis thérapeutiques.

Les enquêtes un jour donné réalisées annuellement dans les services hospitaliers de court séjour indiquent une décroissance de 5 à 7 % par an de l'activité d'hospitalisation classique depuis 1995 [1]. Cette tendance générale doit cependant être interprétée comme une redistribution des activités hospitalières vers le suivi ambulatoire (consultations ou hospitalisations de jour) d'un plus grand nombre de personnes au stade pré-SIDA. Les enquêtes un jour donné sont par définition transversales et ne peuvent donner une idée de l'évolution de la charge cumulée de soins que demandent les personnes infectées par le VIH et traitées par combinaisons d'antirétroviraux.

La base de données nationale DMI2 (dossier médico-économique et épidémiologique des personnes atteintes d'infection par le VIH) est l'outil de collecte utilisé par les 31 Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (CISIH), regroupant 65 établissements de santé, pour mesurer leur activité [10]. Elle est exploitée au niveau central par la Direction des Hôpitaux [11] et le Service Commun n° 4 de l'INSERM [6]. La base de données DMI2 fournit ainsi la photographie nationale détaillée et permanente de la prise en charge hospitalière. Parmi 23 sites hospitaliers métropolitains [11, 12], l'hospitalisation classique a chuté de près de moitié de 1995 à 1997 mais reste stable depuis (figure 3-2), de même que la durée de séjour, désormais de 10 jours en moyenne.

La file active hospitalière, définie comme le nombre de personnes fréquentant un centre au moins une fois dans une période donnée était de 24 384 patients au dernier trimestre de l'année



Source : Direction des hôpitaux

Figure 3-2 Taux de recours en hospitalisation complète par stade clinique pour 1 000 patients suivis dans 23 hôpitaux en France métropolitaine. Données trimestrielles, janvier 1995-mars 1999

1998 (DH/EO2, données non publiées). Les malades au stade SIDA représentaient 21,2 % de cette file active hospitalière, contre 25 % deux ans auparavant. La numération des lymphocytes CD4 est renseignée pour 92,4 % de la file active et la charge virale plasmatique dans 76 % des cas. Les patients présentant une immunodéficience sévère, caractérisée par une numération de lymphocytes CD4 inférieure à 200 cellules/mm³, représentent 17,3 % de la file active. Près d'un patient sur deux dans cette tranche (47,7 %) est déjà au stade clinique SIDA. Ces patients sévèrement immunodéprimés, quel que soit leur stade clinique, ont une charge virale plasmatique élevée (>30 000 copies/ml) dans 28,9 % des cas, une charge virale moyenne (500-30 000 copies/ml) dans 22,1 %, une charge virale indétectable (<500 copies/ml) dans 25,4 % et une charge virale non renseignée dans 23,6 % des cas. Les sujets n'ayant pas d'immunodéficience sévère représentent 75,1 % de la file active et on ne compte que 17,3 % de patients au stade clinique SIDA dans cette strate. Lorsque la numération des lymphocytes CD4 est supérieure ou égale à 200/mm³, les proportions de charge virale élevée, moyenne, modérée et inconnue sont respectivement de 6,6 %, 30,0 %, 45,7 % et 17,7 %. Quel que soit le stade clinique, la proportion de sujets dont l'infection apparaît contrôlée (charge virale <500 copies/ml) est en augmentation régulière. Ceci ne doit

pas masquer que 8 % environ des patients suivis en milieu hospitalier sont en situation d'échec thérapeutique, c'est-à-dire traités depuis plus de six mois, avec moins de 200 lymphocytes CD4/mm³ et plus de 30 000 copies/ml de charge virale. Le caractère transversal de ce type d'analyse rend difficile son interprétation. Ainsi, 12,6 % des patients de cette file active de la fin de l'année 1998 n'étaient pas traités par antirétroviraux. Parmi les patients traités, 0,5 % recevaient une monothérapie, 21,5 % une bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, 66,4 % une trithérapie avec un inhibiteur de protéase, et 11,6 % au moins quatre antirétroviraux. Les prescriptions d'antirétroviraux dans la file active hospitalière sont très diverses et évoluent rapidement, reflétant les pratiques individuelles et l'adaptation des recommandations aux cas individuels, à leur histoire et à leur situation bioclinique et comportementale.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Les sources d'information sur le VIH/SIDA sont multiples en France mais ne rendent pas compte de la dynamique actuelle de l'épidémie. La récente décision de rendre obligatoire la déclaration de l'infection à VIH devrait aboutir à une meilleure connaissance de l'incidence des nouveaux diagnostics dans notre pays. Ceci suppose que le système, expérimental en 1999, soit généralisé l'an prochain et que les laboratoires d'analyses biologiques et médicales et les prescripteurs soient motivés à le faire et enfin, que la pratique du dépistage reste élevée et bien ciblée. Ces données devraient être particulièrement utiles à la définition de stratégies pour augmenter la prise en charge précoce après le sérodiagnostic, notamment pour les sujets hétérosexuels.

Les difficultés d'accès au diagnostic et à la prise en charge de certaines populations marginalisées ou mal insérées, fréquemment évoquées, sont mal documentées et devraient rapidement donner lieu à des enquêtes spécifiques.

La compréhension de la dynamique actuelle de l'épidémie et son importance en France, notamment au travers des travaux de l'AC23 de l'ANRS, est une priorité pour permettre l'information de la population et le ciblage des politiques de lutte contre le VIH/SIDA en France.

Les informations épidémiologiques et statistiques en provenance du milieu carcéral, des réseaux ville-hôpital, des structures de prise en charge des toxicomanes et des centres de dépistage anonyme et gratuit doivent être mieux exploitées pour améliorer

la compréhension de l'épidémie et optimiser le dispositif de diagnostic et de prise en charge, afin en particulier de lutter contre les discontinuités thérapeutiques.

Enfin, les dispositifs d'observation des effets secondaires cliniques (modifications corporelles, troubles cardiovasculaires) et biologiques (métabolisme glucidolipidique, résistance aux médicaments) des traitements antirétroviraux devraient être renforcés, au travers notamment d'une coordination des systèmes de pharmacovigilance et des bases de données hospitalières.

Points forts

Depuis 1996, l'efficacité des traitements antirétroviraux a réduit l'intérêt d'une surveillance basée seulement sur les cas de SIDA. L'estimation de la vitesse actuelle de propagation de l'épidémie en France (incidence) et de l'évolution du nombre de personnes infectées par le VIH (prévalence) n'a pas été réactualisée récemment. Enfin, il semble que l'épidémie en France concerne de plus en plus des personnes d'origine étrangère et en situation de précarité.

Il est recommandé que :

- la déclaration obligatoire de la séropositivité VIH, en expérimentation dans 22 départements français, soit rapidement étendue à tout le territoire, de façon à mieux adapter les dispositifs de prévention, de diagnostic et de prise en charge. Elle doit être expliquée aux acteurs de santé,*
- des recherches soient rapidement menées pour produire de nouvelles estimations contribuant à l'évaluation des programmes de lutte contre l'infection,*
- soient mieux caractérisées les relations entre VIH et précarité.*

BIBLIOGRAPHIE

1. Direction des Hôpitaux (Nadal J.M. et coll.). Sida et Hépatite C. Les chiffres clés. 7^e édition. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1999, 90 p.
2. Réseau National de Santé Publique. Surveillance du SIDA en France. Situation au 30 juin 1998. Bull. Epidemiol. Hebd., 1998, 37 : 157-163.
3. LOT F., PILLONEL J., PINGET R. et al. Diminution brutale du nombre de cas de SIDA. Rôle des nouvelles stratégies thérapeutiques ? Bull. Epidemiol. Hebd., 1997, 11 : 43-45.

4. MOUTON Y., ALFANDARI S., VALETTE M. et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centers. *AIDS*, 1997, 11 : F101-F105.
5. SPIRA R., MARIMOUTOU C., BINQUET C. et al. For the Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). Rapid change in the use of antiretroviral agents and improvement in a population of HIV-infected patient: France, 1995 to 1997. *J. Acquired Immune Defic. Syndr. Human. Retrovirol.*, 1998, 18 : 358-364.
6. Centre Coopérateur de Données Epidémiologiques sur l'Immunodéficience Humaine. Retour d'Informations Clinico-Epidémiologiques (RICE) n° 6. INSERM SC4. Paris 1999. 219 p.
7. SAVIGNONI A., LOT F., PILLONEL J., LAPORTE A. Situation du SIDA dans la population étrangère domiciliée en France. Institut de Veille Sanitaire. Saint Maurice 1999. 16 p.
8. BRICE L. et les membres du Réseau des ORS sur le VIH. Infection à VIH : RESORS-VIH. *Bull. Epidemiol. Annu.*, 1999, 2 : 27-29.
9. GOULET V., LAURENT E., SEDNAOUI P. Les gonococcies en France en 1997 : Réseau RENAGO. *Bull. Epidemiol. Annu.*, 1999, 2 : 43-46.
10. Direction des Hôpitaux : un logiciel médical adapté au suivi de la pathologie VIH : DMI 2. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Paris, Mai 1989.
11. LEBLANC G., GUIN E., COURTIAL-DESTEMBERT S. et al. Activité liée au VIH dans 24 sites hospitaliers de France métropolitaine entre 1995 et 1997. *Bull. Epidemiol. Hebd.*, 1998, 44 : 192-193.
12. BOURDILLON F. pour l'équipe du Bureau DH/EO2 de la Direction des Hôpitaux. Activités hospitalières, échec thérapeutique, prescription d'antirétroviraux. Note aux coordinateurs médicaux et administratifs des CISIH. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Paris, 1999, 16 p.

4

Bilan initial Suivi thérapeutique

BILAN INITIAL ET SUIVI DES PATIENTS

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

Le bilan initial permet :

- d’apprécier le retentissement de l’infection par le VIH sur le système immunitaire par la mesure des lymphocytes CD4,
- de quantifier l’ARN-VIH plasmatique (charge virale), qui constitue, avec les CD4, l’élément essentiel du pronostic,
- de rechercher des co-infections par les virus des hépatites.
- de débiter si nécessaire un traitement antirétroviral et un traitement préventif des infections opportunistes,
- d’établir avec le patient et éventuellement son entourage, avec son médecin traitant, une relation de confiance facilitant le suivi ultérieur, la compréhension et l’adhésion aux traitements,
- de prendre en compte les problèmes d’insertion, de couverture sociale et les problèmes psychologiques pour mettre en place les mesures de soutien et d’accompagnement.

L’interrogatoire doit permettre d’évaluer la consommation de tabac, d’alcool, de substances illicites, de traitements réguliers prescrits ou non (traitement de substitution, psychotropes...). Il doit rechercher l’existence de facteurs de risque cardio-vasculaire personnels et familiaux : diabète, HTA, dyslipidémie...

L’examen clinique doit être complet. Chez la femme, un examen gynécologique comportant un frottis est recommandé. Un entretien avec un diététicien, un assistant social, un psychologue doit également être systématiquement proposé.

Suivi des patients non traités

Le suivi a pour but d'apprécier l'évolution de l'infection à VIH et de rediscuter les indications thérapeutiques. Ces personnes ont le plus souvent un déficit immunitaire absent ou modéré, associé à une charge virale faible. La surveillance repose sur le suivi des lymphocytes CD4 et de l'ARN-VIH plasmatique, tous les 3 à 6 mois en fonction de la cinétique d'évolution de ces marqueurs. Les transaminases sont dosées systématiquement en cas de co-infection par le VHC et/ou le VHB.

Suivi des patients sous traitement

C'est actuellement la majorité des patients (88 % des patients suivis à l'hôpital).

La décision thérapeutique requiert une information personnalisée du patient. Elle est prise après vérification des mesures de la charge virale et des CD4, dans un délai d'un à trois mois pour confirmer le résultat initial.

Chez le patient traité, le suivi est orienté vers trois axes :

- efficacité immuno-virologique du traitement,
- adhésion au schéma thérapeutique prescrit,
- tolérance clinique et toxicité biologique.

Le suivi repose sur un contrôle biologique (ARN-VIH, CD4, NFS, transaminases) 1 mois après l'initiation du traitement, pour vérifier l'existence d'un début de réponse et l'absence de toxicité immédiate.

La surveillance ultérieure de l'efficacité est trimestrielle (ARN-VIH ; CD4).

Le dosage plasmatique des antiviraux doit être réalisé dans certaines situations (*voir chapitre 10*).

La surveillance de la toxicité est généralement trimestrielle. Cependant, en début de traitement, pour certaines molécules (*voir RCP*), en cas de terrain favorisant (hépatopathie, alcoolisme), un suivi mensuel peut être nécessaire. Il repose sur les paramètres habituels : toxicité hématologique (NFS), hépatique (transaminases, bilirubine), pancréatique (amylase, lipase), rénale (créatinémie), musculaire (CPK).

Un bilan métabolique à jeun doit être réalisé chez tous les patients sous multithérapie (avant la mise sous traitement puis tous les 3 à 6 mois selon la prise d'IP ou non). Il comporte une glycémie, un dosage de cholestérol et de triglycérides, voire un test de tolérance au glucose (selon les situations).

Un examen gynécologique annuel est recommandé.

Suivi des patients ayant des CD4 inférieurs à 200/mm³

Chez les patients ayant un déficit immunitaire, en l'absence de traitement ou en cas d'échec immunologique, le but du suivi clinique est de dépister une éventuelle infection opportuniste.

La réalisation d'un fond d'œil et la recherche de marqueurs de réplication du CMV (antigénémie pp65, PCR-CMV) sont recommandées tous les 6 mois chez les patients ayant moins de 50 CD4/mm³. Le dépistage précoce d'une infection à MAC peut être proposé par la réalisation d'hémocultures sur milieu spécifique.

BILAN À RÉALISER EN CAS D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE

L'échec thérapeutique est difficile à appréhender de manière uniforme, dans une population de patients très hétérogènes par leur niveau d'ARN-VIH plasmatique (initial au moment de l'échec), leur niveau de déficit immunitaire, leurs traitements antérieurs et en cours. L'échec peut être immuno-virologique, avec persistance ou remontée de la charge virale et CD4 abaissés, ou discordant, avec échec virologique isolé (charge virale élevée mais CD4 restant élevés) ou immunologique isolé (charge virale indétectable mais CD4 restant abaissés). Le niveau d'ARN-VIH au-delà duquel le patient est considéré comme en échec reste discuté (1 000 à 5 000 copies/ml).

Pour étudier les mécanismes d'échec virologique, trois éléments sont à considérer dans le bilan : le traitement (puissance de son efficacité), le virus (souches résistantes), le patient (adhésion, pharmacologie des molécules, interactions).

La première étape est de confirmer l'échec virologique par un contrôle rapproché de l'ARN-VIH plasmatique. Une cause d'ascension transitoire de la charge virale doit être éliminée : infection intercurrente, vaccination, interruption thérapeutique temporaire...

La deuxième étape vise à vérifier l'adhésion thérapeutique, dans une relation de confiance avec le patient, avec une attitude compréhensive vis-à-vis des difficultés éventuelles liées aux médicaments. On pourra s'aider :

- de marqueurs biologiques témoignant d'une « imprégnation » (macrocytose, hypertriglycémie, hyperbilirubinémie...),
- de dosages du taux sérique de certaines molécules en les interprétant par rapport à l'heure de la dernière prise.

L'adhésion thérapeutique reste cependant un élément très difficile à apprécier. Si elle semble bonne, il faut rechercher des causes pharmacologiques individuelles aboutissant à des concentrations thérapeutiques inefficaces : mauvaise absorption, décalage des horaires de prise, réduction posologique liée à des effets secondaires ou interactions médicamenteuses. Cette étape s'appuie sur la réalisation de dosages sanguins des antirétroviraux (en particulier des IP), en sachant qu'il existe de grandes variabilités intra- ou interindividuelles dans la pharmacocinétique d'une molécule et que des dosages ponctuels ne reflètent pas l'exposition thérapeutique.

L'intérêt de la recherche d'une résistance dans le choix des thérapeutiques de relais est en cours d'évaluation (*voir chapitre 5*,

Tableau 4-1 Suivi biologique d'une personne infectée par le VIH traitée ou non par les antirétroviraux

	Bilan initial	Patients non traités	Patients traités (tous les 3 mois)	Patients traités avec CD4 <50 (tous les 3 mois)
Sérologie VIH	+	-	-	-
NFS, plaquettes	+	+	+	+
CD4-CD8	+	+	+	+
ARN-VIH	+	+	+	+
Transaminases	+	+	+	+
Créatinémie	+	+	+	+
Sérologie VHB	+	Tous les ans si recherche négative au bilan initial		
Sérologie VHC ± PCR VHC	+			
Sérologie toxoplasmose	+			
Sérologie CMV	+			
Sérologie syphilis	+			
IDR 10u	discutée	-	-	-
Examen gynécologique	+	annuel	annuel	semestriel
Radio du thorax	+	-	-	-
Fond d'œil	-	-	-	+
CMV (antigénémie ou PCR)	-	-	-	semestriel
Hémoculture (recherche de MAC)	-	-	-	semestriel
Surveillance de la toxicité des antirétroviraux : CPK, bilirubine, amylase, créatinine, glycémie, triglycérides, cholestérol (à jeun)	-	-	+	+

Suivi virologique, p. 35, tests de résistance aux antirétroviraux). Cette étude repose actuellement sur les tests génotypiques de résistance. Leur utilisation doit être discutée en cas d'échec d'un traitement initial, où la résistance ne semble pas être le primum movens de l'échec et où il existe encore des alternatives thérapeutiques certaines.

La réalisation de ces tests génotypiques est recommandée dans les échecs virologiques de deuxième voire troisième intention, en se rappelant que ces tests ne peuvent être réalisés de façon optimale que si le niveau d'ARN-VIH plasmatique dépasse 2 000 à 3 000 copies/ml.

Ainsi, l'interprétation du bilan d'un échec virologique fera intervenir cliniciens, pharmacologues et virologues, pour adapter au mieux les thérapeutiques ultérieures.

5

Suivi virologique

L'ARN-VIH PLASMATIQUE

État des connaissances en 1999

Il est maintenant bien établi que l'ARN-VIH plasmatique est un marqueur prédictif de l'évolution de l'infection, indépendant et complémentaire du taux de CD4 [1]. Ce marqueur se révèle indispensable au suivi thérapeutique, apportant une information pertinente sur l'efficacité, la tolérance, voire l'observance d'un traitement antirétroviral.

Réduire la charge virale globale de l'organisme est l'objectif thérapeutique principal des antirétroviraux dont le rôle est de bloquer la réplication virale et d'empêcher l'extension de l'infection à de nouvelles cellules. Le fait de pouvoir maintenir des niveaux de réplication indétectables avait fait dire à certains qu'il serait possible, en utilisant de tels médicaments, d'éradiquer l'infection et d'éliminer le virus de l'organisme. Plusieurs résultats récents sont venus contredire cette hypothèse :

– Il est maintenant démontré que, sous traitement efficace au long cours, le stock de cellules infectées à l'état latent diminue progressivement mais faiblement (y compris chez des patients pour lesquels le taux d'ARN-VIH est maintenu à un niveau <20 copies/ml). Cette diminution est de l'ordre de 0,5 log par an et des résultats récents donnent une estimation d'environ 60 ans pour conduire à une éradication virale de l'organisme [2].

– L'effet des antirétroviraux n'est en fait qu'un simple effet virus-tatique, ceci est démontré par le fait qu'un arrêt brusque de traitement conduit, dans les jours qui suivent, à une remontée de la réplication virale avec production de particules virales par les cellules circulantes. Ceci a aussi été observé chez des patients dont le taux d'ARN-VIH était indétectable depuis plusieurs mois [3].

L'objectif d'éradication virale semble abandonné et les objectifs de recherche thérapeutique actuels visent à montrer qu'il serait

possible de stabiliser l'infection dans un état d'équilibre immunovirologique, sans réplication virale et donc sans évolution clinique. Il reste de nombreuses questions encore sans réponse à ce jour, concernant notamment l'intérêt au long cours de traitements associant de l'immunothérapie, la durée minimale de tels traitements, ainsi que l'intérêt d'éventuelles interruptions de traitement.

En définitive, l'objectif thérapeutique en 1999 est à court terme une réduction rapide du taux d'ARN-VIH plasmatique, associé à long terme à une bonne tolérance et à une bonne acceptation du traitement, pour maintenir au mieux le taux d'ARN-VIH plasmatique le plus bas possible et le plus longtemps possible. Ces conditions sont nécessaires pour maintenir ou restaurer un statut immunitaire fonctionnel, compétent et efficace.

Aspects techniques

Les conditions de prélèvement, de transport et l'expression des résultats rendus par les laboratoires sont identiques à celles décrites dans le rapport précédent. Il faut rappeler que le stockage des plasmas est obligatoire pendant une durée de un an à -80°C . Un deuxième Contrôle National de Qualité pour l'ARN-VIH plasmatique a été mené en France en 1998 auprès de 109 laboratoires réalisant cet examen. Les résultats montrent de très faibles variabilités intra-laboratoires et inter-laboratoires, confirmant une bonne capacité des laboratoires à la réalisation de ces tests [4].

Les trois tests disponibles actuellement en France présentent quelques modifications par rapport aux versions précédentes, cela concerne notamment leur sensibilité :

- le test Monitor 1.5 de la firme Roche a un seuil de sensibilité de 400 copies/ml, il peut être rendu « ultrasensible » (selon des modifications d'utilisation) et atteindre un seuil de sensibilité de 20 copies/ml,
- le test Quantiplex (B-DNA) de la firme Chiron-Bayer a une limite de détection de 50 copies/ml,
- le test Nuclisens 2.0 de la firme Organon a une limite de détection de 80 copies/ml (ou de 40 copies/ml si l'on utilise le double de volume de plasma, soit 2 ml).

Des résultats préliminaires obtenus au cours d'essais thérapeutiques suggèrent qu'un taux d'ARN-VIH plasmatique maintenu inférieur à 20 copies/ml soit associé à une suppression virale plus complète et plus durable qu'une réduction d'ARN-VIH à un niveau compris entre 20 et 200 copies/ml, sans que la signification clinique de tels résultats soit claire [5].

En définitive, la possibilité de choisir un seuil de détection plus bas (20 copies/ml pour Monitor et 40 copies/ml pour Nuclisens) doit se faire en concertation entre le biologiste et le clinicien.

Des études effectuées lors de l'évaluation pour l'enregistrement de ces nouvelles trouses montrent que leurs caractéristiques sont équivalentes à celles des précédentes en terme de reproductibilité dans la quantification. Par contre, des problèmes de spécificité ont été mis en évidence pour la trousse Quantiplex (environ 7 % de faux positifs) et pour la trousse Monitor (moins de 1 % de faux positifs). Ces résultats obtenus à l'aide de sérums VIH-séronégatifs sont importants à prendre en compte lors de l'utilisation de ces tests au cours du diagnostic des primo-infections. Ils imposent la prudence : dans ce contexte, ces tests doivent uniquement être utilisés comme outil complémentaire, le diagnostic définitif de l'infection ne pouvant être posé que sur la présence d'une sérologie VIH positive. Aucune étude à ce jour n'a fait état de résultats d'ARN-VIH faussement positifs chez des sujets VIH séropositifs : dans ce contexte, ce problème de spécificité doit sans doute aussi exister.

La comparaison de résultats d'échantillons quantifiés par les différentes trouses montre que les divergences obtenues pour les formats précédents persistent même si elles se sont atténuées ; en cas de changement par le patient de centre ou de laboratoire, ceci doit être pris en compte pour l'analyse des résultats. La recommandation de comparer à l'aide de la même technique les résultats séquentiels d'ARN-VIH plasmatique demeure, particulièrement lors du suivi de valeurs basses proches des valeurs-seuil.

Le résultat chez un même patient peut varier d'un facteur 3 (soit 0,5 log₁₀) sur deux prélèvements consécutifs sans que cela représente une signification particulière ; par contre dans les valeurs basses, la variabilité est plus importante et peut dépasser un facteur 3. Il faut rappeler que des infections intercurrentes ou une vaccination peuvent induire une augmentation transitoire de la charge virale : on évitera donc toute mesure au cours de tels événements, ou bien on les prendra en compte pour l'interprétation des résultats.

Il faut souligner que les tests de quantification d'ARN-VIH sont spécifiques des souches VIH-1, aucun des tests actuels ne permet la quantification des souches de VIH-2 ni des VIH-1 groupe O. De fait, en cas de résultats apparemment discordants entre un taux de CD4 bas et un ARN-VIH indétectable, il convient de discuter les résultats avec le biologiste. Lors de l'initiation d'un traitement, il est important de vérifier dans le dossier du patient qu'il existe un résultat positif de Western-blot VIH-1. Les différents tests n'ont pas la même capacité à quantifier les VIH-1 de sous-types non-B qui représentent 15 à 20 % des VIH-1 circulant en France. La

trousse Quantiplex présente les meilleures performances en la matière, cependant la trousse Monitor s'est considérablement améliorée et des difficultés de quantification de certaines souches sont rarement observées. Par contre, la trousse Nuclisens n'a subi aucune modification alors qu'elle présentait de réels défauts de quantification de virus de sous-types non-B, il convient donc d'être très prudent lors de l'analyse de résultats obtenus pour de tels échantillons analysés par cette trousse (particulièrement chez des sujets d'origine africaine). C'est par comparaison des résultats obtenus à l'aide d'une autre trousse que l'on peut identifier un éventuel problème.

Rythme des prescriptions

En l'absence de traitement, une surveillance du taux d'ARN-VIH tous les trois à six mois reste suffisante. La décision d'instaurer un traitement justifie de réaliser deux mesures à quelques semaines d'intervalle. Après initiation du traitement, une première mesure devrait être réalisée à un mois afin de vérifier une diminution correcte de la charge virale circulante. Par la suite, une surveillance régulière tous les trois mois semble raisonnable, sauf en cas de difficultés particulières (problèmes de tolérance du traitement, difficultés d'adhésion au traitement ou résultats virologiques et/ou immunologiques insuffisants). En cas de rebond important de la charge virale, il convient de contrôler les résultats par une deuxième mesure, avant de décider un éventuel changement de traitement.

La quantification virale dans des compartiments tels que les ganglions ou le liquide séminal n'est pas recommandée actuellement dans la prise en charge de l'infection et le suivi thérapeutique. Les résultats obtenus au cours de protocoles thérapeutiques montrent, dans la majorité des cas, une réelle diminution de la réplication virale dans la sphère génitale, avec une diminution de l'ARN-VIH du liquide séminal. Cependant, la persistance de cellules infectées a été rapportée par plusieurs groupes. Elle justifie totalement le maintien des mesures de prévention de l'infection, même chez des patients sous traitement efficace.

La quantification de l'ARN-VIH plasmatique est, à ce jour, le meilleur marqueur de quantification de la réplication virale. D'autres méthodes permettant notamment la quantification du nombre de cellules infectées latentes (PCR-ADN quantitative) ou celle du nombre de ces cellules en phase répllicative (mesure des ARN-VIH intracellulaires) ne sont pas recommandées actuellement, en dehors de protocoles de recherche qui permettront d'en définir l'intérêt, ainsi que l'interprétation des résultats obtenus.

Points forts

L'objectif du traitement antirétroviral est la réduction de l'ARN-VIH plasmatique la plus importante et la plus durable possible. Les nouveaux tests ont des seuils de sensibilité inférieurs à 50 copies/ml.

Il est recommandé d'utiliser pour le suivi d'un même patient un seul type de test.

BIBLIOGRAPHIE

1. MELLORS J.W., MUNOZ A., GIORGI J.V. et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes as the prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann. Intern. Med.*, 1997, 126 : 946-954.
2. FINZI D., BLANKSON J., SILICIANO J. et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nature Medecine*, 1999, 5 : 512-517.
3. JUBAULT V., BURGARD M., LE CORFEC E. et al. High rebound of plasma and cellular HIV load after discontinuation of triple combination therapy. *AIDS*, 1998, 12 : 2358-2359.
4. CHOUQUET C., LINDECKER V., MAISONNEUVE P. et al. Contrôle National de Qualité de l'ARN-VIH plasmatique. 1999, Agence du Médicament.
5. RABOUD J., MONTANER J., CONWAY B. et al. Suppression of viral load below 20 copies/mL is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS*, 1998, 12 : 1619-1624.

TESTS DE RÉSISTANCE AUX ANTIRÉTROVIRAUX

La résistance aux antirétroviraux est une des causes d'échec thérapeutique. Elle est liée à des mutations sur les gènes codant la reverse transcriptase (RT) et/ou la protéase qui deviennent alors insensibles aux antirétroviraux. Compte tenu de sa variabilité et de la dynamique de la réplication virale, les VIH existent dans l'organisme sous forme d'une population hétérogène de variants viraux, au sein de laquelle chaque mutation du virus peut être présente à plusieurs milliers d'exemplaires. Certaines de ces mutations, appelées mutations de résistance, sont associées à une diminution de la sensibilité du virus aux antirétroviraux. Ainsi, quand la réplication virale a lieu en présence de l'antiviral, celui-

ci va opérer une sélection sur les populations de mutants pré-existant à son instauration. Pour certains antirétroviraux, comme les inhibiteurs de RT non nucléosidiques, une seule mutation suffit à conférer au virus un niveau élevé de résistance ; la sélection de résistance peut donc être extrêmement rapide. Pour d'autres antiviraux plusieurs mutations doivent être présentes sur le même génome viral pour que la résistance s'installe ; dans ce cas la sélection des mutations se fera par étapes progressives. La meilleure prévention de l'apparition de résistance est assurée par une inhibition maximale et durable de la réplication virale.

Deux types de tests de résistance existent : les tests génotypiques et phénotypiques. La description de ces tests, leur interprétation, et leurs conditions de réalisation sont présentés à la fin du chapitre. Les recommandations qui suivent ne concernent que les tests génotypiques, les seuls réellement disponibles. Le rôle et la place des tests phénotypiques sont à l'étude.

Primo-infection et infection récemment acquise

L'utilisation large d'antirétroviraux et la sélection de souches résistantes chez les personnes traitées exposent à la transmission de variants résistants par voie sexuelle, parentérale ou de la mère à l'enfant. La transmission de virus résistant à des molécules appartenant à chacune des 3 classes thérapeutiques a été documentée. Il a été montré dans différentes études conduites aux Etats-Unis, pendant la période 1996-1998, chez des sujets en phase de primo-infection, que la fréquence de transmission de variants résistants variait de 5 à 20 % [1]. Cette fréquence, en France, est de l'ordre de 5 % en 1997-1998.

L'impact de la résistance primaire sur l'efficacité du traitement a été rarement étudié [1]. Dans un travail récent mené chez 53 sujets traités au stade de primo-infection, il n'a pas été retrouvé de relation entre les mutations et la réponse virologique ou immunologique à 6, 12 et 18 mois. Des données similaires ont été observées dans la cohorte française de primo-infection. Ces résultats suggèrent que d'autres paramètres, comme l'adhésion au traitement, jouent certainement un rôle majeur dans la réponse virologique.

Les recommandations concernent la primo-infection et les infections récentes acquises qui se définissent par une contamination documentée datant de moins d'un an.

Comme cela a été indiqué dans le précédent rapport, une surveillance épidémiologique prospective nationale de la résistance primaire aux antirétroviraux est indispensable. Par ailleurs, il serait souhaitable d'effectuer un recueil rétrospectif des données

acquises en 1998 par les laboratoires de virologie qui pratiquent déjà ces tests.

Afin de permettre la surveillance épidémiologique à l'échelon national et de documenter pour le patient les rares cas où l'on observerait un échec thérapeutique (défini comme la persistance d'un titre d'ARN plasmatique supérieur à 200 copies/ml au 3^e mois de traitement), il est recommandé d'analyser la séquence génétique de la reverse transcriptase et de la protéase, sur le 1^{er} prélèvement disponible du patient, avant toute mise au traitement. En aucun cas, ce test génotypique ne doit retarder la mise au traitement, mais son résultat devra être disponible pour le clinicien dans les trois mois qui suivent.

Si le patient est à distance de la séroconversion, l'analyse de la résistance sera effectuée dans le cadre d'études épidémiologiques et indépendamment de l'instauration d'un traitement.

Traitement initial

Les études réalisées chez des patients à distance de la primo-infection (plus d'un an après) et avant l'instauration du traitement mettent rarement en évidence la présence de mutations majeures de résistance. Ces études sont documentées par les résultats observés dans les essais thérapeutiques récents réalisés chez des patients naïfs. De plus, une étude française portant sur près de 400 patients analysés sur l'ensemble du territoire confirme totalement les résultats des essais thérapeutiques et démontre que plus on s'éloigne du moment de la contamination et plus la probabilité de mettre en évidence une mutation majeure de résistance est faible voire presque nulle après un délai d'un an [2]. À distance de la séroconversion et en l'absence de traitement, les souches sauvages ont habituellement un avantage réplcatif sur les souches mutantes. La réalisation des tests de résistance à distance de la séroconversion, pour guider le choix d'un traitement de première intention, n'est donc pas recommandée. La surveillance nationale, déjà instaurée sous l'égide de l'ANRS, doit continuer.

Utilisation des tests de résistance dans les échecs

Des publications ou présentations récentes ont documenté le rôle de la résistance dans les échecs virologiques, le pouvoir prédictif des mutations de résistance sur la réponse thérapeutique et l'utilité des tests dans la prise en charge thérapeutique.

Le rôle des mutations de résistance dans le rebond de la charge virale a été clairement démontré dans les essais thérapeutiques

utilisant des antirétroviraux en monothérapie : névirapine, lamivudine, ritonavir. Chez des patients présentant un échappement thérapeutique à un traitement de première intention, comportant un inhibiteur de protéase, plusieurs études ont montré que le rebond de la charge virale ne s'accompagnait pas de détection de mutants résistants vis-à-vis de cette classe d'antirétroviral. Dans l'essai Trilège l'analyse de l'adhésion au traitement et du rebond de la charge virale montre que les raisons majeures des échappements virologiques dans cet essai d'induction-maintenance sont liées soit à des difficultés à la prise de traitement soit à un pouvoir antiviral insuffisant (dans les bras de bithérapie) [3]. Des résultats comparables ont été montrés dans l'analyse des échappements lors de traitement de première intention : ACTG 343, dont le plan d'étude est similaire à Trilège, ou ACTG 347 comparant l'amprénavir associé à la zidovudine et à la lamivudine à l'amprénavir en monothérapie ou encore l'essai Mikado associant stavudine, zalcitabine et saquinavir soft gel.

Ainsi dans ces essais de traitement de première intention, le rebond de la charge virale ne s'accompagne pas de détection de mutations de résistance, sauf celle associée à la résistance à la lamivudine. Mais l'on sait que celle-ci est habituellement sélectionnée en quelques jours dès que l'ARN-VIH plasmatique devient détectable chez un patient recevant de la lamivudine.

Le rôle de la résistance dans ces échecs virologiques à un traitement de première intention ne semble donc pas déterminant, contrairement à ceux de l'adhésion ou de l'insuffisance de puissance du traitement antiviral. Il ne faut pas écarter la possibilité que les tests de résistance actuels ne soient pas capables de détecter une population virale résistante minoritaire. Il faut aussi insister sur le fait que toutes ces études ont analysé le rebond viral précoce, du fait d'un suivi rapproché des patients, ce qui ne correspond pas obligatoirement à la pratique clinique habituelle.

Dans les échecs à des traitements de 2^e, 3^e ou 4^e intention, le rôle de la résistance est mieux établi. Plusieurs études rétrospectives ont documenté la valeur prédictive des tests de résistance sur l'efficacité d'un traitement alternatif. La réponse au traitement, mesurée sur la diminution de la charge virale à la 12^e ou 24^e semaine, est corrélée à l'analyse phénotypique ou génotypique des souches avant l'instauration du nouveau traitement. Chez des patients antérieurement traités par des analogues nucléosidiques, la réponse à l'abacavir dépend de la sensibilité phénotypique des souches virales à cette molécule [4]. Les mêmes auteurs ont montré que chez des patients traités à la zidovudine, la réponse à l'abacavir est liée au nombre de mutations associées à la résistance à la zidovudine [4]. Chez des patients présentant

un échec thérapeutique à un traitement comportant un inhibiteur de protéase, plusieurs présentations ont rapporté la valeur prédictive des résultats de résistance sur l'efficacité d'un traitement alternatif comportant un autre composé de cette même classe. Ainsi, il a été rapporté que la réponse à l'association ritonavir/saquinavir est associée au nombre de mutations sur le gène de la protéase, ainsi, mais à un moindre degré, qu'au titre initial de la charge virale et au nombre de traitements antérieurs [5]. Des résultats similaires ont été présentés en ce qui concerne la réponse au nelfinavir.

Il faut souligner que ce type d'études est difficile à analyser car la réponse ne dépend pas seulement de la molécule étudiée mais aussi des autres antirétroviraux introduits lors du changement thérapeutique. Ainsi, il a été rapporté que chez des patients ayant reçu plusieurs traitements antérieurs, la réponse virologique, après un échec à l'indinavir, n'est maintenue que lorsque la souche virale est sensible phénotypiquement à au moins 2 des 4 antirétroviraux du traitement alternatif [6]. Des résultats similaires ont été présentés dans l'essai Megahaart où une corrélation a été retrouvée entre le nombre de composés actifs (au minimum plus de 3 sur 6 à 8) et la réponse virologique. Enfin, dans l'essai CNAB 2007 associant abacavir, amprénavir et éfavirenz chez des patients très longuement prétraités, les résultats des tests génotypiques n'étaient pas prédictifs de la réponse virologique contrairement aux tests phénotypiques [7].

Deux essais, VIRADAPT et GART, ont évalué prospectivement l'intérêt des tests génotypiques dans la prise en charge de l'échec virologique. Dans l'essai VIRADAPT, 108 patients en échec thérapeutique ont été randomisés en 2 groupes : 43 patients ont eu un changement thérapeutique selon les pratiques cliniques habituelles et 65 ont reçu un traitement alternatif guidé par l'examen génotypiques interprété selon les recommandations de Stanford [8]. La diminution de la charge virale était à M3 et M6 significativement plus importante chez les patients ayant bénéficié d'une analyse génotypique (-1,2 et -1,3 log) que chez ceux traités en fonction de l'histoire thérapeutique antérieure (-0,45 et -0,7 log). Le pourcentage de patients dont la charge virale devenait indétectable était significativement plus élevé à M3 (31 vs 15 %) mais plus à M6.

Dans l'essai GART, 78 patients étaient inclus dans un bras où le choix du traitement se faisait sur la base des résultats des tests génotypiques et 75 patients dans un bras où le traitement était choisi selon les bonnes pratiques cliniques [9]. La diminution de la charge virale était significativement différente à M1 et M2 (-1,2 log versus -0,6) mais ne l'était plus à M3. La diminution de la charge virale était corrélée au nombre de drogues actives pres-

crites. En fait le traitement suggéré par le groupe d'experts dans le bras avec génotype n'a été réellement prescrit que dans 54 % des cas. D'autre part, il faut souligner l'absence d'un bras où le groupe d'experts aurait donné son avis en l'absence des résultats des tests génotypiques.

Ces deux essais prospectifs semblent montrer l'intérêt de l'utilisation des tests génotypiques au cours d'un changement de traitement, dans un suivi à court terme. Ils ne montrent pas dans quelle situation clinique (1^{er} échec ou échecs ultérieurs) le génotype est le plus utile. Plusieurs essais de ce type sont en cours aux USA et en Europe, dont l'essai Narval en France où les patients sont randomisés dans 3 bras : phénotype, génotype et pratique clinique.

Échec au traitement initial

Les tests de résistance peuvent ne pas être très informatifs s'ils sont réalisés précocement lors de l'échappement virologique. Il est certain que dans cette situation clinique, les traitements alternatifs possibles sont encore nombreux mais aussi que ce potentiel thérapeutique doit être préservé.

Dans certains cas d'échec à un traitement de 1^{re} intention, les tests de résistance peuvent être particulièrement utiles pour éliminer les antirétroviraux qui s'avèreraient inefficaces du fait des résistances croisées : par exemple, après un traitement par la zidovudine, un traitement alternatif par l'abacavir ou la stavudine peut s'avérer peu efficace, si de nombreuses mutations associées à la résistance à la zidovudine ont été sélectionnées. De même, il est connu qu'un traitement par l'indinavir ou le nelfinavir peut sélectionner la mutation au codon 90 du gène de la protéase qui obère toute efficacité d'un traitement alternatif par le saquinavir.

C'est aussi le cas lorsque la stratégie thérapeutique a comporté un changement différé par rapport au rebond de la charge virale, avec réplication virale pendant plusieurs mois, même à un niveau relativement modéré (de l'ordre de 5 000 copies/ml par exemple), qui entraîne à terme la sélection de mutations de résistance.

Dans tous les cas, la prescription d'un test de résistance doit s'inscrire dans une démarche de changement thérapeutique et ne doit pas servir à décider de ce changement.

Échec à un traitement de 2^e, 3^e intention

L'échec à un traitement de 2^e ou de 3^e intention constitue une indication des tests analysant la résistance du VIH aux antirétroviraux. Dans cette situation, le niveau de charge virale est com-

patible avec la sensibilité des tests* qui peuvent ainsi être utilisés pour guider le clinicien dans le choix du nouveau régime thérapeutique. Les tests génotypiques documentant la séquence de la transcriptase inverse et de la protéase, doivent pouvoir s'intégrer à l'ensemble des paramètres clinico-biologiques du patient et l'analyse de la résistance du VIH aux antirétroviraux ne doit pas être dissociée de celle de l'histoire thérapeutique du patient et de son adhésion aux traitements.

L'essai Narval (ANRS 88) devrait permettre de mesurer l'intérêt des tests génotypiques et/ou phénotypiques, dans ces situations cliniques.

Multi-échecs

Plusieurs essais de renforcement thérapeutique associant 7 à 8 antirétroviraux ont analysé les profils de résistance des patients présentant un échec thérapeutique après de nombreux traitements successifs [10]. Les analyses génotypiques montrent que dans ce cas un très grand nombre de mutations de résistance sont présentes dans les gènes de la RT et de la protéase avec une résistance probable à un très grand nombre de médicaments. Les analyses phénotypiques confirment ces résistances, souvent étendues à toute une classe d'antirétroviraux, et les résultats diffèrent peu de ceux du génotype.

L'utilisation des tests génotypiques de résistance chez ces patients ne semble a priori que peu aider au choix des combinaisons antirétrovirales.

Dans cette situation très complexe, les tests de résistance peuvent aider à supprimer du traitement des molécules qui en réalité sont inactives. L'absence de mutations associées à des traitements préalablement prescrits peut dans certains cas aider au choix des combinaisons des thérapeutiques qui seront recyclées.

Tests de résistance et prophylaxie post-exposition

Le traitement de prophylaxie post-exposition doit être instauré le plus précocement possible. Le choix du traitement du patient exposé doit se faire en fonction de l'histoire thérapeutique du patient source, quand elle est connue. Compte tenu du délai d'obtention du résultat du test génotypique, l'utilisation des tests de résistance n'est pas recommandée dans cette situation clinique.

* Les tests génotypiques sont plus difficiles à réaliser lorsque la mesure de l'ARN-VIH plasmatique est inférieure à 1 000 copies/ml.

Des études épidémiologiques sont en cours, analysant le profil de résistance des patients sources.

Tableau 5-1 Indications des tests génotypiques de résistance

Primo-infection et infection récente (<1 an)	Surveillance épidémiologique et résultat du test de résistance dans les 3 mois d'instauration du traitement
Traitement initial	Non recommandé
Échec au 1 ^{er} traitement	À considérer
Échec au 2 ^e , 3 ^e traitement	Recommandé
Multi-échecs	À considérer
Prophylaxie post-exposition	Non recommandé

Grossesse et enfants (voir chapitres 12 p. 143, et 13 p. 161)

Tests de résistance : méthodes, interprétation, réalisation

La mise en place des tests de résistance dans les laboratoires de virologie ne peut être comparée à celle des tests de mesure de la charge virale en 1996. Ces derniers, produits par des firmes commerciales, utilisaient des méthodes standardisées dans leur réalisation et leur interprétation. Les tests de résistance, aujourd'hui, n'ont pas encore acquis ce niveau de performances. Les tests génotypiques, les seuls disponibles, sont pour certains en voie de développement ou de perfectionnement. Leur interprétation reste difficile, nécessite une bonne expertise avec une mise à jour constante reposant sur les publications et les présentations.

Méthodes et interprétations

Les tests phénotypiques

Les tests phénotypiques permettent la détermination de la concentration d'antiviraux inhibant 50 % (CI 50) ou 90 % (CI 90) de la réplication virale. La plupart des tests sont actuellement réalisés par les recombinants–virus–assay (RVA). Cette seconde génération de test a été mise au point en 1994 et repose sur l'obtention de virus recombinants pour réaliser les tests phénotypiques [11]. Le génome viral est extrait du plasma des patients puis les gènes d'intérêt (RT et/ou protéase) sont amplifiés par

RT-PCR. Une co-transfection de ces produits de PCR associés à un plasmide contenant le génome viral complet délété vis-à-vis des gènes d'intérêt (RT et/ou protéase) permet d'obtenir des virus recombinants porteurs du gène muté. C'est sur ces virus que seront réalisés les tests phénotypiques. L'analyse du résultat est habituellement réalisée par comparaison avec celle d'une souche contrôle sensible. La souche du patient est considérée comme sensible si sa CI50 est au maximum 4 fois celle de la souche contrôle, intermédiaire quand elle est 4 à 10 fois supérieure et résistante quand elle est supérieure de plus de 10 fois. Il n'y a pas de validation clinique de cette interprétation.

Ces tests possèdent plusieurs avantages : possibilité de tester les virus plasmatiques (les plus récemment produits) et relative rapidité d'exécution [12]. Cependant ces tests, même miniaturisés et automatisés, nécessitent une infrastructure importante (laboratoire de sécurité, équipements, etc...) avec un nombre élevé de techniciens. Ils sont extrêmement coûteux et les contraintes techniques qu'ils imposent rendent leur utilisation très limitée à un tout petit nombre de laboratoires de recherche en France, où leur rôle dans la stratégie thérapeutique est à l'étude.

Aucun essai n'a jusqu'à présent évalué l'intérêt dans la pratique de ce type de test, ni sa supériorité sur les tests génotypiques. L'essai Narval de l'ANRS devrait permettre de répondre à ces deux questions.

Les tests génotypiques

Les tests génotypiques permettent de rechercher les mutations associées à la résistance aux antirétroviraux. La recherche de ces mutations s'effectue à partir de l'ARN viral plasmatique après extraction, transcription inverse et amplification par PCR des séquences nucléotidiques codant la transcriptase inverse et la protéase. L'analyse nécessite habituellement une concentration plasmatique d'ARN viral supérieure à 1 000 copies/ml.

Deux types de tests sont utilisables. La première catégorie permet la détermination de la séquence nucléotidique complète de la transcriptase inverse ou de la protéase. L'analyse d'autres régions génomiques (sites de clivage *gag* p7/p1 et p1/p6) est également possible bien que la pertinence clinique reste à préciser. La méthode de référence est le séquençage avec utilisation de di-deoxynucléotides fluorescents et de séquenceurs automatiques. Des troupes commercialisées sont disponibles (HIV-1 Genotyping®, Perkin Elmer Applied Biosystems® ; HIV-1 TruGene® Visible Genetics). Une autre méthode en cours d'évaluation, la technique des chips ou des puces, est le séquençage par hybridation sur

des microsursaces où sont fixées des sondes oligonucléotidiques [13]. Une bonne concordance entre ces deux méthodes de séquençage a été récemment rapportée [14]. La deuxième catégorie de tests repose sur le principe d'hybridation différentielle et limite l'analyse à certains codons spécifiques. Le test LiPA® (Line Probe Assay) commercialisé par la firme Abbott ne détecte actuellement qu'un nombre limité de mutations associées à la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [15]. Les performances des tests reposant sur ce principe d'hybridation différentielle sont limitées par le polymorphisme génétique des régions voisines aux codons analysés. Leur intérêt semble par ailleurs restreint du fait du nombre toujours croissant de mutations associées à la résistance aux antirétroviraux.

L'interprétation des mutations associées à la résistance aux antirétroviraux est complexe et nécessite une expertise particulière. Les tableaux 5-2, 5-3 et 5-4 montrent les mutations associées à la résistance aux analogues nucléosidiques, aux inhibiteurs de RT non nucléosidiques et aux inhibiteurs de protéase. Les mutations majeures sont généralement sélectionnées les premières dans le processus d'accumulation des mutations, sont plus ou moins spécifiques de l'inhibiteur et ont un effet important sur la diminution de sensibilité du virus à l'antirétroviral concerné. Les mutations mineures ont peu ou pas d'effet sur le niveau de résistance déjà atteint mais peuvent être sélectionnées parce qu'elles permettent au virus de retrouver pleinement ses capacités réplcatives. Cette distinction entre mutations majeures et mineures est essentiellement pertinente pour les mutations associées à la résistance aux inhibiteurs de protéase.

Tableau 5-3 Mutations associées à la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

SÉQUENCE DU GÈNE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE																	
Codons sauvages	M41	A62	K65	D67	T69	T69 -	K70	L74	V75	F77	Y115	F116	Q151	M184	L210	T215	K219
Codons mutés	L	V	R	N E/S	D	SSS SSA SSG	R	V	M/S/ A/T I	L	F	Y	M	I/V	W	Y/F	Q/E
MUTATIONS ASSOCIÉES À LA RÉSISTANCE A :																	
AZT	O	O		O		X	O		O	O		O	X		O	X	O
ddI		O	O			X		X	O	O		O	X	O			
ddC		O	O		X	X		O	O	O		O	X	O			
3TC		O				X			O	O		O	X	X			
d4T	O	O		O		X	O		X	O		O	X		O	O	O
ABC	O	O	O	O		X	O	O	O	O	O	O	X	O	O	O	O

X Mutation majeure O Mutation mineure

Tableau 5-3 Mutations associées à la résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

SÉQUENCE DU GÈNE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE											
Séquence sauvage	A98	L100	K101	K103	V106	V108	Y181	Y186	G190	P225	P236
Mutations	G	I	E	N	A	I	C/I	L/C	A/S	H	L
MUTATIONS ASSOCIÉES À LA RÉSISTANCE A :											
EFV		X	X	X		O		X	X	X	
NVP	O	X	X	X	X		X	X	X		
DLV		X	X	X	X		X	X		X	

X Mutation majeure O Mutation mineure

Tableau 5-4 Mutations associées à la résistance aux inhibiteurs de la protéase

SÉQUENCE DU GÈNE DE LA PROTÉASE																	
Codons sauvages	L10	K20	D30	M36	M46	I47	G48	I50	I54	L63	A71	G73	V77	V82	I84	N88	L90
Codons mutés	I	R	N	I	I/L	V	V	V	V/L	P	V/T	S	I	A/F/T/S	V	S/D	M
MUTATIONS ASSOCIÉES À LA RÉSISTANCE A :																	
IDV	O	O		O	X				O	O	O	O		X	X		X/O
SQV	O						X		O	O	O	O		O	X		X
NFV	O		X	O	O					O	O		O	O	X	X	X
APV					O	O		X	X/O	O				O	X		
RTV		O		O	O				O	O	O			X	X		O
ABT378					O	O		X		O					X		

X Mutation majeure O Mutation mineure

Les abréviations des acides aminés sont les suivantes :

A : alanine ; C : cystéine ; D : aspartate ; E : glutamate ; F : phénylalanine ; G : glycine ; H : histidine ; I : isoleucine ; K : lysine ; L : leucine ; M : méthionine ; N : asparagine ; P : proline ; Q : glutamine ; R : arginine ; S : sérine ; T : thréonine ; V : valine ; W : tryptophane ; Y : tyrosine.

Pour chacune des classes thérapeutiques d'antirétroviraux, un algorithme d'interprétation a été établi par le groupe Résistance de l'Action Coordonnée n° 11 de l'ANRS (tableaux 5-5, 5-6 et 5-7).

Tableau 5-5 Algorithme d'interprétation : analogues nucléosidiques

	Résistance génotypique	Résistance possible
AZT	<ul style="list-style-type: none"> • T215Y/F • Q151M ± A62V ± V75I ± F77L ± F116Y • insertion 68-69 (SS, SA, SG) ± D67E/S 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 mutations parmi : 41L, 67N, 70R, 210W, 219Q/E
3TC	<ul style="list-style-type: none"> • M184V/I • insertion 68-69 (SS, SA, SG) ± D67E/S 	<ul style="list-style-type: none"> • Q151M ± A62V ± V75I ± F77L ± F116Y
ddl	<ul style="list-style-type: none"> • L74V ± K65R ± M184V/I ± V75T • Q151M ± A62V ± V75I ± F77L ± F116Y • insertion 68-69 (SS, SA, SG) ± D67E/S 	<ul style="list-style-type: none"> • K65R ± V75T ± M184V/I
ddC	<ul style="list-style-type: none"> • T69D • Q151M ± A62V ± V75I ± F77L ± F116Y • insertion 68-69 (SS, SA, SG) ± D67E/S 	<ul style="list-style-type: none"> • K65R ± L74V ± V75T ± M184V/I
d4T	<ul style="list-style-type: none"> • V75M/S/A/T • 41L+67N+210W+215Y/F+69D/N • Q151M ± A62V ± V75I ± F77L ± F116Y • insertion 68-69 (SS, SA, SG) ± D67E/S 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 mutations AZT dont T215Y/F
ABC	<ul style="list-style-type: none"> • T215Y/F + M41L + M184V/I • Q151M ± A62V ± V75I ± F77L ± F116Y • insertion 68-69 (SS, SA, SG) ± D67E/S 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 mutations AZT dont T215Y/F • K65R, L74V, Y115F, M184V/I isolée • M184V/I + L74V • M184V/I + K65R

ABC : abacavir.

Il est essentiel que les résultats des tests génotypiques soient traduits par le virologue en drogues potentiellement actives, en s'appuyant sur des banques de données et des algorithmes d'interprétation validés dans des études clinico-virologiques. Il est aussi important d'insister sur le fait que les tests de résistance n'informent que sur la population virale majoritaire.

L'algorithme définit les résultats en : résistance, résistance possible et absence de résistance. Ces algorithmes devront être régulièrement actualisés afin d'intégrer les nouvelles données

Tableau 5-6 Algorithme d'interprétation : inhibiteurs non nucléosidiques de la RT

Mutations	Résistance génotypique
L100I	EFV, NVP, DLV
K101E	EFV, NVP, DLV
K103N	EFV, NVP, DLV
V106A	NVP, DLV
Y181C	NVP, DLV
Y181I	NVP
Y188C	NVP
Y188L	EFV, NVP, DLV
G190A/S	EFV, NVP
P225H	EFV
P236L	DLV

EFV : Efavirenz, NVP : névirapine, DLV : delavirdine.

Tableau 5-7 Algorithme d'interprétation : inhibiteurs de protéase

	Résistance génotypique	Résistance possible
IDV	<ul style="list-style-type: none"> • M46I/L • V82A/F/S/T • I84V • L90M* + 2 mutations mineures autres que 10 et 63 	<ul style="list-style-type: none"> • L90M
SQV	<ul style="list-style-type: none"> • G48V • I84V • L90M 	<ul style="list-style-type: none"> • V82A/F/S/T + 2 mutations mineures autres que 10 et 63
NFV	<ul style="list-style-type: none"> • D30N • I84V • N88S/D • L90M 	<ul style="list-style-type: none"> • V82A/F/S/T + ≥ 2 mutations parmi : M36I, M46I/L, A71V/T, V77I
APV	<ul style="list-style-type: none"> • I50V • I84V 	<ul style="list-style-type: none"> • M46I \pm I47V • I54V/L
RTV	<ul style="list-style-type: none"> • V82A/F/S/T • I84V 	<ul style="list-style-type: none"> • L90M et I54V/L ou A71T ou M46I/L ou G48V
ABT378	<ul style="list-style-type: none"> • I84V 	

IDV : indinavir, SQV : saquinavir, NFV : nelfinavir, APV : amprénavir, RTV : ritonavir.
 * L90M isolée entraîne une résistance à l'indinavir, quand le patient a préalablement reçu du nelfinavir.

issues des travaux scientifiques. Des programmes informatiques facilitant l'analyse et l'archivage des résultats ont également été proposés.

Les avantages des tests génotypiques par rapport aux tests phénotypiques résident dans leur accessibilité, leur rapidité (résultat rendu en moins de 7 jours), et leur aptitude à prédire dans une certaine mesure le phénotype de résistance. Ce dernier point mérite toutefois d'être évalué plus précisément grâce à l'analyse des données génotypiques et phénotypiques obtenues sur les mêmes échantillons. Par ailleurs, on peut attendre de ces tests une reproductibilité inter-laboratoire satisfaisante. Des contrôles de qualité doivent être organisés pour vérifier ce point et garantir la fiabilité des résultats. Les inconvénients des tests génotypiques et phénotypiques résident dans la difficulté à analyser les populations virales mixtes (estimation des proportions de virus résistants et sauvages) et à détecter les populations virales minoritaires (<20 %).

Conditions pratiques de réalisation

La réalisation des tests phénotypiques et génotypiques nécessite une charge virale plasmatique minimale de 1 000 copies d'ARN/ml environ, même si parfois des résultats peuvent être obtenus avec des titres moindres d'ARN plasmatique.

Ils sont réalisés à partir de prélèvement de sang (7 à 10 ml) recueilli sur anticoagulant type EDTA ou Citrate Dextrose. L'héparine est à proscrire à partir du moment où des PCR vont être réalisées. Le transport se fait au laboratoire, à température ambiante, en 6 à 12 h au maximum. Le délai maximal de transport est moins strict que pour les tests de charge virale.

Une fois décanté, le plasma sera au mieux gardé à -80°C . Cependant, des tests de résistance peuvent être réalisés, avec succès, à partir de sérums gardés plusieurs mois à -20°C . Dans certaines situations cliniques, il peut être intéressant d'essayer de les réaliser sur des sérums quand ce sont les seuls échantillons dont on dispose.

L'équipement requis est extrêmement différent selon la technique utilisée. Toute méthode utilisant une PCR nécessitera, comme d'habitude, un cloisonnement des manipulations qui devront s'effectuer selon un circuit cohérent.

Un technicien plein-temps réalise raisonnablement 20 analyses génotypiques (RT et protéase) par semaine.

Le coût d'une technique maison standardisé ANRS a été estimé aux alentours de 400 F pour la réalisation du séquençage des gènes RT et IP.

Mise en place des tests de résistance

La mise en place des tests de résistance doit s'accompagner d'un recueil national d'informations sur les indications de leur prescription ainsi que sur leur impact sur le choix thérapeutique. Une fiche « type » de recueil d'information doit être élaborée. Il est nécessaire que l'accès aux tests de résistance soit équitable sur le plan national. Dans tous les cas la prescription puis l'interprétation des tests de résistance doivent résulter d'une action concertée entre clinicien et virologue.

Points forts

La résistance aux antirétroviraux est une des causes de l'échec thérapeutique. Les tests génotypiques de résistance sont aujourd'hui disponibles.

Il est recommandé que les tests de résistance aux antirétroviraux soient rapidement accessibles. L'utilisation de ces tests est indiquée dans les échecs de 2^e et 3^e intention ; elle est à considérer dans les multi-échecs et en échec de premier traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. YERLY S., KAISER L., RACE E. et al. Reverse transcriptase and protease gene analysis at the time of primary HIV-1 infection. 2nd International workshop on HIV drug resistance and treatment strategies. Lake Maggiore 1998, abstract n° 107.
2. DESCAMPS D., COSTAGLIOLA D., GLAUDE G. et al. Prevalence of resistance mutations in antiretroviral naive patients : French national study. 3rd international workshop on HIV drug resistance and treatment strategies. San Diego 1999, abstract n° 123.
3. DESCAMPS D., PEYTAVIN G., CALVEZ V. et al. Virologic failure, resistance and plasma drug measurements in induction maintenance therapy trial (ANRS 072, Trilege). 6th CROI, Chicago 1999, abstract n°493.
4. LANIER R., DANEHOWER S., DALUGE S. et al. Genotypic and phenotypic correlates of response to abacavir. 2nd international workshop on HIV drug resistance and treatment strategies. Lake Maggiore 1998, abstract n° 52.
5. ZOLOPA A.R., SHAFER R.W., WARFORD A. et al. Predictors of antiviral response to saquinavir/ritonavir therapy in a clinical

cohort who have failed prior protease inhibitors : a comparison of clinical characteristics, antiretroviral drug history and HIV genotype. 2nd international workshop on HIV drug resistance and treatment strategies. Lake Maggiore 1998, abstract n° 54.

6. DEEKS S.G., PARKIN N., PETROPOULOS C.J. et al. Correlation of baseline phenotype drug susceptibility with 16 week virologic response in a pilot combination therapy study in HIV-infected patients who failed indinavir therapy. 2nd International Workshop on HIV drug resistance and treatment strategies. Lake Maggiore 1998, abstract n° 53.
7. AIT-KHALED M., RAKIK A., THOMAS D. et al. HIV-1 baseline genotype/phenotype and virological response following salvage therapy with Ziagen, amprenavir and Sustiva. 6th CROI, Chicago 1999, abstract n° 133.
8. DURANT J., CEVENBERGH P., HALFON P. et al. Drug Resistance genotyping in HIV-1 therapy : the Viradapt randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, *353* : 2195-2199.
9. BAXTER J.D., MAYERS D.L., WENTWORTH D.N. et al. A pilot study of the short-term effects of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing antiretroviral therapy. 6th CROI, Chicago 1999, abstract LB8.
10. MILLER V., GUTE P., CARLEBACH A. et al. Baseline resistance and virological response to Mega-HAART salvage therapies. 6th CROI, Chicago 1999, abstract n° 130.
11. KELLAM P., LARDER B.A. Recombinant virus assay : a phenotypic assay for assessment of drug susceptibility of HIV-1 isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994, *38* : 23-30.
12. HIRSCH M.S., CONWAY B., D'AQUILA R.T. et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection : implications for clinical management. *JAMA*, 1998, *279* : 1984-1991.
13. KOZAL M.J., SHAH N., SHEN S. et al. Extensive polymorphisms observed in HIV-1 clade B protease gene using high-density oligonucleotide arrays. *Nat. Med.*, 1996, *2* : 753-759.
14. GUNTARD H.F., WONG J.K., IGNACIO C.C. et al. Comparative performance of high density oligonucleotide sequencing and dideoxynucleotide sequencing of HIV-1 pol from clinical samples. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 1998, *14* : 869-876.
15. STUYVER L., WYSEUR A., ROMBOUT A. et al. Line Probe Assay for rapid detection of drug-selected mutations in HIV-1 reverse transcriptase gene. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, *41* : 284-291.

6

Traitement antirétroviral

INITIATION D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

Introduction

Après plus de 3 ans d'utilisation, l'efficacité des traitements antirétroviraux associant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (IN) et un inhibiteur de protéase (IP) est maintenant bien établie. Elle est attestée par la diminution très importante de la morbidité et de la mortalité observées chez les patients traités [1]. Ce bénéfice a cependant été principalement établi pour les patients traités à un stade avancé de l'infection par le VIH. A un stade plus précoce, chez des patients asymptomatiques ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$, la démonstration de l'efficacité clinique à long terme d'un tel traitement n'a pas été établie, même s'il existe des arguments théoriques en faveur de l'instauration précoce d'un traitement antirétroviral notamment en terme de préservation et de restauration des fonctions immunitaires (tableau 6-1).

En contrepartie de ces aspects positifs, ces traitements antirétroviraux présentent plusieurs inconvénients. À court terme, leur tolérance est imparfaite et les contraintes qu'ils imposent aux patients sont parfois importantes. À long terme, de nouveaux effets indésirables ont été décrits : lipodystrophies, hyperlipidémie avec ses conséquences vasculaires potentielles, intolérance au glucose et plus rarement diabète. Ces inconvénients mettent en péril la qualité de vie des patients ainsi que leur adhésion aux traitements, celle-ci étant indispensable au maintien dans le temps de l'efficacité du traitement antirétroviral.

Le choix du moment optimal pour commencer un traitement antirétroviral chez le patient asymptomatique continue d'être l'objet de débats. S'il existe de nombreux arguments en faveur de l'instauration précoce d'un traitement antirétroviral, il en existe autant

Tableau 6-1 Avantages et inconvénients de l'instauration précoce d'un traitement antirétroviral chez un patient infecté par le VIH asymptomatique

Bénéfices escomptés	Risques encourus
Suppression maximale de la réplication du VIH avec pour conséquence attendue un risque moindre de sélection de virus résistants aux antirétroviraux	Risque de développement précoce de résistance aux antirétroviraux et en conséquence limitation des options thérapeutiques ultérieures
Prévention du déficit immunitaire Préservation et restauration des fonctions immunitaires	Incertitude sur la durée du maintien de l'efficacité des traitements antirétroviraux actuels
Augmentation de la durée et amélioration de la qualité de la vie des patients	Réduction de la qualité de vie des patients en raison des contraintes et effets indésirables des traitements
Meilleure tolérance d'un traitement entrepris chez des patients en bon état général	Méconnaissance de possibles effets indésirables à long terme des antirétroviraux
Diminution possible du risque de transmission du VIH	Risque de transmission de virus résistants

d'autres qui inciteraient plutôt à l'attentisme. Ces arguments sont résumés dans le tableau 6-1.

Il apparaît donc que le choix de la date de l'instauration d'un traitement antirétroviral chez le patient asymptomatique reste en 1999 un choix difficile. Il n'est ni possible ni souhaitable de chercher à établir en la matière des recommandations univoques. Il faut au contraire s'orienter vers une prise de décision individualisée adaptée à chaque patient, en tenant compte des considérations suivantes :

- au début de l'infection par le VIH, il n'est jamais urgent d'entreprendre un traitement antirétroviral (sauf vraisemblablement en cas de primo-infection symptomatique),
- il faut effectuer avec la personne atteinte un travail préparatoire d'information et de choix concerté qui lui permette d'accepter le traitement, d'en comprendre l'intérêt puis d'adhérer le mieux possible au traitement. Un accompagnement et une écoute attentive devront ensuite être mis en place et poursuivis pour favoriser l'observance,
- chez la femme, il importe de tenir compte du désir de grossesse afin d'envisager les problèmes de mise en route et de suivi d'un traitement antirétroviral dans un tel contexte,

– la décision thérapeutique doit bien sûr tenir compte d'une part de la profondeur du déficit immunitaire évaluée par la numération de lymphocytes CD4 et d'autre part du risque de progression de la maladie associé au niveau de charge virale plasmatique du VIH ; mais il faut aussi tenir compte de l'évolutivité dans le temps de ces paramètres et ceci d'autant plus dans les situations où la décision est difficile à prendre.

Quand débiter un traitement antirétroviral ?

La mise en route d'un traitement antirétroviral est recommandée chez toutes les personnes symptomatiques ou au stade SIDA. Toutefois, devant des manifestations classantes du groupe B, isolées et/ou non récidivantes, et un état immunovirologique considéré comme satisfaisant, il peut être licite de différer l'initiation du traitement antirétroviral. Les patients présentant une candidose oro-pharyngée récidivante, un zona multimétamérique, un amaigrissement, des épisodes fébriles ou diarrhéiques prolongés inexplicables et attribués à l'infection par le VIH doivent être traités. Une tuberculose pulmonaire survenant à un taux de lymphocytes CD4 $>350/\text{mm}^3$ doit inciter à différer le début du traitement antirétroviral après la fin du traitement antituberculeux.

Chez les personnes asymptomatiques, la décision de débiter un traitement antirétroviral doit impérativement tenir compte de toutes les considérations énoncées plus haut. Les recommandations actuelles tiennent compte des nouvelles données qui incitent à être moins interventionniste quant au moment de débiter le traitement, parmi lesquelles : l'éradication ne paraît pas possible avec les antirétroviraux actuels ; la restauration immunitaire fonctionnelle est possible, même lorsque le taux de CD4 a beaucoup diminué ; la toxicité à court terme et long terme des antirétroviraux est un sujet très préoccupant (toxicité mitochondriale, hépatotoxicité, troubles dysmorphiques, troubles métaboliques, possibles complications cardiovasculaires).

Les recommandations suivantes, légèrement différentes du précédent rapport [2] peuvent être proposées :

- l'instauration d'un traitement est recommandée chez les personnes dont le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à $350/\text{mm}^3$,
- chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et $500/\text{mm}^3$, l'instauration d'un traitement est le plus souvent indiquée, mais peut être différée lorsque le nombre de lymphocytes CD4 est stable dans le temps et lorsque la charge virale plasmatique est stable et inférieure à 10 000 copies d'ARN-VIH/ml, sous réserve d'une surveillance trimestrielle,

- chez les sujets ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³, il est proposé de différer l'instauration du traitement antirétroviral si la charge virale plasmatique est stable et inférieure à 30 000-50 000 copies d'ARN-VIH/ml, sous réserve d'une surveillance tous les 3 mois,
- chez les personnes ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³ et une charge virale plasmatique supérieure à 30 000-50 000 copies d'ARN-VIH/ml, le traitement est indiqué.

Quel traitement proposer ?

Le traitement antirétroviral initial doit avoir pour objectif initial de réduire la charge virale plasmatique au niveau le plus bas possible, afin de la rendre « indétectable » par les tests de mesure les plus sensibles, le plus longtemps possible. Pour atteindre cet objectif et limiter le risque d'émergence de résistance du VIH aux antirétroviraux, il est nécessaire d'associer plusieurs molécules antirétrovirales. Le choix des molécules antirétrovirales utilisées lors de l'institution du traitement antirétroviral doit être effectué en prenant en compte la nécessité d'un traitement à long terme et en envisageant l'alternative thérapeutique qui serait nécessaire si l'objectif virologique n'était pas atteint ou si le traitement était mal toléré. Cet enjeu stratégique est particulièrement important car le choix du traitement de deuxième intention, en cas d'échappement virologique avec résistance à un inhibiteur non nucléosidique de transcriptase inverse ou à un inhibiteur de protéase, reste une question délicate. Une vigilance particulière est nécessaire lorsqu'on prescrit une molécule pour laquelle la résistance est conférée par une seule mutation (lamivudine, éfavirenz, névirapine). La prescription optimale de ce type de molécule s'inscrit dans une association de 3 molécules (ou plus) afin d'être dans les conditions idéales d'une suppression maximale de la réplication virale.

Trithérapies initiales (tableau 6-2)

Les essais thérapeutiques et l'expérience clinique conduisent à recommander une association de 2 IN et d'un IP, avec comme alternative une trithérapie initiale comportant 2 IN et un inhibiteur non nucléosidique de transcriptase inverse (INN) (éfavirenz ou névirapine) (voir tableau 6-2). Plus récemment encore, les résultats préliminaires d'études en cours suggèrent qu'une association comportant 3 IN pourrait également représenter une alternative pour le traitement de première intention.

Tableau 6-2 Associations recommandées pour le traitement initial

Choix préférentiel : association de 2 IN et d'1 IP ou de 2 IN et d'1 INN		
Association de 2 IN*		1 IP ou 1 INN
AZT + ddl	l'une des 4	indinavir
AZT + 3TC		nelfinavir
d4T + ddl		ritonavir
d4T + 3TC		éfavirenz
		névirapine
		l'un des 5
Alternative : expérience limitée		
2 IN* + saquinavir-SGC		
2 IN* + ritonavir + saquinavir-HGC		
AZT + 3TC + abacavir		
Associations non recommandées		
2 IN		

* choisis parmi les 4 associations proposées.

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

- Parmi les IN, 4 associations sont couramment utilisées. Elles ont démontré leur activité au sein des diverses trithérapies : stavudine + didanosine, stavudine + lamivudine, zidovudine + didanosine, zidovudine + lamivudine. La zalcitabine (ddC), également active en association à la zidovudine, est actuellement moins utilisée. La didanosine impose des prises à distance des repas ; son utilisation en monoprise quotidienne a démontré son efficacité à court terme dans plusieurs études [3-5] et a récemment été validée par une modification d'AMM.
- Certaines associations d'IN sont à éviter : zalcitabine + lamivudine (antagonisme probable), zidovudine + stavudine (antagonisme in vitro et in vivo), zalcitabine + didanosine et zalcitabine + stavudine (en raison d'un risque majoré de toxicité neurologique) [6, 7].
- L'expérience avec les trithérapies d'IN est limitée et plus récente. Ainsi, dans une étude randomisée en double insu en cours, comparant l'association combivir® + abacavir et l'association combivir® + indinavir, l'analyse intermédiaire à 24 semaines montre le même pourcentage de sujets ayant une charge virale plasmatique <50 copies/ml (respectivement 45 % et 42 %, en intention de traiter) [8]. Ces résultats, qui semblent confirmés sur les premières données disponibles à 48 semaines

de suivi, pourraient placer la trithérapie combivir® + abacavir au rang des options possibles en première intention, mais ceci nécessite d'être plus amplement validé.

- L'abacavir nécessite une vigilance particulière en raison des réactions d'hypersensibilité qui peuvent survenir chez 3 à 5 % des patients au cours des premières semaines de traitement. En cas d'arrêt de l'abacavir pour ce motif, le risque de décès en cas de réintroduction contre-indique formellement et définitivement toute nouvelle administration de ce produit.
- La triple association stavudine + didanosine + lamivudine donne également des résultats intéressants, à 24 semaines [9].

Inhibiteurs de protéase

- Parmi les inhibiteurs de protéase, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir-SGC donnent des résultats similaires sur le plan antiviral bien que n'ayant pas tous été comparés entre eux. Aucune étude comparative ne permet de recommander préférentiellement tel ou tel IP en première ligne. L'indinavir présente l'inconvénient d'une administration en 3 prises quotidiennes à jeun (ou lors d'une collation sans graisses) et régulièrement réparties (toutes les 8 heures) et expose au risque de lithiase urinaire. Le nelfinavir, classiquement prescrit en 3 prises par jour, est fréquemment utilisé en 2 prises quotidiennes bien que ceci ne soit pas validé par l'AMM [10]. Le principal effet secondaire est représenté par la diarrhée. Le ritonavir, sous forme de suspension buvable, est souvent mal accepté en raison de son goût, a des effets secondaires digestifs fréquents pouvant nécessiter une adaptation de dose ou un changement de molécule. Une nouvelle présentation de ritonavir, sous forme de capsules « molles » à 100 mg est disponible dans le cadre d'une ATU. Le saquinavir-SGC est l'IP avec lequel l'expérience est actuellement la plus limitée. Il a l'inconvénient de devoir être administré en 3 prises quotidiennes de 6 gélules (soit 18 gélules/j). Il n'est pas recommandé d'utiliser le saquinavir-HGC sauf en association avec le ritonavir (cf. infra). En effet la mauvaise biodisponibilité orale du saquinavir-HGC limite son efficacité et expose au risque de sélection de variants viraux résistants et de résistance croisée avec les autres IP.

Inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse

- L'éfavirenz, dans une étude en cours, donne à 48 semaines des résultats similaires à l'indinavir sur le critère virologique, de

charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml – les 2 molécules étant associées à zidovudine-lamivudine [11]. Ces résultats sont préliminaires et doivent être considérés avec prudence car il s'agit d'une étude sans insu sur les traitements, où le pourcentage d'interruption de traitement est élevé (25 à 35 %). L'administration unquotidienne est un avantage de l'éfavirenz. Cependant ce produit provoque des réactions cutanées chez environ 10 % des patients et surtout des effets secondaires au niveau du système nerveux central, à type de vertige, dépression, modifications de l'humeur (30-50 % des patients). Ces effets secondaires neurologiques disparaissent habituellement en 4 à 6 semaines mais peuvent parfois persister de manière prolongée.

- Plusieurs études [5, 9, 12] indiquent qu'une trithérapie avec névirapine donne également de bons résultats virologiques : 50 % des patients ont avec zidovudine + didanosine + névirapine une charge virale inférieure à 50 copies/ml après 1 an de traitement [12] ; les résultats préliminaires, à 12 mois, de l'association stavudine + didanosine + névirapine montrent que 60 % des patients ont à 12 mois une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml [5] ; les résultats partiels et préliminaires à 24 semaines d'une étude en cours comparant stavudine + didanosine en association soit à névirapine, soit à indinavir, soit à lamivudine, montrent que 60 à 65 % des patients ont une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml [9]. La névirapine provoque une éruption cutanée chez 15 à 20 % des patients au cours du premier mois de traitement, une interruption de traitement étant nécessaire chez 6 à 8 % des patients [5]. Des cas d'hépatites cytolytiques sévères induites par la névirapine ont également été rapportés (1 %), en particulier chez les patients présentant une atteinte hépatique pré-existante. L'administration unquotidienne, suggérée par la longue demi-vie plasmatique du produit et évaluée dans les essais en cours, n'est pas actuellement validée par l'AMM. Aucune étude n'a comparé l'éfavirenz et la névirapine et il n'est pas possible aujourd'hui de recommander préférentiellement un des 2 produits. Des éruptions cutanées graves (syndromes de Stevens-Johnson et Lyell) ont été décrites avec chacun d'eux. Une bonne information du patient et un respect strict des recommandations pratiques (demi-dose de 200 mg/jour pour la névirapine pendant les 2 premières semaines de traitement, respect de la conduite à tenir selon l'intensité de la réaction cutanée et/ou muqueuse) permettent dans la majorité des cas d'éviter les manifestations d'intolérance sévère.

Association de 2 IN et d'1 IP

Les arguments en faveur de l'utilisation de ce type de trithérapie en première intention sont :

- une efficacité prouvée tant sur le plan virologique (maintien d'une charge virale indétectable sur une période prolongée), que sur le plan immunologique (restauration immunitaire suffisante pour prévenir les manifestations cliniques et la progression de la maladie) et clinique (réduction de la morbidité et de la mortalité liée au VIH),
- une efficacité virologique et immunologique démontrée également chez les patients les plus immunodéprimés ou au stade de SIDA,
- le maintien d'une efficacité immunologique (valeur absolue des lymphocytes CD4) à long terme chez des patients en échec virologique modéré persistant,
- une action antivirale sur 2 cibles virales différentes.

Les éléments qui peuvent amener à ne pas retenir ce type de trithérapie en première ligne sont dus aux antiprotéases :

- un traitement complexe avec un nombre élevé de prises et d'unités de prise,
- les difficultés d'adhésion qui en résultent,
- les effets secondaires fréquents,
- les difficultés d'ordre pharmacocinétique : grande variabilité interindividuelle, pénétration médiocre dans le LCR (sauf pour l'indinavir), interactions médicamenteuses,
- le risque de toxicité à long terme, essentiellement les troubles de la répartition des graisses, les troubles des métabolismes glucidique et lipidique et leurs possibles conséquences cardio-vasculaires. Initialement décrits avec les IP, ces troubles métaboliques le sont également avec des associations sans IP.
- le risque, en cas d'échec, de sélection de souches virales résistantes à l'ensemble des inhibiteurs de protéase.

Association de 2 IN et d'1 INN

Les arguments en faveur de l'utilisation de ce type de trithérapie en première intention sont :

- une efficacité certainement comparable aux trithérapies avec IP, sur le plan virologique et immunologique,
- un schéma thérapeutique simplifié,

- une tolérance et une acceptabilité meilleures (grâce à des schémas thérapeutiques plus simples), laissant espérer une meilleure adhésion à moyen terme,
- un profil pharmacocinétique permettant un nombre limité de prises et une bonne pénétration dans le système nerveux central,
- la possibilité de retarder le recours aux inhibiteurs de protéase.

Les éléments qui peuvent amener à ne pas retenir cette trithérapie en première ligne sont :

- un recul plus limité (48 semaines pour la plupart des essais thérapeutiques à l'exception de l'essai INCAS),
- des données limitées chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 200/mm^3$, SIDA clinique) et chez les patients dont la charge virale est très élevée ($> 300\ 000$ copies/ml),
- une cible unique d'action antivirale, la transcriptase inverse,
- des effets secondaires non rares (toxicité cutanée et hépatique avec la névirapine, troubles neuropsychiatriques avec l'éfavirenz),
- un risque élevé de sélection rapide de résistances croisées le plus souvent à l'ensemble des molécules de la classe des INN, en cas de contrôle insuffisant de la réplication virale.

Association de 3 IN

Les arguments en faveur de l'utilisation de ce type de trithérapie en première intention sont :

- une activité antivirale et une réponse immunologique similaires à une trithérapie avec IP sur le court terme (24 semaines),
- une grande simplicité du schéma thérapeutique avec un nombre peu élevé de comprimés et de prises (2) quotidiens,
- l'épargne des 2 autres classes d'antirétroviraux (INN et IP),
- une bonne tolérance à court terme,
- l'absence d'interaction pharmacocinétique, notamment avec les antituberculeux.

Les éléments qui peuvent amener à ne pas retenir cette trithérapie en première ligne sont :

- une cible unique d'action antivirale,
- le risque d'effet secondaire, rare mais potentiellement grave (hypersensibilité) avec l'abacavir,
- en cas d'échec, le risque d'une multirésistance aux IN compromettant l'utilisation ultérieure de cette classe de molécules et rendant plus difficile et plus aléatoire le traitement de deuxième intention,
- un recul faible, avec absence de données sur l'activité antivirale ou le risque de toxicité (mitochondriale notamment) à long terme,

- des données insuffisantes sur les résultats obtenus avec les tests les plus sensibles (50 copies) de détection de la charge virale plasmatique,
- des données limitées chez les patients avec charge virale élevée (supérieure à 100 000 copies/ml).

Recommandation des experts (voir tableau 6-2)

On dispose aujourd'hui d'un nombre plus élevé de possibilités pour le traitement de première intention, avec les trithérapies associant 2 IN et 1 IP et celles associant 2 IN et 1 INN, avec probablement également prochainement certaines associations de 3 IN.

Le choix initial entre les 2 principales stratégies, 2 IN + 1 IP et 2 IN + 1 INN, reste difficile. Le choix du patient, sa capacité à accepter et à adhérer à tel ou tel schéma, en fonction de ses contraintes, les stratégies thérapeutiques de relais, le désir d'épargner plutôt telle ou telle molécule ou classe de molécules sont des éléments à prendre en compte. Les difficultés d'adhésion à un schéma avec IP, les problèmes pharmacocinétiques et de toxicité à long terme ne font pas de ce type de trithérapie le traitement idéal pour contrôler la réplication du VIH de façon prolongée. C'est pourquoi l'utilisation première d'une trithérapie avec INN constitue aujourd'hui une réelle alternative à une trithérapie avec IP. Toutefois, l'absence de données cliniques et virologiques à long terme sous trithérapie avec INN et le caractère limité des données chez les patients ayant des charges virales plasmatiques élevées (>100 000 copies/ml) ou des CD4 diminués (<200/mm³) conduisent, dans ces situations, à considérer comme traitement de première intention une trithérapie avec IP.

Autres associations

- L'utilisation de 2 inhibiteurs de protéase, dans le cadre d'une association multiple, est parfois proposée en première intention. Son intérêt essentiel repose sur une potentialisation pharmacocinétique permettant de réduire la posologie et/ou le nombre de prises quotidiennes. L'association ritonavir (400 mg 2 fois/jour) + saquinavir-HGC (400 mg 2 fois/jour) a confirmé dans plusieurs études [13] son intérêt potentiel en terme d'activité antivirale et a l'avantage d'une administration biquotidienne. L'association ritonavir + saquinavir-SGC ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire sur le plan pharmacologique ou virologique par rapport au saquinavir-HGC mais occasionne une fréquence particulièrement élevée de troubles digestifs et n'est donc pas recommandée. L'association ritona-

vir + indinavir, en 2 prises quotidiennes, et l'association nelfinavir + saquinavir-SGC, en 2 ou 3 prises quotidiennes, potentiellement intéressantes selon des données préliminaires, ne peuvent être recommandées, car insuffisamment évaluées [14]. Dans le cas où une association de 2 IP est utilisée, il est fortement recommandé d'y adjoindre 1 ou 2 IN et de surveiller encore plus étroitement la tolérance clinique et biologique du traitement, en s'aidant, au besoin, de dosages plasmatiques des inhibiteurs de protéase.

- L'association de molécules appartenant aux 3 classes thérapeutiques actuellement disponibles, IN, INN et IP, n'est pas recommandée en l'absence de données disponibles. De plus, cette association expose, en cas de contrôle insuffisant de la réplication virale, au risque de sélection de souches virales résistantes à l'ensemble des classes d'antirétroviraux.
- L'association d'1 INN et d'1 IP a été peu étudiée et ne peut être recommandée. Dans l'analyse préliminaire d'une étude en cours [11], l'association éfavirenz + indinavir donne des résultats virologiques moins bons que ceux obtenus avec une trithérapie comportant 2 IN et l'indinavir.
- L'association de 2 INN n'a pas été évaluée à ce jour. L'association éfavirenz-névirapine serait antagoniste in vitro [15].
- Les trithérapies avec IP peuvent se révéler insuffisantes chez des sujets commençant un traitement à un stade avancé de leur maladie ou ayant une charge virale plasmatique très élevée. Des associations de 4 ou 5 molécules antirétrovirales peuvent se discuter, au cas par cas, dans ces situations, pour des durées limitées, en considérant d'une part le risque majoré de difficultés d'adhésion et d'effets indésirables potentiellement graves et d'autre part le manque d'évaluation de ce type de stratégie, qui fait l'objet d'essais thérapeutiques (INITIO).
- L'hydroxyurée, par son action cytostatique et de réduction du pool des nucléosides naturels intra-cellulaires, potentialise l'action antivirale des analogues nucléosidiques [16]. Les principaux résultats rapportés concernent les associations didanosine-hydroxyurée ou stavudine-didanosine-hydroxyurée [17]. Il semble exister un bénéfice antiviral modeste à l'addition de l'hydroxyurée mais également une moindre élévation des lymphocytes CD4 en raison de l'effet cytopéniant de cette molécule. Aucune recommandation ne peut être faite sur la place de ce produit en traitement de première intention, et une surveillance hématologique (NFS, plaquettes) régulière est nécessaire. Le

profil de réponse immunovirologique, de tolérance et de sécurité chez les patients dont le taux de lymphocytes CD4+ est inférieur à 200/mm³ n'a pas été déterminé. Cette molécule a de plus un effet tératogène.

Association de 2 IN

Les associations de 2 IN ne sont plus recommandées en première intention. En effet, même si la supériorité de ce type d'association sur une monothérapie d'IN est démontrée en terme de mortalité et de morbidité, son efficacité virologique (jugée sur l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique indétectable) est nettement inférieure à celle de trithérapies associant 2 IN et 1 IP [18-20]. De plus, il a été montré que la réplication virale ganglionnaire est sensiblement moins bien contrôlée sous bithérapie d'IN que sous trithérapie avec IP.

La possibilité de recourir à une trithérapie sans IP (2 IN + 1 INN, voire 3 IN) constitue maintenant un argument supplémentaire pour déconseiller une bithérapie d'IN. Chez les patients pour lesquels le traitement est considéré comme nécessaire, tous les efforts doivent être mis en œuvre pour réunir les conditions de l'observance et débiter d'emblée une multithérapie puissante (cf. supra). Chez les patients pour lesquels l'indication au traitement n'est ni urgente ni impérative en raison d'une charge virale plasmatique faible et d'un taux de lymphocytes CD4 normal ou peu diminué, il semble préférable, plutôt que de commencer une thérapie antirétrovirale par 2 IN, de différer la mise en route du traitement antirétroviral, sous couvert d'une surveillance régulière de la charge virale et des CD4.

La seule exception à cette contre-indication de l'utilisation d'une bithérapie d'IN est représentée par la situation des femmes enceintes (*voir chapitre 12, Grossesse*).

Effets indésirables

Les nombreux choix d'association antirétrovirale en traitement initial incitent à recommander d'éviter, au maximum, la co-prescription de molécules partageant un profil de toxicité similaire, notamment neurologique (stavudine-zalcitabine) et surtout cutané (essentiellement abacavir, amprénavir et INN).

Pendant les 4 à 6 premières semaines d'initiation d'un traitement antirétroviral comportant une molécule susceptible d'induire un rash cutané (essentiellement abacavir, amprénavir et INN), il est déconseillé d'associer un médicament pouvant lui-même provoquer ou potentialiser un rash cutané (par exemple amoxicilline ou amoxicilline-clavulanate).

GESTION MÉDICALE D'UN TRAITEMENT VIROLOGIQUEMENT EFFICACE

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

A l'inverse, il est déconseillé de tenter d'alléger un traitement antirétroviral efficace. En effet, trois essais cliniques ont montré que même si on est parvenu à rendre la charge virale inférieure à 500 (et même à 50) copies/ml par un traitement initial associant 2 IN + 1 IP, l'allègement secondaire (après 3 mois ou après 6 mois), que ce soit en supprimant l'IP ou un IN se traduit par des rechutes virologiques plus fréquentes [21-23].

Succès virologique et succès clinique ne vont pas nécessairement de pair : un traitement au long cours mal toléré ou ayant trop de retentissement sur la qualité de vie ne peut être considéré comme un succès clinique [24-26]. Il existe de nombreuses circonstances qui peuvent amener à reconsidérer le maintien d'un traitement efficace sur le plan virologique : intolérance tardive au traitement, difficultés d'adhésion liées au schéma thérapeutique ou à une évolution de la situation personnelle de la personne traitée, données scientifiques nouvelles.

Ainsi, le changement d'un traitement antirétroviral peut s'envisager en cas de succès virologique (charge virale indétectable) lorsque surviennent des difficultés d'observance ou/et de tolérance.

La prise en charge médicale d'un traitement « virologiquement efficace » ne se limite pas au renouvellement du traitement et au contrôle de la charge virale plasmatique ; elle doit impérativement dépister et prendre en compte les signes d'intolérance et les difficultés d'adhésion. Ceci peut imposer des modifications ou adaptations thérapeutiques plus fréquentes qu'on ne le souhaiterait au strict plan immunovirologique, avec un objectif : la meilleure adhésion du patient à son traitement.

Aspects cliniques autres
que la prescription d'antirétroviraux

Pathologies associées

La nécessité d'une prise en charge spécifique des pathologies associées doit être réévaluée régulièrement dans la durée : la

co-infection par le VHC est évoquée au chapitre 14 ; les troubles psychopathologiques (y compris les dépendances à l'alcool et aux drogues illicites) méritent une attention particulière en raison de leur retentissement possible sur l'observance. Enfin, la recherche de facteurs de risque cardiovasculaire associés ou préexistants à tout traitement antirétroviral doit désormais être entreprise.

Morbidité résiduelle

La majorité des infections opportunistes surviennent actuellement chez des patients non traités ou en échec thérapeutique à l'exception des leuco-encéphalites à JC virus. La survenue d'autres complications de type lymphome ou cancer est encore observée, y compris chez des patients présentant une restauration immunitaire. Il en est de même pour la persistance d'infections bactériennes chez certains patients.

Prévention de la transmission du virus

Le médecin prescripteur a une responsabilité dans la lutte contre un éventuel relâchement des efforts de prévention de la transmission sexuelle et sanguine du VIH. Il faut expliquer au patient qu'un contrôle virologique n'est pas synonyme d'une disparition du risque de transmission. Il est nécessaire d'analyser avec le patient les prises de risque persistantes afin de les réduire. Il convient, enfin, d'informer les patients sur les possibilités de prophylaxie post-exposition (*voir chapitre 16, Accidents d'exposition au risque de transmission du VIH*).

Le désir d'enfant

Il doit être discuté et entendu assez tôt pour une utilisation optimale des antirétroviraux y compris avant la grossesse. L'information des couples doit porter sur le risque de transmission materno-fœtale et les traitements antirétroviraux donnés pendant la grossesse (*voir chapitre 12, Grossesse*).

Le projet de vie

Les questions du handicap, de l'aptitude au travail ou de l'invalidité et des droits y attendant doivent être prises en compte en lien avec les travailleurs sociaux.

Conduite à tenir en cas d'effets secondaires

Recommandations générales

En cas de toxicité médicamenteuse, si la toxicité est facilement attribuable à un médicament précis, il convient de le changer. Sinon, il est préférable d'arrêter en bloc la totalité du traitement, afin de réduire l'effet toxique. Ensuite on réintroduira selon les cas, soit le même traitement soit un traitement différent. En règle générale, il ne faut pas diminuer les doses.

Lorsqu'un antiviral est interrompu pour intolérance, il est préférable de le remplacer par un produit de la même classe thérapeutique si les profils de toxicité et l'histoire thérapeutique du patient le permettent. Un contrôle de la charge virale plasmatique doit toujours être réalisé 4 à 8 semaines après le changement. Les constantes biologiques usuelles de tolérance doivent être contrôlées de façon plus rapprochée chaque fois qu'un nouveau produit est introduit. Le patient doit être revu dans les premières semaines du nouveau traitement. Il doit être informé des effets secondaires possibles et doit pouvoir joindre rapidement l'équipe soignante en cas d'effet inattendu.

Conduite à tenir en cas d'intolérance à un IN

Les substitutions possibles

La stavudine et la zidovudine peuvent se remplacer mutuellement, en cas d'intolérance digestive ou hématologique à la zidovudine ou neurologique à la stavudine. La lamivudine peut remplacer indifféremment tous les autres dérivés nucléosidiques, bien que son association avec la didanosine ait été peu étudiée et en évitant son association avec la zalcitabine. La didanosine peut remplacer la zidovudine ou la stavudine pour s'associer à leur place avec la lamivudine. La place de l'abacavir dans ce contexte n'est pas évaluée mais peut être envisagée. Les associations déconseillées au chapitre « traitement initial », p. 60, le sont aussi ici.

Les cas particuliers

La situation la plus délicate est réalisée par la survenue de neuropathie qui peut interdire le recours à trois produits de la famille (zalcitabine, stavudine, à un moindre degré didanosine) ; il est alors possible d'utiliser le 3TC ou l'abacavir voire de recycler l'AZT. On peut être amené dans ces circonstances à prescrire des associations peu utilisées, telles que 1 ou 2 IP + 1 INN.

Le syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir mérite une attention particulière en raison de sa gravité potentielle et de la contre-indication absolue de la réintroduction de cette molécule. Les mesures de prévention et de prise en charge recommandées dans le RCP doivent impérativement être respectées. Par contre, il n'a pas été décrit d'intolérance croisée de classe avec les autres IN.

Conduite à tenir en cas d'intolérance à un IP

Avant d'envisager l'arrêt d'un IP responsable d'intolérance, on doit vérifier l'absence de surdosage par la mesure des taux plasmatiques.

Toutes les substitutions entre les produits recommandés en première ligne sont possibles, ce qui autorise la recherche pragmatique de la molécule la mieux tolérée par le patient. Les nouvelles molécules actuellement en ATU ou en AMM récente (amprénavir et saquinavir-soft-gel) peuvent trouver leur place dans ce contexte.

Un échec antérieur d'un traitement comportant un IP réduit les possibilités de changement : l'efficacité du traitement en cours ne garantit pas, en cas de nécessité de modification pour intolérance, l'efficacité du traitement de remplacement par un 3^e IP. Il faut s'efforcer de choisir un IP dont le profil de mutation est proche du 2^e IP au besoin en s'appuyant sur un test génotypique de résistance.

Chez les patients multi-intolérants aux antiprotéases (il s'agit souvent d'intolérance digestive répétée), on peut prescrire une association de type 2 IN + 1 INN ou une association de 3 IN.

Conduite à tenir en cas d'intolérance à un INN

L'éfavirenz et la névirapine peuvent se remplacer mutuellement bien que les effets indésirables soient communs à l'ensemble des molécules de cette classe.

Les effets secondaires particuliers à cette classe (toxidermies plus fréquentes et plus graves avec la névirapine, troubles neuropsychiatriques avec l'éfavirenz) nécessitent une vigilance accrue des prescripteurs. Il faut en effet bien connaître ces troubles pour ne pas les laisser évoluer vers des formes graves et ne pas non plus prendre trop facilement des décisions d'arrêt devant des symptômes peu graves qui vont régresser dans la grande majorité des cas.

La prise en charge de rash à la névirapine fait l'objet de recommandations particulières décrites dans le RCP. Elles doivent être connues et appliquées pour réduire le risque de formes graves mais aussi éviter les arrêts injustifiés.

Un antécédent de rash cutané à la névirapine ou à l'éfavirenz ne contre-indique pas formellement l'introduction d'un autre INN. Mais, dans ce cas une surveillance très soignée doit être portée au risque de réaction cutanée toxique croisée. Le patient doit être averti des risques liés à ce type de prescription.

La place de la delavirdine dans ces situations n'est pas connue.

Conduite à tenir devant des difficultés d'adhésion

Les difficultés les plus fréquentes concernent les traitements avec un IP en raison du nombre de comprimés, des contraintes de prises, de la gestion des repas par rapport aux heures de prise. Un certain nombre d'aménagement sont déjà utilisés. Il faut souligner qu'ils ne sont pas validés en terme d'efficacité immunovirologique. On peut citer le nelfinavir en deux prises, l'association ritonavir à dose réduite (400 mg × 2) ou faible (200 mg × 2) avec les autres IP.

Le remplacement de l'IP par un INN est encore insuffisamment évalué. L'efficacité des trithérapies avec INN a été démontrée en traitement de première intention. Des essais thérapeutiques sont en cours pour évaluer l'efficacité d'une substitution IP/INN chez des patients ayant une charge virale plasmatique indétectable. En attendant les résultats, il est recommandé de réserver ce type de substitution aux patients en grande difficulté d'adhésion et/ou de tolérance aux traitements avec IP.

Dans la classe des IN, les difficultés liées à la prise de la didanosine à jeun deux fois par jour ont fait proposer un schéma en mono-prise sous la forme d'un nouveau comprimé dosé à 200 mg adapté à la prise unique de 400 mg/jour.

Cependant, il faut rappeler que les problèmes de non-adhésion au traitement ne se résument pas à la seule prise des médicaments (*voir chapitre 19, Accompagnement*).

Conduite à tenir en cas d'interruption de traitement

Les causes possibles d'arrêt sont multiples. Souvent, il s'agit d'un arrêt par le patient en raison de difficultés d'adhésion et/ou d'effets indésirables liés aux antirétroviraux ou à un traitement associé, d'une anesthésie générale.

Chez les patients ayant une charge virale indétectable, l'arrêt thérapeutique s'accompagne toujours d'un rebond virologique dans un délai de quelques semaines. Si l'arrêt a porté sur l'ensemble des médicaments, la reprise du même traitement peut être envisagée et permettra probablement d'obtenir la même efficacité.

Ce patient doit être suivi au plan immunovirologique afin d'apprécier au mieux les conséquences de l'arrêt.

Un cas particulier est représenté par le 1^{er} trimestre de la grossesse, où la multithérapie est parfois arrêtée de façon transitoire (voir chapitre 12, Grossesse).

L'interruption d'un seul médicament d'une association, dans le but d'identifier sa responsabilité dans un effet indésirable, ne peut s'envisager que pour quelques jours avant sa reprise ou son remplacement. Au-delà de ce délai, il faut arrêter tout le traitement en raison du risque de perte d'efficacité de l'association antivirale amputée d'un de ses éléments et du risque de sélection de résistance.

ÉCHEC VIROLOGIQUE

Considérations générales

L'échec thérapeutique est une notion large qui peut recouvrir plusieurs situations.

L'échec clinique est caractérisé par la survenue de manifestations cliniques, témoins de la progression de la maladie (nouvelle infection opportuniste ou survenue de tumeurs...). On peut y associer l'intolérance thérapeutique.

L'échec immunologique est défini par l'absence d'ascension des lymphocytes CD4 dans le délai habituel de 6 mois, en particulier chez les patients ayant initialement un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³. Cependant, dans certains cas, la remontée des lymphocytes CD4 est plus lente et retardée. En pratique, il y a échec immunologique quand les lymphocytes CD4 restent inférieurs à 200/ml, exposant au risque d'une infection opportuniste.

L'échec virologique constitue en pratique clinique la situation la plus fréquente ; les causes de l'échec virologique d'une thérapie antirétrovirale sont multiples.

Comment définir l'échec virologique ? Il pourrait *stricto sensu* être défini comme toute valeur détectable de la charge virale plasmatique. L'obtention d'une charge virale à la limite de détection des tests virologiques les plus sensibles reste l'objectif à atteindre. Cependant, il est difficile en pratique clinique de définir, contrairement aux essais cliniques, l'échec virologique comme toute valeur de la charge virale immédiatement supérieure au seuil de sensibilité le plus bas.

En règle générale, l'échec virologique résulte d'une inhibition virale sub-optimale de la réplication virale liée :

– soit à une concentration plasmatique ou cellulaire de molécule(s) antirétrovirale(s) insuffisante du fait d'une adhésion insuffisante au traitement, d'interactions pharmacocinétiques,

- soit à une puissance insuffisante du traitement,
- soit au développement de résistance contre une ou plusieurs des molécules antirétrovirales.

Les mécanismes responsables et accompagnant l'échec virologique sont évolutifs dans le temps : les patients naïfs, chez lesquels ont été observés un rebond précoce, sont plus volontiers des patients ayant des concentrations plasmatiques de molécules antirétrovirales plus basses que les patients ayant des charges virales inférieures à la limite de détection. Au début de l'échec, les virus isolés ne présentent souvent pas de mutations susceptibles d'expliquer l'échec thérapeutique [28].

À l'opposé, chez des patients multitraités pour lesquels la succession de traitements n'a pas été, ou seulement très partiellement efficace, la résistance du virus aux molécules antirétrovirales qui s'est développée au cours du temps joue un rôle prépondérant dans le non-succès thérapeutique.

Ceci suggère que dans l'échec d'un traitement de première intention, la cause initiale d'un échappement thérapeutique serait davantage d'ordre pharmacologique ; secondairement, la poursuite d'une réplication virale active sous thérapeutique conduit à la sélection de mutants résistants, vraisemblablement d'autant plus importante que la réplication virale est très importante. Ce délai de sélection de mutants résistants varie selon les familles de molécules, plus rapides avec les INN et les IP qu'avec les IN, plus rapide avec le 3TC qu'avec les autres IN.

Analyse d'une situation d'échec virologique

Plusieurs éléments importants sont à considérer avant de changer un traitement : un bilan personnalisé de l'échec doit être réalisé pour chaque patient et faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire.

Type d'échec virologique

On peut distinguer deux situations d'échec virologique :

- *la réduction non optimale de la charge virale* caractérise la situation d'un patient pour lequel la charge virale d'un premier traitement antirétroviral n'a pas atteint l'objectif fixé de l'indéteçtabilité virologique, c'est-à-dire une charge virale qui demeure supérieure à 200 copies/ml après 6 mois de traitement (inhibition sub-optimale) ;
- *l'échappement virologique* (rebond virologique) définit la situation d'un patient pour lequel la charge virale préalablement devenue indéteçtable redevient déteçtable.

Moment de l'échec virologique

Il faut également distinguer le moment de survenue de l'échec virologique.

- Échec d'un traitement de première intention, c'est-à-dire une charge virale qui demeure détectable à M6 d'un premier traitement.
- Échec d'un traitement de seconde, troisième ou de *énième* intention ; on sait que plus l'échec virologique est installé depuis longtemps, plus nombreuses sont les mutations associées à la résistance du virus, et donc plus puissante sur le plan virologique devra être la nouvelle association d'antirétroviraux pour obtenir le contrôle maximal de la charge virale.

Niveau de l'échec virologique

Enfin, il faut également distinguer le niveau de l'échec virologique, c'est-à-dire la valeur absolue de la charge virale plasmatique. Plus la charge virale sera élevée plus puissante doit être la thérapeutique de remplacement.

Adhésion du patient au traitement

La complexité des traitements, la difficulté pour certains patients de se projeter dans une thérapeutique de longue durée, la gêne occasionnée par la prise répétée dans la journée de comprimés, l'existence de manifestations d'intolérance, souvent même non rapportées au médecin, constituent des raisons diverses pour ne pas toujours être assidu à un traitement antirétroviral.

Le rôle du médecin en consultation est de savoir dépister ces difficultés avant que la répllication virale n'ait durablement repris avec le risque d'apparition de mutations de résistance.

Antécédents de thérapeutique antirétrovirale

Retracer l'histoire thérapeutique d'un patient est un élément important, permettant de préciser pour chaque molécule reçue la dose, la tolérance, les autres antirétroviraux associés.

Résistance du virus (voir chapitre 5, Suivi virologique, tests de résistance)

Les tests génotypiques permettent de rechercher dans le génome viral des mutations dans les gènes de la protéase et de la reverse transcriptase. Ils sont donc un élément important dans la discussion d'une thérapeutique de changement lorsqu'un patient est en situation d'échec virologique confirmée.

Les informations qu'ils apportent doivent permettre de faire le bilan des résistances génotypiques acquises ; ainsi, le prescripteur peut, en fonction des données :

- utiliser ou conserver des molécules encore actives,
- éliminer des molécules pour lesquelles existe une résistance bien caractérisée,
- recycler les molécules pourtant déjà utilisées s'il n'existe pas ou plus de résistance.

L'interprétation des tests génotypiques de résistance chez un patient donné doit prendre en compte l'évolution des paramètres biologiques, virologiques et immunologiques, ainsi que l'ensemble de l'histoire thérapeutique antirétrovirale. Ceci est réalisé au mieux dans le cadre du staff multidisciplinaire.

Changements thérapeutiques chez un patient en échec virologique

Échec virologique d'un traitement de première intention

Le dépistage d'un échec thérapeutique doit être précoce pour éviter l'installation d'une résistance du virus.

Lorsque l'on a institué chez un patient un traitement pour la première fois, il est possible dans l'immense majorité des cas, d'obtenir la réduction de la charge virale sous le seuil de détection de 200 copies.

Si tel n'est pas le cas, il faut distinguer deux situations.

- La suppression non maximale de la charge virale. Il faut :
 - s'assurer tout particulièrement de la puissance suffisante intrinsèque de l'association thérapeutique choisie,
 - vérifier l'observance du traitement ; l'individualisation du traitement, c'est-à-dire la sélection d'une thérapeutique antivirale adaptée au mode, au rythme de vie du patient est un point fondamental de la thérapeutique. Privilégier une thérapeutique administrable en deux prises par jour chez un patient dont la vie professionnelle sera compliquée par une 3^e prise en milieu de journée peut permettre d'optimiser l'observance du patient au traitement et donc de minimiser le risque d'échappement thérapeutique.
- Le rebond de la charge virale après une phase d'indéteçtabilité. Il doit faire :
 - rechercher en premier lieu un défaut d'adhésion au traitement,
 - dépister les effets secondaires minimes qui peuvent expliquer une mauvaise adhésion,

– pratiquer la mesure de la concentration plasmatique – en particulier résiduelle – des inhibiteurs de protéase ou des INN. Bien que non évaluée dans des études contrôlées, ces dosages permettent d'évaluer la prise régulière des traitements, de dépister des interactions médicamenteuses en cas de concentrations faibles.

Recommandations thérapeutiques :

– L'échec d'un traitement de première intention justifie une intervention rapide avant la constitution et l'accumulation de mutations de résistances, après vérification de l'échec virologique. On doit également essayer de conserver le maximum de molécules pour les traitements ultérieurs.

– En cas de suppression non maximale de la charge virale, on peut proposer d'intensifier la thérapeutique (en ajoutant une ou deux molécules) si la charge virale est peu élevée avec une surveillance biologique à court terme.

– En cas de rebond, après une phase d'indétectabilité, l'intensification thérapeutique est ici moins logique.

Le remplacement des IN devra tenir compte des résistances croisées [29]. On peut utiliser un changement de famille thérapeutique introduisant un INN ou un IP. On peut également réaliser une association d'IP en utilisant le ritonavir pour majorer les concentrations efficaces des autres IP.

– En cas d'échec de première intention vu plus tardivement, il faut modifier l'ensemble du traitement (y compris les IP). Cette situation rejoint celle du paragraphe suivant.

Échec virologique d'un traitement de 2^e intention et plus

Cette situation est la plus fréquente en pratique clinique. Elle mérite une grande attention du clinicien car à cette étape, le contrôle maximal de la réplication virale devient une tâche de plus en plus ardue.

En cas de charge virale <5 000 copies/ml, plusieurs attitudes sont possibles :

– pas de changement si la charge virale est stable et très réduite (de plus de 2 log) par rapport à la valeur initiale pré-thérapeutique, et si le statut immunitaire est satisfaisant avec des lymphocytes CD4 >200/mm³ [30],

– en cas de changement thérapeutique, la décision devra se faire en s'aidant d'un test génotypique de résistance quand il est techniquement possible.

En cas de charge virale >5 000 copies/ml, il faut évoquer un problème d'adhésion au traitement. Le traitement sera modifié en tenant compte :

- de l'historique thérapeutique (c'est-à-dire du type de molécules, de la durée de l'effet virologique et immunologique et de la tolérance de chaque ligne thérapeutique),
- des données des tests génotypiques de résistance, qui seront systématiquement pratiqués, en privilégiant un renouvellement maximal des molécules. On ne doit pas surestimer la puissance de l'association antirétrovirale choisie. Il faut tenir compte du fait que plus le nombre d'échecs s'est accumulé, plus le niveau de résistance du virus s'accroît. Ainsi, l'accumulation des résistances croisées conduit au fait qu'une association – qui aurait en première intention une puissance antivirale de moins 2 à moins 3 log – aura, selon toute probabilité, lorsqu'elle est administrée en traitement ultérieur, un pouvoir antiviral moindre. De ce fait, les thérapeutiques de relais doivent être puissantes pour permettre d'atteindre l'objectif antiviral recherché.

Il est aussi important de garder à l'esprit les éléments suivants :

- le risque de résistance croisée entre les INN est important (lié à la mutation K103N), mais non systématique,
- le remplacement d'une antiprotéase par une autre antiprotéase expose au risque de résistance croisée, en particulier ritonavir/indinavir, mais également nelfinavir,
- l'augmentation des concentrations de tous les inhibiteurs de protéase par le ritonavir, même à dose faible (200 mg ou 400 mg/jour), permet d'avoir des concentrations plasmatiques efficaces (ritonavir/saquinavir, ritonavir/indinavir),
- l'amprénavir a encore été peu évalué dans ce contexte d'échec virologique,
- l'hydroxyurée pourrait potentialiser les effets virologiques du ddI et de la d4T. Son intérêt dans cette situation d'échec virologique mériterait d'être évalué.

Il s'agit souvent de la dernière association thérapeutique renouvelant totalement l'ensemble des molécules. Il est donc essentiel de bien expliquer au patient l'importance de l'observance au traitement malgré ses contraintes et ses éventuels effets secondaires. Compte tenu des interactions possibles entre les différentes molécules, en particulier les IP et les INN, il est souhaitable de s'appuyer sur les dosages plasmatiques d'IP au début du nouveau traitement (sans attendre un 2^e ou 3^e échec) pour adapter de manière optimale les posologies.

En cas de multi-échec virologique

Cette situation est la résultante de succession d'échecs thérapeutiques. Elle concerne environ 5 à 8 % des patients. Elle

est grave sur le plan virologique : la charge virale est supérieure à 50 000 copies et il existe de nombreuses mutations de résistance concernant les trois classes de molécules (IN, IP et INN). Ses conséquences cliniques immédiates peuvent être différentes en fonction du niveau des lymphocytes CD4 :

- si les CD4 sont >200/ml, l'urgence clinique n'est pas immédiate. Il est important de ne pas compromettre la thérapeutique en utilisant à mauvais escient une éventuelle molécule nouvelle, comme par exemple en l'utilisant en situation de quasi-monothérapie, sans modification des molécules concomitantes... C'est à ce stade que pourrait se discuter un wash-out, c'est-à-dire la suspension temporaire du traitement aux fins de laisser réapparaître la souche sauvage du virus et ainsi espérer être plus actif ultérieurement avec des molécules pour lesquelles les mutations de résistance auraient disparues. Une telle stratégie ne saurait être actuellement recommandée et demande à être validée dans des études en cours [31],
- si les lymphocytes CD4 sont <200/ml, il existe une relative urgence à proposer une modification thérapeutique pour contrôler la réplication virale.

Il est difficile d'établir des recommandations dans cette situation d'échec virologique souvent sévère, on peut cependant considérer certains éléments :

- les tests de résistance apportent moins d'information utile compte tenu de la multirésistance des profils à ce stade. Néanmoins, ils permettent d'éliminer des molécules inefficaces mais responsables d'effets indésirables. Ils permettent également d'identifier des molécules non prises par le patient (problèmes d'adhésion) ou peu prescrites comme la ddC,
- à ce stade, l'objectif thérapeutique est nuancé : on souhaite obtenir un contrôle même incomplet de la réplication virale, mais surtout maintenir ou récupérer un chiffre de lymphocytes CD4 >200/ml.

Des résultats portant sur des petits nombres de patients dans des études non comparatives suggèrent que 2 nouvelles stratégies méritent d'être considérées :

- la suspension thérapeutique, qui pourrait permettre de faire disparaître certaines mutations virologiques avec l'émergence de souches sauvages [31], suivie d'une nouvelle multithérapie,
- l'association de plus de 5 molécules (« mégathérapies »). Des études non contrôlées et avec un recul encore faible ont montré que chez des patients ayant des charges virales élevées (>100 000 copies/ml) et des profils de résistance virale multiple,

ces mégathérapies pouvaient entraîner une réduction significative de la charge virale [32, 33].

Ces stratégies ne sont pas encore validées et doivent donc être réservées pour l'instant à des études de cohortes ou à des essais thérapeutiques. En fait, dans cette situation d'échec sévère, plus que des traitements de « sauvetage », la véritable stratégie reposera sur l'utilisation de plusieurs nouvelles « vraies » molécules associées entre elles et ayant une activité intrinsèque sur un virus multirésistant. Parmi les molécules en développement (*voir chapitre 7*, Immunothérapie) trois ou quatre d'entre elles seront disponibles dans l'année qui vient. Il est très important que les molécules en développement, lorsqu'elles présentent un intérêt dans les situations d'échec thérapeutique, en raison d'un profil pharmacocinétique prometteur et/ou d'une action sur des souches résistantes, puissent être évaluées, non seulement chez des patients non ou peu prétraités, mais aussi chez les patients en situation d'échec virologique. Les compagnies pharmaceutiques doivent comprendre l'importance et l'urgence de cette demande et favoriser des études portant sur l'association des différentes molécules.

NOUVELLES MOLÉCULES ANTIRÉTROVIRALES

Parmi les molécules en développement, trois sont disponibles dans le cadre d'une ATU nominative : la delavirdine, l'amprénavir et l'adéfovir. Toutes ces molécules ne peuvent être mises sur le même plan. D'autres devraient être disponibles dans le cadre d'essais thérapeutiques. Les associations de ces nouvelles molécules vont être essentielles dans le traitement des multiéchecs. D'autres molécules sont à un stade de développement plus précoce.

Inhibiteurs nucléosidiques

Plusieurs IN sont en développement :

- l'emtricitabine (FTC, coviracil®), dérivé fluoriné du 3TC, semble avoir une activité antivirale supérieure à celle du 3TC avec une excellente tolérance [34]. Ce produit est en phase II-III,

- le DAPD, analogue nucléosidique de la guanine, en phase I-II, aurait, in vitro, une activité antivirale maintenue sur les souches résistantes aux dérivés thymidiniques (AZT, d4T) et au 3TC,
- la fddA (lodenosine) est un dérivé fluoriné de la ddl, en phase I-II. Il aurait, in vitro, une activité sur les souches résistantes à la ddl, à l’AZT, à la ddC ainsi que sur les souches MDR (multi-drug-resistant). Sa toxicité potentielle, notamment cardiaque, est encore mal connue,
- le dOTC (BCH 10652) est en phase I.

Inhibiteurs non nucléosidiques

La delavirdine (rescriptor®) est commercialisée dans certains pays à la posologie de 400 mg 3 fois/jour par voie orale. Elle est disponible en France dans le cadre d’une ATU nominative. Les effets secondaires sont communs avec les autres INN (rashes cutanés, toxicité hépatique), avec une résistance croisée de classe. Des études complémentaires sont en cours pour notamment évaluer l’intérêt de la delavirdine en association avec une bithérapie d’inhibiteurs de protéase [35], la delavirdine étant, dans ce cadre, administrée en 2 prises quotidiennes (600 mg x 2/jour). La delavirdine augmente significativement les concentrations plasmatiques de saquinavir et d’indinavir.

L’émivirine (MKC-442, coactinon®) est actuellement en phase III. La résistance est croisée avec les autres INN actuellement disponibles. Les effets secondaires sont cutanés et neurologiques, mais leur fréquence exacte n’est pas connue.

Parmi les INN en phase très précoce de développement, certaines molécules (AG1549, DPC961, DPC 963, GW420867) auraient l’intérêt d’être actives, au moins in vitro, sur des souches virales résistantes (mutation K103N) aux molécules de la même classe actuellement disponibles.

Analogues nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse

L’adéfovir dipivoxil (prévéon®) est actuellement en phase III de développement. Ce produit a une activité in vitro sur le VIH, le VHS, le CMV et le VHB. Le principal intérêt théorique de cette molécule réside dans le profil de résistance in vitro, non croisée avec les autres inhibiteurs de la transcriptase inverse, voire sur une éventuelle plus grande activité sur les souches présentant la mutation 184 de la transcriptase inverse. Toutefois, peu de données complémentaires d’efficacité antivirale sont disponibles pour cette molécule [36, 37], qui s’administre en prise quotidienne unique. La diminution de la charge virale plasmatique reste très modeste dans les

essais actuellement présentés. Une étude récente, évaluant l'adéfovir en association à une bithérapie de protéase et à la delavirdine, a même donné des résultats moins satisfaisants dans les groupes adéfovir que dans les groupes sans adéfovir, probablement en partie à cause d'une interaction pharmacocinétique négative de l'adéfovir sur la delavirdine [35]. Ceci conduit à souligner la grande prudence nécessaire lors de l'utilisation d'associations mal évaluées sur le plan antiviral ou pharmacocinétique. À la posologie de 120 mg/jour, des effets secondaires digestifs et une toxicité rénale avec tubulopathie sont fréquemment observés (environ 30 %). Ils sont souvent mais non constamment réversibles. Ils semblent moins fréquents à la posologie de 60 mg/jour. La L-carnitine (500 mg/jour) doit être systématiquement associée à l'adéfovir. L'adéfovir est disponible dans le cadre d'une ATU nominative à la dose de 60 mg/jour. Une surveillance stricte de la fonction rénale et de la survenue d'une tubulopathie est nécessaire, la réversibilité de la tubulopathie étant en partie liée à un arrêt suffisamment précoce du produit en cas de survenue d'une toxicité rénale.

Le bis POC-PMPA, tenofovir, a, in vitro, une activité anti-VIH supérieure à l'adéfovir, mais on ne dispose pas pour ce produit d'étude clinique. La toxicité rénale semble moins fréquente qu'avec l'adéfovir, mais reste peu documentée. Des essais de phase II sont en cours avec la forme orale, à la posologie de 150 mg ou 300 mg en 1 prise/jour.

Inhibiteurs de protéase

Parmi les nouveaux inhibiteurs de protéase, seul l'amprénavir (agénérase®), commercialisé aux USA, est disponible en ATU nominative, à la posologie de 2 400 mg/jour en 2 prises. Son activité antivirale et son profil de tolérance semblent comparables à ceux des autres inhibiteurs de protéase. Ainsi, chez des patients naïfs, l'association AZT-3TC-amprénavir permet d'obtenir, à 16 semaines un taux d'ARN viral plasmatique <400 copies/ml chez 88 % des patients et <50 copies/ml chez 59 % des patients [38]. Des études préliminaires suggèrent que d'une part l'éfavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques d'amprénavir, et que, d'autre part, l'amprénavir pourrait être administré en 1 seule prise par jour en association avec le ritonavir. L'association éfavirenz-ritonavir-amprénavir, le tout en 1 prise quotidienne, permettrait de maintenir des taux satisfaisants d'amprénavir. Une validation clinique de ces associations, actuellement non recommandées, reste nécessaire. Sur le plan de la

tolérance, outre les fréquents effets secondaires digestifs, des éruptions cutanées (20 % des patients) sont également signalées.

Deux autres produits sont à une phase de développement assez avancée :

- ABT-378/r. Ce produit est utilisé en association fixe avec du ritonavir, avec dans les études de phase II en cours, des résultats virologiques intéressants et une bonne tolérance [39]. La posologie évaluée dans les études de phase III est une association fixe de 33 mg de ritonavir et 133 mg d'ABT-378, à raison de 3 gélules 2 fois/jour. L'efficacité *in vivo* de l'ABT-378 sur des souches multirésistantes aux autres IP n'est pas bien connue mais probablement limitée.

- Tipranavir. Puissant inhibiteur non peptidique de la protéase du VIH-1, il serait également actif *in vitro* sur les souches résistantes à l'ensemble des autres inhibiteurs de protéase. Le développement de ce produit est encore très préliminaire (phase I-II).

D'autres IP sont en phase préliminaire de développement : DMP 450, PD-178390, BMS-232632 et l'AG 1776 qui auraient une activité *in vitro* maintenue sur les souches virales résistantes aux autres IP.

Autres classes de molécules

Deux inhibiteurs de la fusion virale sont en développement :

- Le T-20 (pentafuside) est un peptide de 39 acides aminés qui inhibe la fusion de la glycoprotéine gp41 à la membrane des cellules CD4. Une baisse importante de la charge virale a été observée, après 1 mois de traitement, au cours des premières études de phase I/II. L'administration est sous-cutanée, avec un rythme d'administration et une tolérance qui ne sont pas encore précisés. La production de ce produit est difficile.

- Le FP-21399 est un autre inhibiteur de fusion qui serait actif à la fois sur les co-récepteurs CXCR4 et CCR5 et qui aurait une très bonne diffusion dans les ganglions lymphatiques. L'administration pourrait se faire en une seule injection mensuelle. Les études de phase I/II en sont à leur tout début.

Un inhibiteur d'intégrase (zintevir) ne semble pas être développé plus avant.

Points forts

Traitement initial

L'instauration du traitement antirétroviral nécessite une démarche de préparation et d'accompagnement du patient. L'analyse des avantages et des inconvénients de chaque stratégie thérapeutique est nécessaire, ainsi que les possibilités de relais à moyen et long terme. Plusieurs possibilités d'associations multiples d'antirétroviraux sont envisageables pour le traitement initial.

Il est recommandé :

- *d'associer deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase, cette association est, en effet, la mieux documentée. L'association de deux IN et d'un INN peut également être utilisée,*
- *en cas d'effets indésirables :*
 - *de ne pas réintroduire l'abacavir en cas d'hypersensibilité à ce produit en raison des risques vitaux majeurs,*
 - *d'être particulièrement attentif, en cas d'effets secondaires à un INN.*

Gestion d'un traitement virologiquement efficace

La durée dans laquelle s'inscrivent maintenant les traitements antirétroviraux impose de plus en plus des adaptations pour tenir compte de la vie quotidienne des patients et de leur capacité de tolérance. Les modifications seront de plus en plus souvent liées à ces problèmes, indépendamment de tout échec virologique. Une association antirétrovirale ne peut donc être définitivement figée parce qu'elle est virologiquement efficace et/ou conforme aux normes les plus recommandées.

Il est recommandé en cas de traitement virologiquement efficace :

- *de privilégier en cas de changement thérapeutique justifié, les prescriptions d'associations d'antirétroviraux les mieux connues et supposées les plus efficaces,*
- *de ne pas renforcer le traitement antiviral quel que soit le type d'association.*

Échec virologique

En cas d'échec virologique, il convient d'en comprendre les raisons : l'histoire médicale du patient sera reprise, les évolutions des résultats immunovirologiques et les différents types de prescriptions antirétrovirales analysés. On s'assurera qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses ou des difficultés d'adhésion au traitement.

Les patients en multi-échec avec virus multirésistants (8 % des patients) constituent une priorité thérapeutique. Des nouvelles stratégies sont en cours d'évaluation : « wash out » (interruption programmée du traitement antirétroviral) et/ou mégathérapie (utilisant un nombre maximal de molécules antirétrovirales dans le schéma thérapeutique). L'introduction d'une seule nouvelle molécule est peu souhaitable devant le risque d'apparition de mutations de résistance.

Il est recommandé :

- de prendre en compte rapidement un échec virologique survenant après un changement de traitement en pratiquant un dosage plasmatique des IP pour vérifier l'absence de sous-dosage secondaire à une interaction médicamenteuse ou à des problèmes d'absorption,*
- de prescrire un test de résistance aux antirétroviraux et un dosage plasmatique des inhibiteurs de protéase, lorsqu'un changement thérapeutique est décidé afin d'aider au choix du nouveau schéma thérapeutique de relais,*
- de favoriser l'accès à plusieurs nouvelles drogues, en cours de développement. L'industrie doit comprendre l'urgence de cette demande.*

BIBLIOGRAPHIE

1. PALELLA F.J. Jr, DELANEY K.M., MOORMAN A.C. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338 : 853-860.
2. Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH. Rapport 1998. Sous la direction de J. Dormont. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1998.
3. COOLEY T.P., KUNCHES L.M., SAUNDERS C.A. et al. Once daily administration of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. Results of a phase I trial. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322 : 1340-1345.
4. REYNES J., DENISI R., BICART-SEE A. et al. STADI : sustained efficacy of once daily administration of didanosine in combination with stavudine. 12th World AIDS Conference, Geneva, 1998, abstract 12351.

5. RAFFI F., RELIQUET V., HASCOET C. et al. The VIRGO Trial: d4T/ddI (qd)/nevirapine (bid or qd) in Antiretroviral-Naive HIV-1-Infected Patients – a Convenient and Potent Regimen. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January 31- February 4, 1999, abstract 632.
6. Sommadossi J.P., Zhou X., Moore J. et al. Impairment of stavudine phosphorylation in patients receiving a combination of zidovudine and stavudine. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, February 1-5, 1998, abstract 3.
7. HAVLIR D.V., FRIEDLAND G., POLLARD R. et al. Combination zidovudine and stavudine therapy versus other nucleosides : report of two randomized trials (ACTG 290 and 298). 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, February 1-5, 1998, abstract 2.
8. STASZEWSKI S., KEISER P., GATHE J. et al. Ziagen/combivir is equivalent to indinavir/combivir in antiretroviral therapy naive adults at 24 weeks. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January 31- February 4, 1999, abstract 20.
9. KATLAMA C., MURPHY R., JOHNSON V. et al. The Atlantic study : a randomized open-label study comparing two protease inhibitors-sparing antiretroviral strategies vs a standard PI-containing regimen. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January 31- February 4, 1999, abstract 18.
10. JOHNSON M., NELSON M., PETERS B. et al. Comparison of BID and TID dosing of nelfinavir mesylate when given in combination with stavudine and lamivudine for up to 48 weeks. 38th ICAAC, San Diego, 1998, abstract I-216.
11. TASHIMA K., STASZEWSKI S., STRYKER R. et al. A phase III, multicenter, randomized, open-label study to compare the antiretroviral activity and tolerability of efavirenz + indinavir, versus EFV + zidovudine + lamivudine, versus IDV + ZDV + 3TC at 48 weeks. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January 31- February 4, 1999, abstract LB16.
12. MONTANER J.S.G., REISS P., COOPER D. et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients. *JAMA*, 1998, 279 : 390-397.
13. CAMERON DW., JAPOUR A., MELLORS J. et al. Antiretroviral, safety and durability of ritonavir-saquinavir in protease inhibitor-naive patients in year two of follow-up. 5th Conference

- on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, February 1-5, 1998, abstract 388.
14. JOHNSON M. Quadruple therapy with saquinavir-soft gelatin capsules plus nelfinavir versus triple therapy with either SQV-SGC or NFV in patients with antiretroviral experience or high baseline viral load. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January 31- February 4, 1999, abstract 389.
 15. WING R.W., REID C.D., KLABE R.M. et al. Combination studies between efavirenz and nucleoside or non-nucleoside inhibitors of the HIV-1 RT. 12th International Conference on Antiviral Research, Jerusalem, March 1999, abstract 43.
 16. LORI F., LISZIEWICZ J. Hydroxyurea: mechanisms of HIV-1 inhibition. *Antiviral Therapy*, 1998, 3 (suppl 4) : 25-33.
 17. RUTSCHMANN O.T., OPRAVIL M., ITEN A. et al. A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. *AIDS*, 1998, 12 : F71-F77.
 18. MONTANER J., HOGG R., RABOUD J. et al. Antiretroviral treatment in 1998. *Lancet*, 1998, 352 : 1919-1922.
 19. HAMMER S.M., SQUIRES K.E., HUGHES M.D. et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337 : 725-733.
 20. GULICK R., MELLORS J., HAVLIR D. et al. Treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337 : 734-739.
 21. PIALOUX G., RAFFI F., BRUN-VEZINET F. et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le sida 072) Study Team. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339 : 1269-1276.
 22. HAVLIR D.V., MARSCHNER I.C., HIRSCH M.S. et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339 : 1261-1268.
 23. REIJERS M.H., WEVERLING G.J., JURRIAANS S. et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet*, 1998, 352 : 185-190.
 24. PIROTH L., GRAPPIN M., WALDNER A. et al. Les arrêts pour intolérance des traitements par inhibiteurs de la protéase du

- VIH-1. Etude longitudinale de 309 patients. *Presse Med.*, 1999, 28 : 381-387.
25. MICHELET C. Arrêt d'un premier traitement antirétroviral contenant un inhibiteur de protéase. Echec et intolérance. *Presse Med*, 1999, 28 : 402-404
 26. RAFFI F., SAVÈS M., LE MOING V. et al. Serious Adverse Events in a prospective Cohort of HIV-infected Adults Started on Protease Inhibitor Therapy (ANRS EP11 Study). 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January 31- February 4, 1999, abstract 676.
 27. ROCKSTROH J.K., BERGMANN F., WIESEL W. et al. Efficacy and safety of BID first-line ritonavir + indinavir plus double nucleoside combination therapy in HIV-infected individuals. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January 31- February 4, 1999, abstract 631.
 28. DESCAMPS D., PEYTAVIN G., CALVEZ V. et al. Virologic failure, resistance and plasma drug measurements in induction maintenance therapy trial (ANRS 072, Trilege). 6th CROI, Chicago 1999, abstract 493.
 29. DEEKS S.G., GRANT R.M., BEATTY G. et al. Activity of a ritonavir plus squinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS*, 1998, 12 : F97-F102.
 30. KAUFMANN D., PANTALEO G., SUDRE P. et al. CD4 T cell count in HIV-1 infected individuals remaining viremic with highly active antiretroviral therapy followed in the Swiss HIV cohort study (SHCS). 2nd International Workshop on HIV drug resistance and treatment strategies. *Antiviral. Therapy*, 3 (suppl 1) : abstract 75.
 31. MILLER V., ROTTMANN C., HERTOGS K. et al. Mega-HAART, resistance and drug holidays. 2nd International Workshop on Salvage Therapy for HIV infection. Toronto, May 19-21, 1999, abstract 030.
 32. STASZEWSKI S., GUTE P., CARLEBACH A. et al. Virological and immunological response to mega-HAART salvage therapy after failure of multiple antiretroviral regimens. 4th International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Glasgow. *AIDS*, 1998, 12 (suppl 4) : S40 (abstract P94).
 33. MONTANER J.S.G., HARRIGAN P.R., JAHNKE N.A. et al. Muldi-drug rescue therapy (MDRT) for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. : results from an initial cohort. 2nd International Workshop on Salvage Therapy for HIV infection. Toronto, May 19-21, 1999, abstract 015.
 34. DELEHANTY J., WAKEFORD C., HULETT L. et al. A phase I/II randomized, controlled study of FTC versus 3TC in HIV-infected patients. 6th Conference on Retroviruses and

- Opportunistic Infections. Chicago, January 31- February 4, 1999, abstract 16.
35. GULICK R.M., KATZENSTEIN D., HU H. et al. Salvage therapy with saquinavir soft gel capsules in combination with ritonavir or nelfinavir and delavirdine, adefovir dipivoxil, or both : ACTG 359. 2nd International Workshop on Salvage Therapy for HIV infection, Toronto, May 19-21, 1999, abstract 020.
 36. FISHER E., BROSGART D., COHN K. et al. Placebo-controlled, multicenter trial of adefovir dipivoxil in patients with HIV disease. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January 31- February 4, 1999, abstract 491
 37. KAHN J., LAGAKOS S., WENG D. et al. A multicentre, randomized, double blind, placebo controlled study of the efficacy and safety of adefovir dipivoxil when added to standard antiretroviral therapy. 38th ICAAC, san Diego, 1998, abstract I 108.
 38. GOODGAME J., STEIN A., POTTAGE J. et al. Amprenavir/3TC/ZDV is superior to 3TC/ZDV in HIV-1 infected antiretroviral therapy-naïve subjects. 38th ICAAC, San Diego, 1998, abstract LB5.
 39. MURPHY R., KING M., BRUN S. et al. ABT-378/ritonavir therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients for 24 weeks. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January 31- February 4, abstract.

7

Immunothérapie

La réponse immune spécifique anti-VIH joue un rôle important dans le contrôle de la réplication virale.

BASES THÉORIQUES

Au cours de la primo-infection, la présence de la réponse immunitaire anti-VIH est déterminante dans la clairance du virus pendant les premières semaines. Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) dirigés contre différents épitopes (gag, pol, env et autres protéines du VIH) sont détectés de façon précoce et jouent un rôle important dans le contrôle de la réplication virale massive survenant à ce stade. L'élimination très précoce des lymphocytes CD4 amplificateurs spécifiques du VIH et l'incapacité qui en résulte de maintenir une réponse CD8 optimale persistante expliquent le caractère seulement partiel du contrôle de la réplication virale par la réponse immunitaire de l'hôte. Dans les mois qui suivent la primo-infection, un équilibre s'installe entre la réplication virale, le renouvellement des lymphocytes CD4 et la réponse immune anti-VIH. Des anticorps « neutralisants » sont retrouvés de façon inconstante mais leur rôle *in vivo* est certainement limité.

Au cours de la phase chronique de l'infection par le VIH, la réponse immune cellulaire anti-VIH contrôle partiellement durant une longue période la réplication du virus en dépit des mutations de celui-ci et en l'absence de traitement. Il existe une relation inverse entre l'activité CTL anti-VIH et la charge virale. Les patients « non progresseurs », contrôlent pendant une durée variable leur niveau de réplication virale grâce à une activité anti-VIH caractérisée d'une part, par la présence de CD4 et de CD8 CTL VIH-spécifiques, et d'autre part, par l'intermédiaire de

facteurs T solubles suppresseurs parmi lesquels les chémokines [1].

La déplétion en lymphocytes CD4, à l'origine du déficit immunitaire, est essentiellement liée à la réplication virale avec destruction directe des cellules infectées. D'autres mécanismes sont probablement impliqués, en particulier l'apoptose (mort cellulaire programmée) de cellules non infectées dans les ganglions. Ces constatations justifient les tentatives immunothérapeutiques visant à une stimulation de la production ou à une protection contre la destruction des lymphocytes CD4. L'infection par le VIH est caractérisée par une réplication virale intense au niveau périphérique et ganglionnaire, mais aussi par une capacité à produire et/ou à mobiliser un nombre élevé de lymphocytes CD4, même lorsque les CD4 initiaux étaient bas. Une production à partir des progéniteurs thymiques est probable chez l'adulte.

La restauration immunitaire sous traitement antirétroviral efficace bien que retardée est efficace vis-à-vis des agents infectieux exogènes et endogènes. Par contre, un contrôle efficace de la réplication virale par un traitement antiviral actif ne s'accompagne pas toujours d'une reconstitution immunologique complète, en particulier pour la réponse auxiliaire CD4-spécifique du VIH. Si une réponse spécifique aux antigènes de rappel (candidine, tuberculine, CMV) est souvent observée, une réponse auxiliaire CD4 spécifique du VIH n'est pas restaurée habituellement [2].

À l'inverse, la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral actif peut entraîner des phénomènes inflammatoires, dans un délai de quelques semaines à quelques mois suivant l'instauration du traitement. Cette réponse peut être dirigée contre des agents opportunistes présents chez le patient (lymphadénite tuberculeuse ou à mycobactérie atypique ; uvéite post-rétinite à CMV ; exacerbation d'hépatite chronique virale) ou peut entraîner des phénomènes d'auto-immunité (thyroïdite, polyarthrite...). Ces éléments sont à prendre en considération dans le suivi immédiat du patient nouvellement traité [3].

Des études récentes montrent qu'il persiste, malgré des schémas thérapeutiques très efficaces sur la charge virale plasmatique, des cellules CD4 et des monocytes infectés de façon latente, capables de répliquer le virus dans certaines conditions d'activation ou en cas d'arrêt thérapeutique. Ce réservoir se constitue précocement au cours de l'infection, comme en témoigne le niveau rapidement croissant d'ADN-proviral intégré dans les cellules après la primo-infection. L'espoir d'éradiquer ce réservoir cellulaire est faible, même à très long terme, compte tenu de sa longue demi-vie [4-8].

ASPECTS CLINIQUES

L'immunothérapie se conçoit actuellement dans le cadre d'essais thérapeutiques en association avec des antirétroviraux efficaces et une charge virale contrôlée. Son objectif essentiel est de restaurer ou maintenir une réponse immunitaire effectrice dirigée contre le VIH et les différents agents infectieux en stimulant, entre autres, la production de cellules CD4 « mémoire » et surtout naïves.

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

À l'heure actuelle, les principaux résultats ont été obtenus avec l'interleukine-2 (IL-2). L'IL-2 est une cytokine qui joue un rôle central dans la régulation et l'activation des lymphocytes B et T. In vivo, l'IL-2 a une courte durée de vie. Dans l'infection par le VIH, elle a d'abord été administrée par voie intraveineuse mais elle est aussi efficace par voie sous-cutanée (cures de 5 jours toutes les 4 à 8 semaines à des doses inférieures à celles utilisées au cours de l'immunothérapie des cancers, entre 5 et 10 millions d'UI/j). L'augmentation de la réplication virale induite par l'IL-2 est peu fréquente et transitoire [9]. Le principal résultat est une remontée progressive et durable des lymphocytes CD4 possédant une activité fonctionnelle antigène-spécifique. Ce résultat est observé chez des patients ayant un déficit immunitaire modéré (CD4 entre 200 et 500/mm³) recevant un traitement antirétroviral associé (essai ANRS 079) [10]. Des résultats préliminaires encourageants sont également observés chez des patients plus immunodéprimés (CD4 entre 50 et 200/mm³) ayant un contrôle optimal préalable de leur charge virale (essai ANRS ILSTIM). Les données ont paru suffisamment intéressantes pour mettre en place une ATU de cohorte pour l'IL-2 chez cette catégorie de patients. Il faut néanmoins souligner la complexité et la fréquence des effets indésirables de l'IL-2 qui nécessitent que ce produit soit administré par des équipes formées. Un essai international de phase III (SILCAAT) doit par ailleurs démarrer dans une plus large population de patients.

Chez des patients recevant par ailleurs une trithérapie antirétrovirale comportant un IP, une équipe américaine a montré une réduction significative du pool des cellules CD4 latentes infectées. Les données préliminaires observées chez 14 patients sont en faveur d'un effet de purge de l'IL-2, à partir des cellules « résér-

voir » du VIH [11]. L'essai ANRS 079 actuellement en cours devrait confirmer ces résultats encourageants.

D'autres approches d'immunothérapie ont été proposées au cours des dernières années mais se sont avérées décevantes, qu'il s'agisse : des anticytokines (anticorps monoclonaux anti-IL-6 ou anti-TNF- α) ; d'une immunothérapie humorale par injection de plasma riche en anticorps anti-VIH ou d'anticorps monoclonaux humanisés anti-VIH ; d'une immunothérapie cellulaire passive par injection de CTL autologues, polyclonaux ou spécifiquement anti-VIH, produits en présence d'IL-2 *in vitro* ; des inhibiteurs de l'activation immunitaire (pentoxifylline, thalidomide, anti-TNF- α et des corticoïdes). On doit redouter les effets secondaires des corticoïdes au long cours chez des patients infectés par le VIH, ils sont à déconseiller en dehors d'indications spécifiques liées ou non à la pathologie VIH (par ex : lymphome, asthme, thrombopénie...).

L'utilisation des immunoglobulines non spécifiques par voie intraveineuse, à forte dose, n'est pas justifiée chez l'adulte pour prévenir la survenue d'infections bactériennes. Par contre, ce traitement reste indiqué dans les thrombopénies VIH sévères n'ayant pas répondu aux antirétroviraux.

L'immunothérapie active spécifique ou « vaccination » avec des protéines ou des peptides recombinants du VIH n'a pas montré d'intérêt chez des patients VIH en l'absence de traitement antirétroviral actif. On dispose cependant maintenant de produits plus immunogéniques, sous forme de peptides recombinants associés à un vecteur canarypox (ALVAC) et de lipopeptides, capables d'induire une réponse anticorps et/ou CTL dans les essais vaccinaux destinés à des patients non infectés par le VIH. Leur place doit être évaluée dans le cadre de la primo-infection ou chez des patients chroniquement infectés, dans un contexte de charge virale parfaitement contrôlée sous traitement, avec pour objectif d'amplifier et/ou de restaurer une immunité VIH spécifique capable de contrôler la réplication virale résiduelle. Trois essais ANRS doivent débiter à l'automne 1999. Les sujets ont conservé pour certains d'entre eux un répertoire antiviral spécifique, et on peut espérer, en les vaccinant avec des produits viraux sélectionnés, obtenir une réponse CD4 et CD8 clairement identifiable. L'efficacité de ces approches sur le contrôle de la réplication virale et la diminution de la charge virale résiduelle des réservoirs sera explorée [12-15].

Différentes voies d'immunothérapie sont à l'étude, s'orientant vers des stratégies mixtes immunologiques. Plusieurs objectifs sont à envisager :

- amplifier la réponse anti-VIH au moment de la primo-infection par une intervention précoce avec l'interféron-alpha,

- s’attaquer au « réservoir » de cellules infectées latentes. Ces cellules peu accessibles aux molécules antirétrovirales représentent un obstacle majeur à une tentative d’éradication. On peut envisager d’activer ces cellules latentes et quiescentes par l’administration d’IL-2 et d’anticorps monoclonal anti T (OKT3),
- favoriser la différenciation thymique et la production de lymphocytes CD4 « naïfs ». L’interleukine-7 pourrait être candidate,
- bloquer les co-récepteurs du VIH par l’intermédiaire de chimiokines modifiées et d’antirécepteurs.

CONCLUSION

L’association de plusieurs approches immunothérapeutiques devrait permettre de renforcer les défenses cellulaires, contribuant au contrôle à moyen-long terme des interactions virus-hôte.

Points forts

Les résultats des essais d’immunothérapie sont encourageants chez les patients ayant une réplication virale contrôlée. L’IL-2 (Macrolin®) vient d’obtenir une autorisation temporaire d’utilisation.

Il est recommandé :

- de proposer l’IL-2 en priorité à des patients à charge virale contrôlée et avec restauration immunitaire partielle (<200 CD4/ml),
- de ne débiter un tel traitement que dans des centres hospitaliers en raison des nombreux effets secondaires observés.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARKER E., MACKEWICZ C.E., REYES-TERAN G. et al. Virological and immunological features of long-term human immunodeficiency virus-infected individuals who have remained asymptomatic compared with those who have progressed to acquired immunodeficiency syndrome. *Blood*, 1998, 92 : 3105-3114.

2. AUTRAN B., GARCELAIN G., LI T.S. et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*, 1997, 277 : 112-116.
3. FOUORAINE N.A., HOVENKAMP E., NOTERMANS D.W. et al. Immunopathology as a result of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients. *AIDS*, 1999, 13 : 177-184.
4. NATARAJAN V., BOSCHE M., METCALF J.A. et al. HIV-1 replication in patients with undetectable plasma virus receiving HAART. *Lancet*, 1999, 353 : 119-120.
5. ZHANG L., RAMRATNAM B., TENNER-RACZ K. et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340 : 1605-1613.
6. FURTADO M.R., CALLAWAY D.S., PHAIR J.P. et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340 : 1614-1622.
7. FINZI D., BLANKSON J., SILICIANO J.D. et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1 even in patients on effective combination therapy. *Nature Med.*, 1999, 5 : 512-517.
8. CHUN T.W., ENGEL D., MIZELL S.B. et al. Induction of HIV-1 replication in latently infected CD4+ T cells using a combination of cytokines. *J. Exp. Med.*, 1998, 188 : 83-91.
9. KOVACS J.A., VOGEL S., ALBERT J.M. et al. Controlled trial in interleukin-2 infusions in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335 : 1350-1356.
10. LEVY Y., CAPITANT C., HOUHOUS S. et al. Subcutaneous IL-2 is equally efficacious and more convenient than intravenous IL-2 in asymptomatic HIV-infected patients : results of the ANRS 048 multicentric controlled trial. *Lancet*, 1999, 353 : 1923-1929.
11. CHUN T.W., ENGEL D., MIZELL S.B. et al. Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4+ T cells in HIV-1 infected patients receiving highly active anti-retroviral therapy. *Nature Med.*, 1999, 5 : 651-655.
12. GEISSLER M., GESIEN A., TOKUSHIGE K., WANDS J.R. Enhancement of cellular and humoral immune responses to hepatitis C virus core protein using DNA-based vaccines augmented with cytokine-expressing plasmids. *J. Immunol.*, 1997, 158 : 1231-1237.
13. TUBIANA R., GOMARD E., FLEURY H. et al. Vaccine therapy in early HIV-1 infection using a recombinant canarypox virus expressing gp160 (ALVAC-HIV) : a double-blind controlled randomized study of safety and immunogenicity. *AIDS*, 1997, 11 : 819-841.

14. BELSHE R.B., GORSE G.J., MULLIGAN M.J. et al. Induction of immune responses to HIV-1 by canarypox virus (ALVAC) HIV-1 and gp120 SF-2 recombinant vaccines in uninfected volunteers. *AIDS*, 1998, 12 : 2407-2415.
15. RATTO-KIM S., SITZ K.V., GARNER R.P. et al. Repeated immunization with recombinant gp160 human immunodeficiency virus (HIV) envelope protein in early HIV-1 infection : evaluation of the T cell proliferative response. *J. Infect. Dis.*, 1999, 179 : 337-344.

8

Primo-infection

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

PRIMO-INFECTIION SYMPTOMATIQUE

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

- Peut-on envisager d'éradiquer le virus grâce à un traitement précoce, intensif et prolongé ? Un réservoir de cellules infectées dans lesquelles on retrouve de l'ADN viral intégré est constitué précocement au cours de la primo-infection. Même en l'absence de réplication virale détectable dans le plasma sans traitement antirétroviral actif, la présence de cellules infectées latentes à longue demi-vie rend illusoire l'obtention d'une éradication virale à court-moyen terme. La cinétique de rebond de la charge virale à l'arrêt d'un traitement antirétroviral est mal connue, cependant ce rebond confirme les capacités répliquatives des cellules réservoirs [1-3].

- Si l'espoir d'éradication est donc illusoire, l'introduction très précoce d'un traitement antirétroviral puissant, pendant l'évolution clinique de la primo-infection, est-elle supérieure à une introduction différée, dont l'indication pourrait alors être prise, plus classiquement, en fonction du plateau de la charge virale plasmatique post-séroconversion ? La cohorte PRIMO-ANRS apporte des éléments de réponse, par la démonstration de la persistance d'une réponse CD4 VIH-spécifique à 6 mois chez 85 % des patients traités précocement au cours de la primo-infection. Cette réponse diminue cependant avec le temps de traitement et on ne sait pas si elle constitue un facteur prédictif protecteur en cas d'éventuel rebond virologique. Dans cette même cohorte, la réponse CTL est moins fréquente et moins intense chez les patients traités qu'en l'absence de traitement, ce qui laisse craindre un échappement virologique plus rapide en cas d'insuffisance thérapeutique. Cependant, ces éléments immunologiques amènent à rediscuter l'indication d'un traitement précoce [4-7].

- Quelle est la place, au cours ou au décours de la primo-infection, d'une immunothérapie visant à renforcer l'efficacité de la réponse immunitaire, notamment cellulaire ? Trois cas de contrôle de la réplication virale après arrêt thérapeutique ont été rapportés suggérant un contrôle par la réponse immunitaire chez ces patients. Des essais d'immunothérapie, visant à amplifier la réponse VIH-spécifique, pour tenter de limiter le rebond virologique si un arrêt thérapeutique était envisagé sont en cours (*voir chapitre 7, Immunothérapie*). En dehors de ces projets très préliminaires, l'arrêt de traitement ne doit pas être proposé en post-primo-infection.

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

Ces nombreuses interrogations justifient que les traitements entrepris au cours de la primo-infection par le VIH continuent de

faire l'objet d'une évaluation rigoureuse, au mieux dans le cadre d'études de cohortes ou d'essais thérapeutiques. C'est dire l'intérêt d'adresser rapidement le patient dans un centre spécialisé et de proposer des schémas thérapeutiques acceptables, dans le cadre d'une prise en charge personnalisée. Dans ce contexte, le suivi à court terme sera renforcé pour identifier d'éventuelles difficultés d'observance, de tolérance et éviter tout échec précoce.

- Quelle association thérapeutique proposer [7-12] ? Les associations de trois antirétroviraux sont à privilégier. La place de l'IP se rediscute compte tenu des contraintes et des effets secondaires de cette classe de molécules. L'association de deux IN et d'un INN de la transcriptase inverse peut être discutée en l'absence de données comparatives, au même titre que chez les patients chroniquement infectés. Des observations récentes ont montré une plus faible efficacité d'association sans IP sur la charge virale ganglionnaire, par rapport à une trithérapie comportant un IP au cours de la primo-infection, ce qui tempère l'enthousiasme actuel pour les schémas épargnant l'IP.

L'épidémiologie semble peu évoluer dans le temps en terme de nouvelles infections par des souches qui seraient résistantes aux antirétroviraux. Le pourcentage de souches isolées en primo-infection et présentant une résistance aux IN et aux IP en 1998 reste faible (<10 %) et l'efficacité globale des schémas thérapeutiques semble identique à celle observée avec des souches sensibles.

Afin de permettre la surveillance épidémiologique à l'échelon national et de documenter pour le patient les rares cas où l'on observerait un échec thérapeutique (défini comme la persistance d'un titre d'ARN plasmatique supérieur à 200 copies/ml au 3^e mois de traitement), il est recommandé d'analyser la séquence génétique de la reverse transcriptase et de la protéase, sur le 1^{er} prélèvement disponible du patient, avant toute mise au traitement. En aucun cas, ce test génotypique ne doit retarder la mise au traitement, mais son résultat devra être disponible pour le clinicien dans les trois mois qui suivent.

Si le patient est à distance de la séroconversion, l'analyse de la résistance sera effectuée dans le cadre d'études épidémiologiques et indépendamment de l'instauration d'un traitement.

PRIMO-INFECTION ASYMPTOMATIQUE

Dans le précédent rapport, il avait été proposé que les primo-infections asymptomatiques soient traitées comme les formes symptomatiques. En effet, même si le pronostic à long terme est

incertain, la primo-infection même asymptomatique constitue une phase de diffusion virale majeure. Le niveau de réplication virale ganglionnaire, rapidement établi, reste en effet élevé malgré le contrôle de la virémie plasmatique en l'absence de traitement. Le pic de réplication virale ne constitue pas en lui-même une indication à initier un traitement antirétroviral.

INFECTION RÉCENTE (DATE DE CONTAGE INFÉRIEURE À 1 AN)

Lorsque le diagnostic d'infection par le VIH est fait dans les premiers mois après la contamination, à distance de la séroconversion, on peut proposer d'attendre le plateau d'ARN-VIH plasmatique post-séroconversion, en réalisant deux tests dans un délai de 1 à 2 mois avec mesure du taux de CD4. Lorsque l'ARN-VIH est stabilisé, l'indication de traitement se discute de façon identique à l'infection chronique.

CONCLUSION

L'accompagnement du patient sera renforcé dans ce contexte de découverte de l'infection à VIH et de l'initiation du traitement.

Points forts

Les résultats préliminaires d'essais cliniques chez les sujets en primo-infection symptomatique ont montré qu'un traitement puissant et précoce permet de préserver un système immunitaire spécifique contre le VIH.

Il est recommandé :

- *de traiter les primo-infections symptomatiques malgré les importantes contraintes et difficultés liées à la mise en route d'un tel traitement ;*
- *de pratiquer un test génotypique de résistance sans que cela retarde la mise en route du traitement.*

BIBLIOGRAPHIE

1. ROUZIOUX C. Le diagnostic de la primo-infection à VIH. Document ANRS. Novembre 1997.

2. KAUFMANN G.R., CUNNINGHAM P., KELLEHER A.D. et al. Patterns of viral dynamics during primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *JID*, 1998, *178* : 1812-1815.
3. CHUN T.W., ENGEL D., BERREY M.M. et al. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4+ T cells during primary HIV-1 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, *95* : 8869-8873.
4. DALOD M., HARZIC M., PELLEGRIN I., et al. Evolution of cytotoxic T lymphocyte responses to human immunodeficiency virus type 1 in patients with symptomatic primary infection receiving antiretroviral triple therapy. *J. Infect. Dis.*, 1998, *178* : 61-69.
5. MARKOWITZ M., VESANEN M., TENNER-RACZ K. et al. The effect of commencing combination antiretroviral therapy soon after human immunodeficiency virus type 1 infection on viral replication and antiviral immune responses. *J. Infect. Dis.*, 1999, *179* : 525-537.
6. LILLO F.B., CIUFFREDA D., VEGLIA F. et al. Viral load and burden modification following early antiretroviral therapy of primary HIV-1 infection. *AIDS*, 1999, *13* : 791-796.
7. KAHN J.O., WALKER B.D. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 1998, *339* : 33-39.
8. KINLOCH-DE LOËS S., HIRSCHL B.J., HOEN B. et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1995, *333* : 408-413.
9. PANTALEO G., COHEN O.J., SCHACKER T. et al. Evolutionary pattern of human immunodeficiency virus (HIV) replication and distribution in lymph nodes following primary infection : implications for antiviral therapy. *Nature Med.*, 1998, *4* : 341-345.
10. FINZI D., SILICIANO R.F. Viral dynamics in HIV-1 infection. *Cell*, 1998, *93* : 665-671.
11. ROSENBERG E.S., BILLINGSLEY J.M., CALIENDO A.M. et al. Vigorous HIV-1 specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science*, 1997, *278* : 1447-1450.
12. HOEN B., DUMON B., HARZIC M. et al. Highly active antiretroviral treatment initiated early in the course of symptomatic primary HIV-1 infection : Results of ANRS 053 trial. *J. Infect. Dis.*, 1999, in press.

9

Anomalies métaboliques et traitements anti-rétroviraux

Les anomalies métaboliques liées aux antirétroviraux, déjà évoquées dans le rapport 1998, ont un impact important dans la prise en charge des patients du fait des modifications du schéma corporel et des anomalies biologiques associées.

Bien que leur physiopathologie ne soit pas élucidée, leur fréquence impose une exploration systématique avant et après la mise en route d'une thérapeutique antirétrovirale, ceci quel que soit ce traitement. Ces anomalies initialement observées avec des traitements comportant des IP sont maintenant aussi décrites avec l'ensemble des associations thérapeutiques, y compris pour des bithérapies associant 2 IN. Elles entraînent un risque de non-adhésion au traitement, au détriment de son efficacité.

ANOMALIES CLINIQUES (tableau 9-1)

Il s'agit d'une répartition anormale des graisses avec :

- fonte adipeuse au niveau des membres (induisant une visualisation anormale des veines et des muscles), des fesses et du visage avec un aspect émacié caractéristique ;
- dépôt de graisses au niveau du tronc (abdomen, partie supérieure du cou et du dos en « bosse de bison », augmentation du volume des seins). Cette accumulation de graisses est encore plus nette autour des organes intra-abdominaux, induisant des problèmes de flatulence. Il existe une augmentation du rapport tissu adipeux péri-viscéral/tissu adipeux total.

La prévalence de ces anomalies, généralement décrites sous le terme de « lipodystrophie », est mal évaluée en l'absence de critères diagnostiques définis. Plus de 50 % des patients traités depuis plus d'un an en souffrent à des degrés divers. Le délai

Tableau 9-1 Éléments à considérer pour définir une lipodystrophie *

1. Perte de graisse

Localisée sur bras, jambes, face, fesses et tronc
Les critères cliniques retenus sont les suivants :

- Face :
 - atrophie des boules de Bichat
 - tempes creusées
 - orbite enfoncée
 - arcade zygomatique proéminente
- Bras et jambes :
 - maigreur
 - survisualisation d'un réseau veineux non variqueux
 - survisualisation musculaire et osseuse
- Fesses :
 - diminution des plis cutanés
 - survisualisation musculaire
 - perte des contours
 - évidement des masses graisseuses

Les critères majeurs retenus pour définir la lipoatrophie sont :

- atrophie des joues
- survisualisation d'un réseau veineux aux membres inférieurs
- perte de contour des fesses

Les critères cliniques seuls sont à prendre en compte, les mesures objectives ne pouvant être actuellement utilisées.

2. Accumulation de graisse

Concerne cinq localisations :

- augmentation du tour de taille
- gynécomastie
- bosse de Bison
- lipomes
- accumulation de graisse faciale et cervicale

Le recueil de ces informations peut être obtenu par :

- notification par le patient
- estimation par le médecin
- photographies standardisées ou rapportées par le patient
- mesure anthropométrique : plis cutanés, rapport taille sur hanche, circonférence du cou
- imagerie (IRM, scanner, DEXA, mammographie, échographie)

3. Anomalies lipidiques

Dosage :

- triglycérides et cholestérol total *à jeun de 12 heures*
- LDL et HDL cholestérol optionnel

Les variations des dosages par rapport à la valeur initiale au début du traitement sont importantes à recueillir.

Tableau 9-1 (suite)

4. Anomalies glucidiques

Dosage de :

- glycémie à jeun (12 heures)
- test de tolérance au glucose (glycémie 2 heures après absorption de 75 g de sucre)
- insuline à jeun et 2 heures après charge en sucre (75 g)
- test de HOMA

En outre la présence d'antécédents personnels ou familiaux de diabète doit être notée ainsi que l'index de masse corporelle (poids/taille).

5. D'autres informations concernant des manifestations susceptibles d'avoir un lien avec la lipodystrophie peuvent être relevées :

- hypertension
- sécheresse cutanée
- perte des cheveux
- anomalie de la fonction sexuelle
- irrégularité menstruelle
- ongle incarné
- nécrose osseuse
- neuropathie périphérique
- stéatose hépatique
- maladies cardiovasculaires

Les facteurs de risques vasculaires tels que :

- tabac
 - exercices physiques
 - antécédents familiaux (maladies cardiovasculaires, HTA, diabète)
- sont à rechercher.

Les examens complémentaires suivants peuvent être recueillis :

- NFS
- hémoglobine
- lactate
- amylase

Source : First International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. June 26-28, 1999, San Diego, California.

* Cette définition n'est pas établie à des fins diagnostiques mais pour établir des critères standardisés à visée de recueil et de recherche clinique.

d'apparition de ces anomalies est de l'ordre de quelques mois et leur fréquence augmente avec la durée d'exposition au traitement antirétroviral. Ces anomalies ont aussi été décrites chez les enfants.

Ces anomalies peuvent s'associer sous une forme de type obésité tronculaire, une forme de type lipoatrophie périphérique ou une forme mixte.

La définition de critères uniformes pour décrire ces anomalies est une priorité qui doit aboutir à un consensus international.

ANOMALIES BIOLOGIQUES (voir tableau 9-1)

Métabolisme glucidique

On décrit des cas de diabète sous IP chez au moins 5 % des patients, une intolérance aux hydrates de carbone ou un état d'insulino-résistance chez 30 % des patients.

Métabolisme lipidique

Lors de traitements antirétroviraux comportant un IP, on observe :

- une hypertriglycéridémie chez 15 à 40 % des patients, souvent modérée,
- une hypercholestérolémie (caractérisée par un taux bas de HDL-cholestérol et un taux élevé de LDL-cholestérol) chez environ 20 % des patients.

Les anomalies cliniques et biologiques peuvent être dissociées.

PHYSIOPATHOLOGIE

Ces lipodystrophies sont plus fréquentes et plus rapides à apparaître chez les patients exposés aux IP. L'existence d'une homologie de structure entre l'antiprotéase et des molécules impliquées dans le métabolisme lipidique intermédiaire a été évoquée comme un des mécanismes possibles. Ceci ne permet cependant pas d'expliquer les cas de lipodystrophie chez des patients ne recevant pas d'IP.

L'insulino-résistance elle-même peut expliquer les troubles lipidiques retrouvés, mais l'hyperlipidémie pourrait aussi être le *primum movens* du phénomène de lipodystrophie. L'apparition d'un diabète vrai chez les patients VIH traités serait plutôt dépendante de facteurs génétiques.

En ce qui concerne la lipoatrophie périphérique, les mécanismes impliqués sont aussi mal cernés. Son association non obligatoire avec les anomalies métaboliques et les molécules impliquées sont

encore débattues. Si cette lipoatrophie était liée à une apoptose des adipocytes périphériques, ces lésions pourraient ne pas être réversibles.

Par ailleurs, certains tableaux pourraient correspondre à un dysfonctionnement mitochondrial.

Il est enfin possible que chacun de ces mécanismes puisse être incriminé, donnant lieu à des manifestations cliniques différentes et des cadres nosologiques distincts.

ÉVOLUTION DE CES ANOMALIES

Dans l'état actuel des observations, les anomalies cliniques, particulièrement les formes lipoatrophiques, semblent peu ou pas régresser, malgré des modifications thérapeutiques proposées. L'accumulation du tissu adipeux tronculaire peut régresser spontanément ou à la faveur de mesures hygiéno-diététiques.

Une des principales questions est celle du risque cardio-vasculaire induit par ces anomalies lipido-glucidiques : le profil lipidique de ces patients est de type fortement athérogène.

Les premiers résultats de suivi de cohortes ne montrent pas d'augmentation de fréquence des pathologies cardio-vasculaires, mais ces suivis sont de moins de deux ans ; des cas anecdotiques cardio-vasculaires ont été rapportés. Seules les études épidémiologiques en cours, prenant en compte les autres facteurs de risque cardio-vasculaire, permettront de répondre à cette interrogation.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Patients et médecins doivent être informés sur la possibilité de modifications du schéma corporel sous traitement. Cette information des patients est fondamentale pour anticiper les problèmes d'adhésion thérapeutique.

Recherche des anomalies cliniques

L'examen clinique est essentiel pour l'évaluation des anomalies. La surveillance du poids, la palpation de l'abdomen, les mesures anthropométriques, tour de taille, tour de poitrine chez la femme,

rapport taille/hanche sont de bons marqueurs de modifications de la répartition graisseuse. La mesure des plis cutanés lorsqu'elle montre une diminution importante est un signe d'atrophie graisseuse nette. L'imagerie abdominale (TDM ou IRM) est la seule mesure quantitative du rapport tissu adipeux sous-cutané péri-viscéral. En dehors des essais cliniques, sa pratique systématique n'est pas recommandée.

Recherche des anomalies biologiques (tableaux 9-2 et 9-3)

Tous les patients, quelle que soit leur thérapeutique antirétrovirale, doivent bénéficier, lors de leur suivi biologique trimestriel d'une mesure de la glycémie à jeun (depuis plus de 12 h), d'un dosage des triglycérides et du cholestérol (HDL et LDL-cholestérol). Le risque le plus significatif à court terme est celui de pancréatite lorsque le taux de triglycérides se situe au-dessus de 10 à 15 mmol/l.

Un test de tolérance au glucose (glycémie 2 h après l'absorption orale de 75 g de glucose) peut être proposé une fois par an, dans la mesure où la glycémie à jeun isolément ne diagnostique une intolérance aux hydrates de carbone ou un diabète qu'une fois sur cinq. Le test sera systématiquement réalisé s'il existe des antécédents familiaux de diabète.

Recherche des autres facteurs de risque cardiovasculaire

Elle comporte la recherche d'antécédents familiaux, la mesure de la pression artérielle, la consommation de tabac et d'alcool, le mode de vie, et la prise d'œstroprogestatifs chez la femme.

Une évaluation diététique permettra d'apprécier le type de régime alimentaire du patient à la recherche de comportements alimentaires anormaux. Cette évaluation est souhaitable avant puis après l'instauration du traitement antiviral et en cas d'apparition d'anomalies métaboliques.

ATTITUDES PRATIQUES

En cas de modifications morphologiques

L'adiposité tronculaire pourra être améliorée par un régime normocalorique et par l'exercice physique.

Tableau 9-2 Définition des troubles glucidiques

Diabète	
Glycémie à jeun (12 h) et/ou	≥ 7 mmol/l
Glycémie post-charge à 2 h	≥ 11,1 mmol/l
Intolérance au glucose	
Glycémie à jeun (12 h) et	<7 mmol/l
Glycémie post-charge à 2 h	≥ 7,8 mmol/l et <11,1 mmol/l
Hyperglycémie à jeun	
Glycémie à jeun (12 h) et	≥ 6,1 mmol/l et <7 mmol/l
Glycémie post-charge à 2 h	<7,8 mmol/l (si mesure)
Résistance à l'insuline	
Insulinémie à jeun ou	≥ 15 mU/l
Insulinémie post-charge à 2 h	>52,5 mU/l (femmes) >72 mU/l (hommes)
Indice de HOMA *	>3,5

$$* \left[\text{Indice de HOMA} = \frac{\text{glycémie à jeun} \times \text{insulinémie à jeun}}{22,5} \right]$$

Tableau 9-3 Paramètres lipidiques. Pour information, valeurs souhaitées en terme de prévention des accidents cardio-vasculaires

Cholestérol	<6,2 mmol/l
HDL	Hommes <0,40-0,50 mmol/l Femmes <0,35-0,45 mmol/l
LDL	Prévention primaire sans facteur de risque cardiovasculaire <2,2 mmol/l si 2 facteurs de risque cardiovasculaire <1,6 mmol/l si 3 facteurs de risque cardiovasculaire <1,3 mmol/l Prévention secondaire <1 mmol/l
Triglycérides	<1,7 mmol/l

Source : Consensus ANDEM, 1996.

A priori, les règles hygiéno-diététiques ne modifient pas la lipotrophie. Enfin, des techniques de chirurgie réparatrice (remodelage, réduction mammaire) peuvent être envisagées chez les patients ayant des altérations majeures du schéma corporel tout en ayant conscience du caractère transitoire des résultats.

En cas d'intolérance aux hydrates de carbone

Des règles hygiéno-diététiques simples peuvent améliorer la situation : on proposera un apport alimentaire normocalorique riche en sucres lents et en graisses végétales et pauvre en sucres rapides. En cas de diabète imposant un traitement, il est plus logique d'utiliser la metformine qui améliore la sensibilité à l'insuline et diminue l'accumulation intraviscérale de graisses, en prenant garde au risque d'acidose lactique majoré par les IN.

En cas d'hyperlipidémie

Un régime alimentaire limitant l'apport d'alcool, de sucres rapides et de graisses animales (sauf celles de poisson) permettra de diminuer l'hypertriglycéridémie, surtout s'il existait des excès. L'effet sur l'hypercholestérolémie est moindre. L'exercice physique est un élément important concourant à la diminution du risque cardio-vasculaire.

Compte tenu du risque d'interactions médicamenteuses avec certaines statines et d'un rapport efficacité/toxicité non évalué pour les fibrates, ces traitements ne peuvent pas être actuellement recommandés.

En cas de facteur de risque vasculaire indépendant (terrain familial, accident vasculaire...), l'indication des hypolipémiants sera posée au cas par cas en fonction de l'évaluation du rapport risque/bénéfice.

L'hormone de croissance recombinante n'est pas recommandée.

Dans tous les cas, la recherche et la lutte contre les autres facteurs de risque cardio-vasculaire sont fondamentaux (tabac, stress, HTA). Un tabagisme important (présent chez plus de 50 % des patients infectés par le VIH) augmente sept fois plus le risque cardio-vasculaire que l'augmentation moyenne du cholestérol retrouvée dans les séries.

FAUT-IL MODIFIER LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ?

L'hypothèse initiale de la responsabilité des IP dans les anomalies a conduit à une attitude de substitution de ces IP par un IN ou un INN, dans l'espoir d'une amélioration.

En dehors de cas anecdotiques, les quelques études dont le suivi est proche de six mois, pour lesquelles des résultats préliminaires ont été présentés, ne montrent pas de régression spectaculaire des anomalies cliniques ou biologiques.

Un recul plus important et le résultat d'études contrôlées sont indispensables avant d'établir des recommandations. Dans tous les cas où une modification thérapeutique est envisagée à cause d'anomalies métaboliques, l'objectif d'efficacité virologique optimale reste prioritaire.

Points forts

Plus de 50 % des patients traités par antirétroviraux présentent à des degrés divers des lipodystrophies : redistribution des graisses ou des troubles du métabolisme glucidique et lipidique. Le mécanisme de ces anomalies métaboliques n'est pas connu. Les inhibiteurs de protéase ne sont pas les seuls en cause. Des modifications thérapeutiques n'entraînent pas de régression spectaculaire des anomalies cliniques. L'objectif d'efficacité virologique optimale des traitements antirétroviraux reste prioritaire.

Il est recommandé :

- de proposer aux patients une évaluation du bilan lipido-glucidique annuel et des conseils diététiques avant, puis après l'instauration du traitement. Les risques de non-adhésion au traitement à cause de ces anomalies ne doivent pas être sous-estimés,
- de rechercher des facteurs de risque cardiovasculaire chez l'ensemble des personnes infectées par le VIH.

BIBLIOGRAPHIE

ALBERTI K., ZIMMER P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a

- World Health Organization Consultation. *Diabet. Med.*, 1998, 15 : 539-553.
- BABI F., REGAN AM., PELTON S. Abnormal body-fat distribution in HIV-1 infected children on antiretrovirals. *Lancet*, 1999, 353 : 1243-1244.
- CARR A., SAMARAS K., BURTON S. et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV proteases inhibitors. *AIDS*, 1998, 12 : F51-F58.
- CARR A., SAMARAS K., CHISHOLM D.J., COOPER D.A. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*, 1998, 351 : 1881-1883.
- DOWSE G., ZIMMET P., ALBERTI K.G.M.M. Screening for diabetes and glucose intolerance. *International Textbook of Diabetes Mellitus – KGMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, H Keen*, 1997 : John Wiley & Sons Ltd : 1687-1707.
- HENRY K., MEIROE H., HUEBSCH J. et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet*, 1998, 351 : 1328.
- HERRY I., BERNARD L., DE TRUCHIS P., PERRONNE C. Hypertrophy of the breasts in a patient treated with indinavir. *CID*, 1997, 25 : 937-938.
- LAVILLE M., ANDREALLI F., DUCLUZEAUP. et al. Évaluation de l'insulinorésistance en pratique clinique. *Act. Méd. Int. Métabolismes, Hormones, Nutrition*, 1998, 4 (3) : 32-36.
- LIPSKY J.J. Abnormal fat accumulation in patients with HIV-1 infection. *Lancet*, 1998, 351 : 847-848.
- LO C., MULLIGAN K., ALGREN H. Buffalo hump in men with HIV-1 infection. *Lancet*, 1998, 351 : 367-370.
- MARTINEZ E., GATEL J. Metabolic abnormalities and body fat redistribution in HIV-1 infected patients : the lipodystrophy syndrome. *Curr. Op. Infect. Dis.*, 1999, 12 : 13-19.
- MILLER K., JONES E., YANOVSKI J. et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet*, 1998, 351 : 871-875.
- PONCE DE LEON S., IGLESIAS M., CEBALLOS J., OSTROSKY-ZEICHNER L. Liposution for protease-inhibitor-associated lipodystrophy. *Lancet*, 1999, 353 : 1244-1245.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care*, 1997, 20 : 1183-119
- SOREBELLE R. Vascular and lipid syndromes in selected HIV-infected patients. *Circulation*, 1998, 9 : 829-830.
- TEPLITSKY V., HALABE A. Fat distribution in AIDS. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340 (12) : 969-970.

- VIRABEN R., AQUILINA C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS*, 1998, 12 : F37-F39.
- WALLI R., HERFORT O., MICHL G.M. et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 1998, 12 : F167-F173.

10

Dosages plasmatiques des antirétroviraux : intérêts et limites

En 1999, les dosages plasmatiques d'antirétroviraux sont prescrits et utilisés de façon très variable. La majorité des équipes médicales les utilisent peu ou pas du tout. Les laboratoires effectuant ce type de dosage en pratique clinique sont en nombre limité. Pourtant on sait maintenant que certaines situations d'inefficacité thérapeutique sont liées à des posologies insuffisantes en raison d'interactions médicamenteuses. Bien qu'il soit difficile de définir la place exacte des dosages plasmatiques pour le suivi personnalisé des patients, quelques points forts peuvent être retenus :

- le dosage plasmatique des IN a peu d'indication chez l'adulte en raison de leur demi-vie courte, de leur état de prodrome et d'une moindre variabilité d'élimination. Le dosage complexe des dérivés phosphorylés intracellulaires reste du domaine de la recherche clinique ;
- le dosage plasmatique des IP, et dans une moindre mesure des INN, est le plus informatif en raison de leurs caractéristiques pharmacocinétiques (grande variabilité inter-individuelle) et de leur métabolisme impliquant les isoenzymes du cytochrome P450. C'est avec ces deux classes d'antiviraux que les interactions médicamenteuses sont les plus fréquentes ;
- le dosage des antirétroviraux est utile dans les situations suivantes : analyse précoce d'un échec thérapeutique pour éliminer un sous-dosage, et des effets indésirables pour éliminer un surdosage ;
- la situation privilégiée pour effectuer ces dosages est constituée par les « situations nouvelles » impliquant des associations de plusieurs médicaments avec lesquels une interaction médicamenteuse est probable ou attendue ;
- la pratique systématique des dosages d'antirétroviraux n'est pas justifiée.

DONNÉES SIMPLIFIÉES DE PHARMACOCINÉTIQUE

Inhibiteurs de protéase

L'ensemble des composés de cette classe présente des caractéristiques pharmacocinétiques communes, en particulier une demi-vie courte (inférieure à 10 heures) (tableau 10-1).

Après administration par voie orale, l'absorption digestive est bonne pour la plupart des IP.

En raison d'un important métabolisme présystémique, la biodisponibilité est limitée à 4 % pour le saquinavir HGC. Elle semble supérieure pour la forme SGC pour laquelle les aires sous courbe des concentrations plasmatiques (ASC) sont majorées d'un facteur environ 8 après administration répétées de 1 200 mg 3 fois/jour de SGC versus 600 mg 3 fois/jour pour la forme HCG.

L'influence de la prise alimentaire sur la biodisponibilité par voie orale des IP est variable. Si les repas riches en lipides favorisent l'absorption digestive du nelfinavir et du saquinavir, ils réduisent celle de l'indinavir probablement par une diminution de sa solubilité et par un ralentissement de la vidange gastrique [1].

Les IP sont principalement métabolisés par voie hépatique, par l'intermédiaire des isoenzymes du cytochrome P450 : CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4. Cette dernière isoforme représente environ 30 % de l'ensemble des cytochromes totaux, avec cependant une grande variabilité interindividuelle. Le CYP3A4 intervenant dans le métabolisme de plus de 50 % des composés d'intérêt thérapeutique, de nombreuses interactions médicamenteuses peuvent survenir. Le métabolisme des IP conduit à la production de métabolites inactifs ou, s'ils sont actifs, en trop faible proportion pour contribuer à une activité antivirale significative. Le nelfinavir est transformé en plusieurs métabolites, parmi lesquels deux au moins, M1 et M8, sont actifs. Ce dernier métabolite produit par l'intermédiaire des isoenzymes du CYP2C19 à environ 30 % des concentrations plasmatiques du nelfinavir, présente une activité antivirale *in vivo* équivalente à celle du composé parent [2].

Comme le nelfinavir, le ritonavir se caractérise par une autoinduction enzymatique de son métabolisme. Celle-ci justifie une progression des doses quotidiennes à l'instauration du traitement. Cette précaution n'apparaît pas justifiée pour le nelfinavir, puisque des concentrations plasmatiques plus élevées en début de traitement sont bien tolérées [3-6].

Le CYP450 est également présent dans les cellules intestinales, avec un métabolisme possible à ce niveau, expliquant la biodisponibilité faible de certains IP.

Tableau 10-1 Principales caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs de protéase chez l'adulte

Composés DCI/Spécialité Forme galénique	Doses quotidiennes de l'adulte	Biodisponibilité par voie orale	Tmax (heures)	Effet de la prise alimentaire ASC(R/J)	Liaison aux protéines plasmatiques	Demi-vie (heures)	Concentrations inhibitrices in vitro/VIH-1	Conc. min. plasm. totales adulte à l'état d'équilibre
Amprénavir AGENERASE® Caps molle 50/150 mg Sol buv 15 mg/ml	1 200 mg × 2	35 à 90 %	1,1 à 2,1	ND	90 %	2 à 10	Cl ₅₀ = 6 µg/l	250 ± 200 µg/l
Indinavir CRIXIVAN® Gel 200/400 mg	800 mg × 3	60-65 %	1,5 à 1,1	0,23	60-65 %	2,8	Cl ₉₅ = 35 à 70 µg/l	50 à 300 µg/l
Nelfinavir VIRACEPT®, Gel 250 mg Poudre 50 mg/g	750 mg × 3 ou 1 250 mg × 2	70 à 80 %	2 à 4	2 à 3 fois	> 98 %	2 à 4	Cl ₉₅ = 40 µg/l	1 000 à 3 000 µg/l 300 à 1 000 µg/l
Ritonavir NORVIR® Gel 100 mg Sol buv 80 mg/ml	600 mg × 2	60-75 %	1,5 à 5,5	=	98-99 %	3 à 5	Sans protéines Cl ₉₀ = 70 µg/l Avec protéines Cl ₉₀ = 2100 µg/l	3 030 ± 2 130 µg/l
Saquinavir INVIRASE® Gel 200 mg FORTOVASE®, Caps molle 200 mg	1 200 mg × 3	4 % 30 %	2,4 à 3,8	6,7 2,1	98 %	7 à 13,2	Cl ₉₅ = 38 µg/l	216 µg/l

ASC : aire sous courbe des concentrations plasmatiques ; R : après prise d'un repas riche en graisse, J : à jeun.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INN)

Pour les trois composés disponibles, les études *in vitro* ont montré un métabolisme impliquant les isoformes du CYP3A4. Ils présentent des pharmacocinétiques complexes (tableau 10-2). Leur biodisponibilité par voie orale varie de 42 % pour l'éfavirenz à plus de 90 % pour la névirapine et la delavirdine. La prise alimentaire modifie peu leur biodisponibilité. Les repas riches en lipides diminuent la concentration plasmatique maximale de delavirdine d'environ 60 %, ainsi que les aires sous la courbe (26 %), alors qu'ils améliorent la biodisponibilité par voie orale de l'éfavirenz.

L'éfavirenz présente une auto-induction de son métabolisme. En traitant d'emblée par une dose de 600 mg, l'état d'équilibre est atteint en 6 à 10 jours. La diminution de la demi-vie résultant de ces administrations répétées par rapport à une administration en dose unique, ne nécessite cependant aucune modification du schéma d'administration. La demi-vie moyenne de 40 à 50 heures de l'éfavirenz permet une administration unique quotidienne. La demi-vie de la névirapine, comprise entre 25 et 30 heures, fait discuter actuellement une administration en monoprise, non encore validée.

Diffusion dans les tissus et compartiments

La diffusion des médicaments à travers les barrières physiologiques humaines (barrière hémato-encéphalique ou placenta) est conditionnée d'une part par les caractéristiques physico-chimiques de ces composés (masse moléculaire, ionisation et lipophilie), et d'autre part par leurs liaisons aux protéines plasmatiques. Des études ne sont pas disponibles pour tous les antirétroviraux. L'indinavir, moins lié aux protéines plasmatiques que les autres IP (de l'ordre de 60 %), diffuse plus facilement à travers ces « barrières ». Le rapport entre les concentrations d'indinavir dans le LCR et dans le plasma avoisine 18 % [7]. Le nelfinavir ne passe pratiquement pas dans le LCR. La fixation aux protéines plasmatiques de la névirapine est de l'ordre de 62 %. Sa diffusion dans le LCR atteint 45 %. Les IP passent peu ou mal la barrière placentaire contrairement aux INN.

Insuffisance rénale ou hépatique

Les IN sont éliminés par voie rénale et une adaptation de posologie est recommandée en cas d'insuffisance rénale. Les INN sont métabolisés par le foie mais l'élimination des métabolites de la

Tableau 10-2 Principales caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs non nucléosidiques chez l'adulte

Composés DCI/Spécialité Forme galénique	Doses adulte quotidiennes /70 kg	Biodisponibilité par voie orale	Tmax (heures)	Effet de la prise alimentaire ASC(R/J)	Liaison aux protéines plasmatiques	Demi-vie (heures)	Concentrations inhibitrices in vitro/VIH-1	Conc. min. plasm. totales adulte à l'état d'équilibre
Delavirdine RESCRIPTOR® Cp 100 mg à solubiliser	400 mg × 3 600 mg × 2	85 ± 25 %	1	0,74	98 %	5,8 heures (2 à 11 heures à la dose de 400 mg × 3/j)	Cl ₉₀ = 23 à 46 µg/l	6,8 ± 4,6 mg/l
Efavirenz SUSTIVA® Gel 50/100/200 mg Suspension buvable	600 mg	42 %	3 à 5	Augmentation	> 99 %	40 à 55 heures en doses répétées	Cl ₉₀ = 0,5 à 7,8 µg/l	1,7 ± 1,0 mg/l
Névirapine VIRAMUNE® Gel 200 mg Susp buv à 10 mg/ml	200 mg pendant 14 jours puis 400 mg	93 ± 9 %	4	=	61 %	25 à 30 heures	Cl ₅₀ = 22 µg/l	4,5 ± 1,9 mg/l

ASC : aire sous courbe des concentrations plasmatiques ; R : après prise d'un repas riche en graisse, J : à jeun.

névirapine, delavirdine, éfavirenz est essentiellement rénale. Dans ce contexte, la mesure de leur concentration plasmatique semble appropriée en cas d'insuffisance rénale. Le saquinavir, le nelfinavir, l'indinavir et le ritonavir sont éliminés principalement par métabolisme hépatique et sont peu épurés par la dialyse, en raison de leur forte fixation aux protéines plasmatiques et de leur volume de distribution important. Il ne semble pas nécessaire d'ajuster les doses quotidiennes respectives en cas d'insuffisance rénale.

Pour les patients présentant une hépatopathie chronique avec ou sans insuffisance hépatique, une augmentation des concentrations plasmatiques des antirétroviraux est prévisible, pour ceux qui sont métabolisés par le foie. Cette situation nécessite une adaptation des doses quotidiennes des IP adaptée aux mesures de concentrations plasmatiques [8]. Le métabolisme du nelfinavir est modifié chez l'insuffisant hépatique, conduisant à une diminution de la production de métabolite actif M8 et à une augmentation de la demi-vie du nelfinavir.

En revanche, les concentrations d'éfavirenz ne paraissent pas modifiées, chez des sujets non VIH, bien que cette molécule subisse, elle aussi, des transformations essentiellement hépatiques [9]. Les autres INN n'ont pas été étudiés dans ce contexte.

MESURE DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES ET SUIVI THÉRAPEUTIQUE

Principe général

Le principe du suivi thérapeutique par la mesure des concentrations plasmatiques des antirétroviraux repose sur l'existence d'une relation entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité antivirale, c'est-à-dire une relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamie (*voir chapitre 11, Interactions médicamenteuses*). Par extension, des concentrations plasmatiques trop élevées peuvent parfois induire des intolérances et contribuer à la redéfinition des intervalles thérapeutiques entre deux prises pour un composé donné. Par ailleurs, la notion de variabilité inter et intra-individuelle, encore peu évaluée à l'heure actuelle pour ces molécules, constitue une limite aux prévisions pharmacocinétiques et implique des mesures répétées de concentration plasmatique et une adaptation individualisée. Enfin, les associations antirétrovirales multiples donnent lieu à des interactions médicamenteuses nombreuses et souvent complexes. Prévoir les conséquences pharmacocinétiques de ces associations semble d'autant plus dif-

ficile que plusieurs isoenzymes du CYP450 sont généralement impliqués dans le métabolisme, ces composés étant parfois inducteurs et/ou inhibiteurs d'un ou plusieurs de ces isoenzymes.

Les inhibiteurs de protéase présentent une demi-vie plasmatique courte, qui justifie selon les cas deux à trois prises quotidiennes, et expose, si l'intervalle entre les prises est supérieur au temps optimal dicté par la demi-vie plasmatique, à un risque de concentration plasmatique faible, probablement inefficace et susceptible de favoriser l'émergence de résistances. Pour les inhibiteurs de protéase, il faut souligner la faible marge d'activité thérapeutique entre les concentrations plasmatiques idéalement obtenues et les $CI_{50/90}$. La diminution rapide des concentrations plasmatiques après administration nécessite l'emploi pour le dosage de techniques analytiques sensibles, dans le but de différencier les concentrations plasmatiques indétectables, résultant probablement d'une inobservance, des faibles concentrations plutôt dues à une anomalie métabolique. Ceci souligne également en particulier pour les inhibiteurs de protéase, l'importance de connaître l'heure et la posologie de la dernière prise, l'heure du prélèvement. À l'exception de la delavirdine, les INN se démarquent des inhibiteurs de protéase par une demi-vie plasmatique plus longue. Les caractéristiques d'autoinduction de leur métabolisme à l'instauration du traitement pour la névirapine et l'éfavirenz, et d'autoinhibition pour la delavirdine sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats obtenus, et le dosage sera réalisé à l'équilibre après au moins 10-15 jours de traitement.

Relation entre concentrations plasmatiques et efficacité antivirale

Le maintien de concentrations plasmatiques minimales d'anti-rétroviraux au-dessus d'un seuil critique est essentiel pour éviter l'émergence de souches VIH résistantes.

Les concentrations inhibitrices *in vitro* ($CI_{50/90}$) des antirétroviraux ont été mesurées sur des cultures cellulaires de VIH-1. Les valeurs ainsi obtenues pour les IP et les INN constituent une référence, et représentent les concentrations plasmatiques cibles, à dépasser à l'état d'équilibre, pour garantir une activité antivirale. Contrairement aux IN, les IP et les INN ne sont pas des pro-drogues et exercent leur activité antivirale directement sans étape de métabolisme intracellulaire. L'existence d'une corrélation entre les concentrations extra- et intracellulaires d'une part, et les concentrations intracellulaires et l'inhibition virale d'autre part, semble vérifiée pour les IP et les INN.

In vivo, les concentrations plasmatiques résiduelles des IP ont pu être corrélées à l'évolution de la charge virale. Ceci est vrai pour l'indinavir, le saquinavir [11], le ritonavir [3] et le nelfinavir [12] utilisés en monothérapie d'IP et également en cas d'association avec du ritonavir à faible dose [4]. Il en est de même pour la névirapine pour laquelle concentration plasmatique résiduelle et réponse virologique ont été corrélées [13].

Variabilité interindividuelle

Les étapes du devenir des médicaments au sein de l'organisme, déterminantes dans la variabilité interindividuelle, sont principalement l'absorption digestive et le métabolisme. L'implication des isoformes du CYP450, et en particulier du CYP3A4, apparaît comme une source majeure de variabilité. Les isoenzymes du CYP450 font l'objet d'une large hétérogénéité de distribution au sein de la population et la distribution du CYP3A4 est différente au niveau hépatique et intestinal selon les individus.

Qu'il s'agisse des IP ou des INN, la variabilité interindividuelle des pharmacocinétiques est considérable chez les patients infectés par le VIH. Les coefficients de variation des ASC des IP sont de l'ordre de 22 à 47 % pour l'indinavir, de 30 à 36 % pour le ritonavir et de 46 à 84 % pour le saquinavir. Pour les INN, elle est de l'ordre de 50 % pour la delavirdine [14]. Cette variabilité interindividuelle rend difficile la prévision des concentrations plasmatiques d'après les doses standardisées administrées. Ce problème est majoré par les interactions médicamenteuses.

Ce problème est majeur pour les IP dont les concentrations plasmatiques sont proches du seuil d'efficacité virale. Pour les INN, la problématique se pose en des termes différents, puisque les doses quotidiennes validées permettent d'atteindre des concentrations plasmatiques efficaces très supérieures aux $CI_{50/90}$ obtenues in vitro.

QUAND PRESCRIRE ET COMMENT INTERPRÉTER LES DOSAGES PLASMATIQUES D'IP OU D'INN

Aspects pratiques

Chaque demande de dosage doit comporter des renseignements précis. Faute de ces renseignements, le dosage devrait être refusé par le laboratoire car difficilement interprétable.

Les principales données comportent : l'heure du prélèvement, l'heure de la dernière prise du médicament, ainsi que la dose prise et la dose journalière du médicament, la dose des médicaments associés (par exemple INN dans le cas d'un dosage d'IP). Idéalement, l'heure du dernier repas devrait être précisée mais c'est souvent difficile.

En pratique clinique, deux types de dosage sont réalisés :

- la mesure de la concentration plasmatique maximale (pic ou C Max) est réalisée en général 2 à 3 heures après la prise du médicament. Ce dosage étant le plus souvent réalisé le matin, il est important de noter l'heure et le type du petit déjeuner par rapport à la prise de médicaments,
- la mesure de la concentration plasmatique minimale (résiduelle ou C Min) est réalisée juste avant la nouvelle prise du médicament. Dans le cas d'un dosage d'IP réalisé souvent en hôpital de jour en milieu de matinée, l'intervalle de temps entre la dernière prise et le prélèvement peut être très important. Il faut alors demander au patient soit de venir se faire prélever tôt le matin, soit de retarder sa prise d'IP de la veille au soir pour avoir une interprétation correcte du dosage résiduel.

Les concentrations plasmatiques mesurées sont rapportées aux $CI_{50/90}$ des médicaments déterminées in vitro. Elles doivent être ensuite interprétées dans le contexte thérapeutique général du patient (*voir* p. 120 les indications) en tenant compte des éléments cliniques, immunovirologiques (charge virale et test génotypique de résistance en cas d'échec par exemple) et surtout des médicaments associés qu'ils s'agisse ou non d'antirétroviraux.

Les deux types de dosage peuvent apporter des renseignements complémentaires en fonction du contexte dans lequel ils sont demandés. Schématiquement, la concentration résiduelle permet plutôt d'évaluer un sous-dosage. Réalisée de façon impromptue, elle apporte des renseignements sur l'observance au traitement. La concentration maximale (pic) évalue un surdosage, en cas d'effet indésirable. Enfin, les 2 types de dosage peuvent être nécessaires en cas d'interaction médicamenteuse pour vérifier que les posologies données sont efficaces.

Quels dosages prescrire ?

Les IP représentent l'indication principale en raison de leur demi-vie courte, de la variabilité inter-individuelle de leur métabolisme, du fait que les concentrations résiduelles sont proches du seuil d'efficacité virale. Ceci est vrai pour l'ensemble des IP, y compris le nelfinavir et l'amprénavir. Pour le ritonavir et dans une

moindre mesure pour le nelfinavir on doit tenir compte que l'auto-induction enzymatique de leur métabolisme met quelques jours pour s'installer. Il en est de même pour l'interaction pharmacocinétique entre le ritonavir et les autres IP.

Les INN ont une demi-vie plus longue et des concentrations plasmatiques efficaces très largement supérieures au $CI_{50/90}$. La névirapine et l'éfavirenz présentent également une auto-induction enzymatique en début de traitement à l'inverse de la delavirdine. Le dosage des INN est donc moins justifié que celui des IP. En pratique, un petit nombre de laboratoire les réalise à ce jour. Le principal problème est celui de leur interaction avec le métabolisme des IP.

Quand prescrire ?

1. La pratique des dosages systématiques des IP ou des INN n'est pas recommandée.
2. Les dosages sont utiles en cas d'échec thérapeutique, et d'effets indésirables.
3. Les dosages sont recommandés dans certaines « situations nouvelles » comportant des risques d'interactions médicamenteuses pouvant conduire à un sous-dosage aux posologies habituellement prescrites.

Échecs virologiques

Le dosage plasmatique des IP peut contribuer à l'analyse de l'échec lors du bilan personnalisé qui doit être effectué avant toute décision de changement de traitement (*voir* p. 68, Échec virologique). Cependant en cas d'échec virologique profond, durable et ancien, le dosage des médicaments a un intérêt limité par rapport aux renseignements fournis par les tests génotypiques de résistance, alors que de nombreuses mutations sont déjà survenues. Les difficultés d'observance sont fréquentes (30 à 40 %) dans le cadre des multithérapies lourdes et contraignantes pour le patient. Un dialogue avec le patient permet souvent de les mettre en évidence. Point important, un dosage plasmatique abaissé n'est pas synonyme de mauvaise observance et doit également faire discuter un intervalle trop important avec la dernière prise, un problème de mauvaise absorption, une interférence médicamenteuse.

La place optimale des dosages d'IP se situe dans l'analyse de l'échec précoce (réduction non optimale de la charge virale et/ou

rebond virologique). Ceci est vrai après le début d'un traitement de première intention ou d'un nouveau traitement de 2^e ou 3^e intention. C'est à ce stade précoce qu'une modification de la posologie de l'IP peut majorer la concentration plasmatique de l'IP et induire une inhibition virale optimale alors même qu'à ce stade précoce, le virus ne présente pratiquement pas de mutations [14]. Cette attitude peut permettre de ne pas modifier précocement le traitement et de préserver ainsi d'autres molécules.

Effets indésirables

La question posée est ici la suivante : l'effet indésirable observé est-il lié ou favorisé par une concentration plasmatique élevée et dans ce cas, peut-on en baissant les posologies améliorer la tolérance tout en conservant une concentration plasmatique efficace ?

La mesure des concentrations plasmatiques se heurte parfois à la difficulté de prélèvement au moment de l'épisode d'intolérance. Néanmoins même à distance de l'apparition de l'effet indésirable, des concentrations plasmatiques maximales élevées sont un bon facteur prédictif d'intolérance.

Dans le cas des IP, les effets indésirables les plus fréquents sont souvent dépendants des doses administrées et des concentrations plasmatiques. Pour le ritonavir, une mauvaise tolérance digestive ou systémique est souvent associée à une C Max élevée. Les lithiases urinaires au cours des traitements par indinavir sont favorisées par des concentrations plasmatiques élevées [15].

Pour les INN la question est plus complexe. Les effets indésirables à type de troubles du système nerveux central rapportés chez les patients traités par éfavirenz surviennent avec les concentrations plasmatiques normales [16]. Il en est de même pour les rashes cutanés avec la névirapine [17].

Pour les IP et les INN le dosage peut être utile dans certaines situations complexes avec apparition ou aggravation d'une atteinte hépatique souvent liée à plusieurs facteurs : médicaments, alcool, hépatite C.

Interactions médicamenteuses [18]

La prévision des interactions médicamenteuses est complexe en raison des propriétés concomitantes d'induction et d'inhibition des isoenzymes du CYP450 par différents médicaments.

C'est une situation déjà fréquente où l'intérêt important des dosages des IP est probablement méconnu.

Dans ces situations nouvelles comportant l'association de plusieurs médicaments entre lesquels une interaction médicamenteuse est probable ou attendue, les dosages d'IP ont un intérêt pour la prise en charge individuelle. Ces interactions sont surtout définies entre les médicaments deux à deux et doivent être connues et anticipées (tableau 10-3). Mais lorsque trois médicaments ou plus sont associés, le sens des interactions peut être difficile voire impossible à prévoir. On peut citer comme exemple les interactions de l'éfavirenz et de la névirapine avec les IP diminuant les aires sous la courbe des IP (de moins 30 % en moyenne pour l'indinavir et l'amprénavir). Un sous-dosage important de l'indinavir et l'amprénavir peut donc être trouvé chez ces patients. La delavirdine a un effet moindre mais également avec une variabilité individuelle.

Un autre exemple est l'utilisation de l'effet pharmacocinétique du ritonavir à faible dose (200 ou 400 mg/jour) sur le métabolisme des autres IP. Dans ce contexte d'interaction médicamenteuse attendue, il est logique de réaliser le dosage d'IP sous forme d'une concentration résiduelle environ 15 jours après le début du nouveau traitement sans attendre les premiers signes d'inefficacité virologique pour modifier les posologies. Si une adaptation posologique est effectuée, ces dosages seront renouvelés.

En cas d'association avec des traitements (autre que les anti-rétroviraux) susceptible d'induire des interactions en particulier avec ceux pour lesquels la marge thérapeutique est étroite (rifadine, rifabutine, méthadone, buprénorphine), les dosages sont également utiles (tableau 10-4).

CONCLUSIONS

Les dosages plasmatiques d'IP ont une place importante, mais limitée à certaines situations dans le suivi des patients traités. La mise en place d'un réseau de laboratoires (comparable à ce qui a été fait il y a quelques années pour la virologie) est nécessaire pour harmoniser et évaluer les techniques, pour aider les cliniciens à interpréter des résultats parfois complexes, pour rassembler de façon optimale le maximum de données. Ce réseau pourrait également servir de base à de futures études pharmacogénomiques ou de pharmaco-épidémiologie des populations.

Tableau 10-3 Interactions pharmacocinétiques antiprotéases, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse*

		Médicaments associés							
		Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprénavir	Névirapine	Delavirdine	Efavirenz
M É D I C A M E N T S A F F E C T É S	Indinavir (IDV)		IDV ↑ Dose : pas de données	IDV pas d'effets Dose : pas de données	IDV ↑ (+51 % AUC) Dose : pas de données	IDV ↓ (-38 % AUC) Dose : pas de données	IDV ↓ (-28 % AUC) Dose : ajustement poso	IDV ↑ (+40 % AUC) Dose : pas de données	IDV ↓ (-31 % AUC) Dose : ajustement poso
	Ritonavir (RTV)	Pas d'effets Dose : pas de données		RTV pas d'effets Dose : ajustement poso	RTV pas d'effets Dose : pas de données	Pas de données	RTV ↓ (-11 % AUC) Dose : standard	RTV ↑ (+70 % AUC) Dose : pas de données	RTV ↑ (+18 % AUC) Dose : standard
	Saquinavir (SQV)	SQV ↑ (+4 à 7×AUC) Dose : pas de données	SQV ↑ (+20 × AUC) Dose : ajustement poso		SQV ↑ (+3-5×AUC) Dose : ajustement poso	SQV ↓ (-19 % AUC) Dose : pas de données	SQV ↓ (-25 % AUC) Non recommandée	SQV ↑ (+5 × AUC) Dose : pas de données	SQV ↓ (-62 % AUC) Non recommandée
	Nelfinavir (NFV)	NFV ↑ (+83 % AUC) Dose : pas de données	NFV ↑ (+1,5 × AUC) Dose : pas de données	NFV ↑ (+18 % AUC) Dose : standard		NFV ↑ (+15 % AUC) Dose : pas de données	NFV ↑ (+10 % AUC) Dose : standard	NFV ↑ (+2 × AUC) Dose : pas de données	NFV ↑ (+20 % AUC) Dose : standard
	Amprénavir (AMP)	AMP ↑ (+33 % AUC) Dose : pas de données	Pas de données	AMP ↓ (-32 % AUC) Dose : pas de données	AMP ↑ (+9 % AUC) Dose : pas de données		Pas de données	Pas de données	AMP ↓ (-36 % AUC) Dose : ajustement poso
	Névirapine (NVP)	NVP pas d'effets Dose : standard	NVP pas d'effets Dose : standard	NVP pas d'effets Non recommandée	NVP pas d'effets Dose : standard	Pas de données		Pas de données Non recommandée	Pas de données Non recommandée
	Delavirdine (DLV)	DLV pas d'effets Dose : pas de données	DLV pas d'effets Dose : pas de données	DLV pas d'effets Dose : pas de données	DLV ↓ (-50 % AUC) Dose : pas de données	Pas de données	Pas de données Non recommandée		Pas de données Non recommandée
	Efavirenz (EFV)	EFV pas d'effets Dose : standard	EFV ↑ (+21 % AUC) Dose : standard	EFV ↓ (-12 % AUC) Non recommandée	EFV pas d'effets Dose : standard	EFV ↑ (+15 % AUC) Dose : standard	Pas de données Non recommandée	Pas de données Non recommandée	

NB : dans certains cas des dosages peuvent mieux permettre d'apprécier la nécessité d'une adaptation posologique, compte tenu notamment des variabilités inter-individuelles (notamment pour l'interaction amprénavir/éfavirenz).

* Sont décrites ici les interactions les plus connues ; ceci n'exclut pas d'autres types d'interactions médicamenteuses.

Tableau 10-4 Interactions antiprotéases, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et traitements associés*

	Rifampicine	Rifabutine	Clarithromycine	Kétoconazole (et par extrapolation itraconazole)	Méthadone
Indinavir (IDV)	↓ indinavir (-92 %) association contre-indiquée	↑ rifabutine (+173 %) ↓ indinavir (-34 %) précautions d'emploi	↑ clarithromycine (+53 %) ↓ métabolite hydroxylé ↑ indinavir (+29 %)	↑ indinavir (+62 %) ↑ kétoconazole (+68 %) précautions d'emploi	Pas d'effets
Ritonavir (RTV)	↓ ritonavir (-35 %) association contre-indiquée	↑ rifabutine (+350 %) association déconseillée	↑ clarithromycine (+77 %) ↓ métabolite hydroxylé ↑ ritonavir (+12 %) précautions d'emploi	↑ kétoconazole (+340 %) précautions d'emploi	↓ méthadone (50 %) précautions d'emploi **
Saquinavir (SQV)	↓ saquinavir (-80 %) association contre-indiquée	↓ saquinavir (-40 %) association contre-indiquée	↑ saquinavir (+177 %) ↑ clarithromycine (+45 %) ↓ métabolite hydroxylé (-24 %)	↑ saquinavir (+150 %) précautions d'emploi	Pas d'effets
Nelfinavir (NFV)	↓ nelfinavir (-82 %) association contre-indiquée	↑ rifabutine (+200 %) ↓ nelfinavir (-32 %) précautions d'emploi	Pas de données	↑ nelfinavir (+35 %)	↓ méthadone (40 %) précautions d'emploi **
Amprénavir (AMP)	↓ amprénavir (-82 %) association contre-indiquée	↓ amprénavir (-15 %) ↑ rifabutine (+204 %) précautions d'emploi	↑ amprénavir (+18 %)	↑ amprénavir (+32 %) ↑ kétoconazole (+44 %)	Pas de données
Névirapine (NVP)	↓ névirapine (-58 %) association déconseillée	↓ névirapine (-18 %) précautions d'emploi	↓ clarithromycine (-30 %) ↑ métabolite hydroxylé (+58 %) précautions d'emploi	↓ kétoconazole (-63 %) ↑ névirapine (+25 %) association contre-indiquée	↓ méthadone précaution d'emploi **
Delavirdine (DLV)	↓ delavirdine (-96 %) association contre-indiquée	↓ delavirdine (-80 %) ↑ rifabutine (+100 %) précautions d'emploi	↑ delavirdine (+44 %) ↑ clarithromycine (+100 %) ↓ métabolite hydroxylé (-75 %)	↑ delavirdine (+45 %)	Pas de données
Efavirenz (EFV)	↓ éfavirenz (-26 %) précautions d'emploi	pas de données précautions d'emploi	↓ clarithromycine (-39 %) ↑ métabolite hydroxylé (+34 %) précautions d'emploi	pas de données	↓ méthadone précautions d'emploi **

* Sont décrites ici les interactions les plus connues ; ceci n'exclut pas d'autres types d'interactions médicamenteuses.

** Mesures des concentrations plasmatiques de méthadone conseillées.

Points forts

Le dosage plasmatique des inhibiteurs nucléosidiques a peu d'indications chez l'adulte. Le dosage des inhibiteurs de protéase (IP), en raison de leur grande variabilité pharmacologique inter-individuelle et des nombreuses interactions avec d'autres médicaments, apporte des informations importantes. En 1999, le dosage des IP n'est pas réalisé dans de nombreux centres hospitaliers.

Il est recommandé :

- *de réaliser un dosage plasmatique des IP, et dans une certaine mesure des INN, dans les situations suivantes : analyse précoce d'un échec virologique, effets indésirables,*
- *de réaliser un dosage plasmatique des IP dans les situations comportant des associations de médicaments avec lesquels une interaction médicamenteuse est probable ou attendue afin de modifier précocement une posologie insuffisante,*
- *que les laboratoires de biologie hospitaliers (biochimie, pharmacie, pharmacologie,...) standardisent leurs méthodes afin que les dosages plasmatiques des IP et des INN puissent être uniformisés.*

BIBLIOGRAPHIE

1. YEH K., DEUTSCH P., HADDIX H. et al. Single-dose pharmacokinetics of indinavir and the effect of food. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, 42 (2) : 332-338.
2. ZHANG M., PITHAVALA Y., LEE C. et al. Apparent genetic polymorphism in nelfinavir metabolism : evaluation of clinical relevance. Abstract 264. Microsomes and drug oxidation. 1998, Montpellier, France.
3. DANNER S.A., CARR A., LEONARD J.M. et al. for the European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. A short-term study of the safety, pharmacokinetics and safety of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333 : 1528-1533.
4. HSU A., GRANNEMAN R., WITT G. Multiple-dose pharmacokinetics of ritonavir in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, 41 (5) : 898-905.
5. HSU A., GRANNEMAN R., CAO G. et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1998, 63 : 453-464.

6. HSU A., GRANNEMAN R., BERTZ R.J. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin. Pharmacokinet.*, 1998, *35* (4) : 275-291.
7. ENTING R., HOETELMANS R., LANGE J. et al. Antiretroviral drugs and the central nervous system. *AIDS*, 1998, *12* : 1941-1955.
8. KHALIQ Y., GALLICANO, K., SEGUIN I. et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir in HIV patients with liver disease. Abstract 369. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 31–February 4, 1999, Chicago, USA.
9. FISKE W., BENEDEK I., BRENNAN J. et al. Pharmacokinetics of efavirenz in subjects with chronic liver disease. Abstract 367. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 31–February 4, 1999, Chicago, USA.
10. STEIN D., FISH D., BILELLO J. et al. A 24-week open-label phase I/II evaluation of the HIV protease inhibitor MK-639 (indinavir). *AIDS*, 1996, *6* : 485-492.
11. SHAPIRO J.M., WINTERS M.A., STEWART F. et al. The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4+ T-Cell counts in HIV-infected patients. *Ann. Intern. Med.*, 1996, *124* : 1039-1050.
12. MOYLE G., YOULE M., HIGGS C. et al. Safety, pharmacokinetics and antiretroviral activity of the potent, specific inhibitor nelfinavir : results of a phase I/II trial and extended follow-up in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J. Clin. Pharmacol.*, 1997, *38* : 736-743.
13. HAVLIR D., CHEESEMAN S., MCLAUGHLIN M. et al. High-dose nevirapine : safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.*, 1995, *171* : 537-545.
14. DESCAMPS D., PEYTAVIN G., CALVEZ V. et al. Virologie failure, resistance and plasmadrug measurements in induction maintenance therapy trial (ANRS 072, trilege) 6th CROI, Chicago, 1999, Abstract 493.
15. DIELEMAN J.P., GYSSENS I.C., VAN DER ENDE M.E. et al. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS*, 1999, *11*, *13* (4) : 473-478.
16. ADKINS J., NOBLEZ S. Efavirenz. *Drugs*, 1998, *56* (6) : 1055-1064.
17. BARNER A., MYERS M. Nevirapine and rashes. *Lancet*, 1998, *351* : 1133.
18. BARRY M., MULCAHY F., MERRY C. et al. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin. Pharmacol.*, 1999, *36* : 289-304.

11

Interactions médicamenteuses

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

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

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

MÉCANISME DES INTERACTIONS

Interactions pharmacodynamiques

« Effets du médicament sur l'organisme », il s'agit d'une action directe ou indirecte au niveau d'un récepteur ou d'une fonction, sans modification concomitante des concentrations des produits interagissant. Cette interaction peut être compétitive (sur le même récepteur) ou non compétitive (sur des récepteurs indépendants)

ou interdépendants dont l'activation aboutit à une fonction ou à une activité commune). Ses conséquences peuvent être une diminution ou une potentialisation d'effets thérapeutiques ou d'effets indésirables.

Interactions pharmacocinétiques

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

- diminution de l'absorption d'un médicament après prise orale (liée à la présence d'un autre produit ou à une modification du pH gastrique) ;
- modification de sa distribution (par compétition pour un même site de fixation protéique ou déformation de ce site) ;
- modification de sa clairance urinaire ;
- modification de son métabolisme hépatique, par induction ou inhibition (compétitive ou non) au niveau de la mono-oxydation par les cytochromes P450 et/ou de la conjugaison (à une molécule d'acide glucuronique, de sulfate ou de glutathion) dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau ci-dessous.

	Inducteurs	Inhibiteurs
Effets sur le métabolisme	↗	↘
Effets sur les concentrations plasmatiques du médicament associé	↘	↗
Mise en place de l'effet	Progressive et maximale en 8 à 10 jours	Immédiat
Réversibilité de l'effet après arrêt	Progressive	Immédiate

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

Interactions alimentaires

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

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

Contextes pathologiques

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

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

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

DIFFÉRENTES SITUATIONS

Potentialisation d'effets thérapeutiques

Que son mécanisme soit pharmacodynamique (associations convergentes ou divergentes) ou pharmacocinétique (exemple : ritonavir + saquinavir), un produit à faible biodisponibilité (comme le saquinavir) peut, lorsque sa concentration plasmatique est considérablement augmentée par un inhibiteur du CYP3A (tel que le ritonavir ou à un moindre degré le nelfinavir) interagir lui-même avec d'autres médicaments. Cette situation, encore peu décrite, est mal connue.

Diminution des effets thérapeutiques

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

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

Dans tous les cas, elle peut avoir des conséquences majeures à terme, la diminution des concentrations d'antirétroviraux favorisant la sélection de souches virales résistantes, conduisant donc à l'échec thérapeutique malgré une bonne observance. Il convient donc de respecter les contre-indications, les associations à éviter et les précautions d'emploi (pouvant comporter des augmentations de posologies) (tableaux 11-1, 11-2, 11-3).

Par ailleurs, chaque antirétroviral a ses propres recommandations de prise en fonction des repas (tableau 11-5) : la didanosine sera prise à distance des repas, l'indinavir à jeun ou avec une collation sans graisses (les deux médicaments ne doivent jamais être pris simultanément) ; le saquinavir, le ritonavir et le nelfinavir seront pris au contraire avec un repas ; les autres antirétroviraux, en dehors ou pendant un repas. A noter que « pendant le repas » signifie « sur un estomac plein », ce qui peut donc signifier, quand la vie sociale le nécessite : « un peu après le repas ».

Potentialisation d'effets indésirables

Pharmacodynamique, il s'agit du risque cumulé d'effets indésirables communs (hématologiques, rénaux, pancréatiques, hépatiques, neurologiques, cutanés...).

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

Dans tous les cas, certaines associations médicamenteuses peuvent être contre-indiquées. Il en est ainsi de : astémizole, cispripide ou terfévadine avec éfavirenz, delavirdine et tous les inhibiteurs de protéase, en raison du risque d'augmentation de la toxicité cardiaque (*voir* tableaux 11-1 et 11-2).

D'autres sont déconseillées ou nécessitent des précautions d'emploi (pouvant comporter des diminutions de posologies) et une

surveillance rapprochée, par exemple rifabutine et sildénafil (*voir* tableaux 11-1 et 11-2).

D'autres comportent un risque d'interactions potentielles mais non documentées avec les inducteurs, inhibiteurs et substrats du CYP3A (exemple : le ritonavir et les statines) (*voir* tableaux 11-3 et 11-4).

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

Dosages plasmatiques des antirétroviraux et/ou des traitements associés

Les dosages peuvent avoir un intérêt :

- en cas d'associations multiples d'antirétroviraux pouvant interagir entre eux. En effet les interactions sont surtout définies entre les médicaments deux à deux (tableaux 11-6 et 11-7), mais lorsque trois médicaments ou plus sont associés le sens des interactions peut être difficile voire impossible à prévoir,
- en cas d'associations avec des traitements susceptibles d'induire des interactions en particulier avec ceux pour lesquels la marge thérapeutique est étroite (par exemple : méthadone et buprénorphine). Le dosage de chaque molécule permet alors de ne pas écarter des traitements utiles sur la base d'arguments théoriques (par exemple : méthadone + ritonavir ou méthadone + zidovudine),
- en cas d'échec du traitement antirétroviral pour vérifier la bonne absorption des antirétroviraux administrés et éliminer un sous-dosage,
- en cas d'intolérance pour éliminer un surdosage.

Se référer également au chapitre 10 consacré aux dosages plasmatiques.

Remarques importantes

Les tableaux 11-1 à 11-3 ne reprennent pas à la lettre les mentions des résumés des caractéristiques des produits (RCP) mais prennent également en compte les données de la littérature et de l'expérience clinique. Pour les médicaments encore en ATU (autorisation temporaire d'utilisation), le peu d'interactions mentionnées est avant tout lié à un manque de données, ces dernières étant en cours d'obtention.

Des informations sur les interactions entre antirétroviraux sont aussi disponibles sur internet :

hiv.medscape.com/http://

Tableau 11-1 Interactions médicamenteuses des inhibiteurs de transcriptase inverse, susceptibles d'induire une diminution d'activité (de l'antirétroviral ou d'un autre médicament) ou des effets indésirables accrus *

Antirétroviral	Risque	Associations contre-indiquées	Associations déconseillées ou à éviter	Association avec précaution d'emploi
Zidovudine	Diminution d'activité	Stavudine (*)	Ribavirine (*)	Carbamazépine (-) Phénobarbital (-) Phénytoïne (-) Primidone (-) Rifampicine (-)
	Effets indésirables accrus			Amphotéricine B (EI) Cytostatiques (EI) Dapsone (EI) Flucytosine (EI) Ganciclovir (EI) Pyriméthamine (+)
Didanosine	Diminution d'activité		Ganciclovir (-)	Dapsone (-) Indinavir (-) Itraconazole (-) Kétoconazole (-) Pyriméthamine (-) Quinolones (-) Ritonavir (-) Tétracyclines (-)
	Effets indésirables accrus		Ganciclovir (EI, +) Zalcitabine (EI)	Pentamidine IV (EI) Thalidomide (EI)
Zalcitabine	Diminution d'activité	Lamivudine (*)		Antiacides topiques (-)
	Effets indésirables accrus		Didanosine (EI) Stavudine (EI)	Pentamidine IV (EI) Thalidomide (EI)
Lamivudine	Diminution d'activité	Zalcitabine (*)		
	Effets indésirables accrus			Triméthoprim (+)
Stavudine	Diminution d'activité	Zidovudine (*)	Doxorubicine (*)	
	Effets indésirables accrus		Zalcitabine (EI)	Pentamidine IV (EI) Thalidomide (EI)
Abacavir	Diminution d'activité			
	Effets indésirables accrus			Ethanol (+)

Tableau 11-1 (suite)

Antirétroviral	Risque	Associations contre-indiquées	Associations déconseillées ou à éviter	Association avec précaution d'emploi
Névirapine	Diminution d'activité	Saquinavir (-)	Ethynil-œstradiol (-) Rifampicine (-) Autres inducteurs (- : voir tableau 11-3)	Indinavir (-) Méthadone (-) Rifabutine (-)
	Effets indésirables accrus	Kétoconazole (+)		
Efavirenz	Diminution d'activité	Saquinavir (-)		Indinavir (-) Méthadone (-) Rifampicine (-) Rifabutine (-) Autres inducteurs (- : voir tableau 11-3)
	Effets indésirables accrus	Astémizole (+) Cisapride (+) Midazolam (+) Terfénadine (+) Triazolam (+)	Ethynil-œstradiol (+) Ritonavir (+)	
Delavirdine	Diminution d'activité	Rifampicine (-) Rifabutine (-)	Carbamazépine (-) Phénytoïne (-) Phénobarbital (-)	Adéfovir (-) Antiacides (-) Didanosine (-)
	Effets indésirables accrus	Astémizole (+) Cisapride (+) Dihydroergotamine(+) Ergotamine (+) Terfénadine (+)		Alprazolam (+) Amprénavir (+) Fluoxétine (+) Kétoconazole (+) Indinavir (+) Itraconazole (+) Méthadone (+?) Midazolam (+) Nelfinavir (+) Ritonavir (+) Saquinavir (+) Sildénafil (+?) Triazolam (+)
Adéfovir	Diminution d'activité	Pas de données	Pas de données	Delavirdine (-)
	Effets indésirables accrus			Cidofovir (EI) Foscarnet (EI) Autres médicaments néphrotoxiques

* Sont décrites ici les interactions les plus connues ; ceci n'exclut pas d'autres types d'interactions médicamenteuses.

Tableau 11-2 Interactions médicamenteuses des inhibiteurs de protéase, susceptibles d'inhiber une diminution d'activité (de l'antirétroviral ou d'un autre médicament) ou des effets indésirables accrus. Tous les inhibiteurs de protéase peuvent inhiber le métabolisme des substrats du CYP3A (voir tableau 11-4). Le pouvoir inhibiteur de chacun est par ordre décroissant : ritonavir > indinavir = nelfinavir = amprénavir > saquinavir. Dans le tableau ci-dessous ne figurent que les interactions démontrées et/ou citées dans l'AMM

Antirétroviral	Risque	Associations contre-indiquées	Associations déconseillées ou à éviter	Association avec précaution d'emploi
Saquinavir (gélules)	Diminution d'activité	Carbamazépine (-) Efavirenz (-) Névirapine (-) Phénobarbital (-) Phénytoïne (-) Primidone (-) Rifampicine (-) Rifabutine (-)		
	Effets indésirables accrus	Astémizole (+) Cisapride (+) Terfénadine (+)		Midazolam (+) Sildénafil (+) Triazolam (+)
Indinavir	Diminution d'activité	Rifampicine (-)		Antiacides (-) Carbamazépine (-) Didanosine (-) Efavirenz (-) Névirapine (-) Phénobarbital (-) Phénytoïne (-) Primidone (-) Rifabutine (-)
	Effets indésirables accrus	Astémizole (+) Cisapride (+) Dihydroergotamine(+) Ergotamine (+) Terfénadine (+)		Alprazolam (+) Itraconazole (+) Kétoconazole (+) Midazolam (+) Nelfinavir (+) Rifabutine (+) Sildénafil (+) Triazolam (+)
Nelfinavir	Diminution d'activité	Rifampicine (-)	Ethynil-œstradiol (-)	Carbamazépine (-) Méthadone (-) Phénobarbital (-) Phénytoïne (-) Primidone (-) Rifabutine (-)
	Effets indésirables accrus	Astémizole (+) Cisapride (+) Dihydroergotamine(+) Ergotamine (+) Terfénadine (+)		Alprazolam (+) Indinavir (+) Midazolam (+) Rifabutine (+) Ritonavir (+) Sildénafil (+) Triazolam (+)

Tableau 11-2 (suite)

Antirétroviral	Risque	Associations contre-indiquées	Associations déconseillées ou à éviter	Association avec précaution d'emploi
Ritonavir (gélules)	Diminution d'activité		Ethynil-œstradiol (-)	Didanosine (-) Méthadone (-) Théophylline (-)
	Effets indésirables accrus	Astémizole (+) Cisapride (+) Dihydroergotamine (+) Ergotamine (+) Terfénadine (+) Pimozide (+) Rifampicine (+)	Efavirenz (+) Midazolam (+) Rifabutine (+) Triazolam (+)	Clarithromycine (+) Désipramine (+) Nelfinavir (+) Sildénafil (+)
Amprénavir	Diminution d'activité	Rifampicine (-)		Carbamazépine (-) Phénobarbital (-) Phénytoïne (-) Primidone (-) Rifabutine (-)
	Effets indésirables accrus	Astémizole (+) Dihydroergotamine(+) Ergotamine (+) Cisapride (+) Terfénadine (+)	Midazolam (+) Triazolam (+)	Rifabutine (+) Sildénafil (+)

Mécanismes des interactions :

- (-) Diminution des concentrations plasmatiques
- (+) Augmentation des concentrations plasmatiques
- (EI) Effets indésirables communs
- (*) Interactions pharmacodynamiques
- (?) Non évaluée

Précautions d'emploi : elles peuvent être : surveillance accrue des effets indésirables ; surveillance de concentration plasmatique de l'un des médicaments ; modification éventuelle de l'une des posologies ; prise à des moments différents.

NB : certains médicaments peuvent être cités deux fois, par exemple indinavir/rifabutine, car il existe à la fois une diminution des concentrations d'indinavir et une augmentation des concentrations de rifabutine.

Tableau 11-3 Principaux inhibiteurs du CYP3A et inducteurs du métabolisme des médicaments

Inducteurs (Peuvent provoquer une baisse de concentration plasmatique d'un médicament associé)	Alternatives
<p><i>Anticonvulsivants :</i> Carbamazépine ++ Phénobarbital ++ Phénytoïne ++ Primidone ++</p> <p><i>Rifamycines :</i> Rifampicine ++ Rifabutine</p> <p><i>Antirétroviraux :</i> Efavirenz Nelfinavir (sauf CYP3A) Névirapine Ritonavir (sauf CYP3A)</p> <p><i>Autres :</i> Dexaméthasone Prednisone Lansoprazole</p>	<p>Autres anticonvulsivants : acide valproïque, gabapentine, lamotrigine, tiagabine</p> <p>Rifabutine (mi-dose) avec les antiprotéases</p>
Inhibiteurs de CYP3A (Peuvent provoquer une augmentation de concentration plasmatique d'un médicament associé)	Alternatives
<p><i>Antirétroviraux :</i> Delavirdine Indinavir Nelfinavir Ritonavir ++ Amprénavir</p> <p><i>Macrolides :</i> Erythromycine ++ Clarithromycine + Dirithromycine Midécamycine Roxithromycine</p> <p><i>Azols :</i> Kétoconazole ++ Itraconazole ++ Fluconazole Miconazole</p> <p><i>Autres :</i> Cimétidine + Jus de pamplemousse</p>	<p>Azithromycine</p> <p>Antifongiques topiques, amphotéricine B</p> <p>Ranitidine, famotidine</p>

Tableau 11-4 Substrats métabolisés totalement ou partiellement par le cytochrome P450 3A, susceptibles d'entraîner des interactions médicamenteuses

Substrats du CYP3A
<p><i>Antirétroviraux :</i> Névirapine, éfavirenz, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprénavir, delavirdine</p> <p><i>Inhibiteurs calciques dihydropyridines :</i> Amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine</p> <p><i>Inhibiteurs calciques autres :</i> Bépridil, diltiazem, vérapamil</p> <p><i>Autres cardio-vasculaires :</i> Amiodarone, lidocaïne, quinidine</p> <p><i>Psychotropes :</i> Alprazolam, midazolam, triazolam, diazépam, imipramine, amphétamines (dont MDMA = ecstasy), buprénorphine, méthadone</p> <p><i>Hypolipémiants :</i> Atorvastatine, lovastatine, simvastatine</p> <p><i>Anti-infectieux :</i> Clarithromycine, érythromycine, clindamycine, dapsone, itraconazole, kétoconazole, miconazole</p> <p><i>Autres :</i> Astémizole, carbamazépine, ciclosporine, cisapride, corticostéroïdes, dihydroergotamine, éthynilœstradiol, fentanyl, progestérone, quinine, sildénafil, tacrolimus, tamoxifène, terfénadine, testostérone, warfarine</p>

Tableau 11-5 Interactions alimentaires des antirétroviraux et conséquences *

Zidovudine	Bonne absorption digestive (65 %)	Peut être prise pendant ou en dehors des repas
Didanosine	Absorption diminuée de 50 % (par l'acidité gastrique)	Prendre les 2 cp ensemble, croqués ou dissous (dans > 30 ml d'eau ou de jus de pomme) et à jeun : 1/2 h à 1 h avant un repas et ≥ 2 h après un repas. Voir par ailleurs les intervalles de prises par rapport à d'autres médicaments
Zalcitabine	Absorption > 85 %, légèrement diminuée par les aliments	Peut donc être prise pendant ou en dehors des repas
Lamivudine	Absorption de 80 à 85 %. Cmax diminuée de 47 % par les aliments, mais sans modification de l'AUC	Peut donc être prise pendant ou en dehors des repas
Stavudine	Absorption = 86 % légèrement diminuée par les aliments	Peut donc être prise pendant ou en dehors des repas

Tableau 11-5 (suite)

Abacavir	Cmax diminuée de 35 % par les aliments, mais avec diminution de l'AUC de 5 % seulement	Peut donc être pris pendant ou en dehors des repas
Adéfovir	Absorption = 30 %, légèrement augmentée par l'alimentation	Peut donc être pris pendant ou en dehors des repas
Névirapine	Bonne absorption digestive (> 90 %) modifiée ni par les aliments, ni par la ddl, ni par les anti-acides	Peut donc être prise pendant ou en dehors des repas
Efavirenz	Absorption peu modifiée par un repas normal et augmentée de 50 % après un repas riche en matières grasses	Peut donc être prise pendant ou en dehors des repas Par précaution, assurer une bonne hydratation
Delavirdine	Bonne absorption digestive, peu influencée par l'alimentation. L'absorption est augmentée de 20 % si les comprimés sont dissous dans de l'eau avant l'ingestion	Peut donc être prise pendant ou en dehors des repas
Saquinavir	Meilleure absorption avec la prise d'aliments et avec le jus de pamplemousse	À prendre au cours ou dans les 2 h après un repas
Ritonavir	La prise au cours des repas provoque une exposition plus élevée au ritonavir qu'une prise à jeun	À prendre plutôt au cours d'un repas
Indinavir	Absorption rapide à jeun, diminuée de 80 % par la prise d'aliments lipidiques et protéiques	À prendre à jeun (1 h avant et 2 h après un repas) : – avec de l'eau ou d'autres liquides ou encore avec une collation glucidique sans graisse, – à au moins 1 h d'intervalle d'une prise de didanosine. Et boire 1,5 à 2 l d'eau non alcaline par jour, surtout dans les 3 heures qui suivent les prises
Nelfinavir	Sur un estomac vide, l'AUC est diminuée de 27 à 52 %	À prendre au cours d'un repas
Amprénavir	Bonne absorption digestive, légèrement diminuée par l'alimentation	Peut être pris pendant ou en dehors des repas

À noter que « pendant le repas » signifie « sur un estomac plein », ce qui peut donc signifier, quand la vie sociale le nécessite : « un peu après le repas ».

* Sont décrites ici les interactions les plus connues ; ceci n'exclut pas d'autres types d'interactions médicamenteuses.

Tableau 11-6 Interactions pharmacocinétiques antiprotéases, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse *

		Médicaments associés							
		Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprénavir	Névirapine	Delavirdine	Efavirenz
M É D I C A M E N T S A F F E C T É S	Indinavir (IDV)		IDV ↑ Dose : pas de données	IDV pas d'effets Dose : pas de données	IDV ↑ (+51 % AUC) Dose : pas de données	IDV ↓ (-38 % AUC) Dose : pas de données	IDV ↓ (-28 % AUC) Dose : ajustement poso	IDV ↑ (+40 % AUC) Dose : pas de données	IDV ↓ (-31 % AUC) Dose : ajustement poso
	Ritonavir (RTV)	Pas d'effets Dose : pas de données		RTV pas d'effets Dose : ajustement poso	RTV pas d'effets Dose : pas de données	Pas de données	RTV ↓ (-11 % AUC) Dose : standard	RTV ↑ (+70 % AUC) Dose : pas de données	RTV ↑ (+18 % AUC) Dose : standard
	Saquinavir (SQV)	SQV ↑ (+4 à 7×AUC) Dose : pas de données	SQV ↑ (+20 × AUC) Dose : ajustement poso		SQV ↑ (+3-5 × AUC) Dose : ajustement poso	SQV ↓ (-19 % AUC) Dose : pas de données	SQV ↓ (-25 % AUC) Non recommandée	SQV ↑ (+5 × AUC) Dose : pas de données	SQV ↓ (-62 % AUC) Non recommandée
	Nelfinavir (NFV)	NFV ↑ (+83 % AUC) Dose : pas de données	NFV ↑ (+1,5 × AUC) Dose : pas de données	NFV ↑ (+18 % AUC) Dose : standard		NFV ↑ (+15 % AUC) Dose : pas de données	NFV ↑ (+10 % AUC) Dose : standard	NFV ↑ (+2 × AUC) Dose : pas de données	NFV ↑ (+20 % AUC) Dose : standard
	Amprénavir (AMP)	AMP ↑ (+33 % AUC) Dose : pas de données	Pas de données	AMP ↓ (-32 % AUC) Dose : pas de données	AMP ↑ (+9 % AUC) Dose : pas de données		Pas de données	Pas de données	AMP ↓ (-36 % AUC) Dose : ajustement poso
	Névirapine (NVP)	NVP pas d'effets Dose : standard	NVP pas d'effets Dose : standard	NVP pas d'effets Non recommandée	NVP pas d'effets Dose : standard	Pas de données		Pas de données Non recommandée	Pas de données Non recommandée
	Delavirdine (DLV)	DLV pas d'effets Dose : pas de données	DLV pas d'effets Dose : pas de données	DLV pas d'effets Dose : pas de données	DLV ↓ (-50 % AUC) Dose : pas de données	Pas de données	Pas de données Non recommandée		Pas de données Non recommandée
	Efavirenz (EFV)	EFV pas d'effets Dose : standard	EFV ↑ (+21 % AUC) Dose : standard	EFV ↓ (-12 % AUC) Non recommandée	EFV pas d'effets Dose : standard	EFV ↑ (+15 % AUC) Dose : standard	Pas de données Non recommandée	Pas de données Non recommandée	

NB : dans certains cas des dosages peuvent mieux permettre d'apprécier la nécessité d'une adaptation posologique, compte tenu notamment des variabilités interindividuelles (notamment pour l'interaction amprénavir/éfavirenz).

* Sont décrites ici les interactions les plus connues ; ceci n'exclut pas d'autres types d'interactions médicamenteuses.

Tableau 11-7 Interactions antiprotéases, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et traitements associés *

	Rifampicine	Rifabutine	Clarithromycine	Kétoconazole (et par extrapolation itraconazole)	Méthadone
Indinavir (IDV)	↓ indinavir (-92 %) association contre indiquée	↑ rifabutine (+173 %) ↓ indinavir (-34 %) précautions d'emploi	↑ clarithromycine (+53 %) ↓ métabolite hydroxylé ↑ indinavir (+29 %)	↑ indinavir (+62 %) ↑ ketoconazole (+68 %) précautions d'emploi	Pas d'effets
Ritonavir (RTV)	↓ ritonavir (-35 %) association contre-indiquée	↑ rifabutine (+350 %) association déconseillée	↑ clarithromycine (+77 %) ↓ métabolite hydroxylé ↑ ritonavir (+12 %) précautions d'emploi	↑ kétoconazole (+340 %) précautions d'emploi	↓ méthadone (50 %) précautions d'emploi **
Saquinavir (SQV)	↓ saquinavir (-80 %) association contre indiquée	↓ saquinavir (-40 %) association contre indiquée	↑ saquinavir (+177 %) ↑ clarithromycine (+45 %) ↓ métabolite hydroxylé (-24 %)	↑ saquinavir (+150 %) précautions d'emploi	Pas d'effets
Nelfinavir (NFV)	↓ nelfinavir (-82 %) association contre indiquée	↑ rifabutine (+200 %) ↓ nelfinavir (-32 %) précautions d'emploi	Pas de données	↑ nelfinavir (+35 %)	↓ méthadone (40 %) précautions d'emploi **
Amprénavir (AMP)	↓ amprénavir (-82 %) association contre indiquée	↓ amprénavir (-15 %) ↑ rifabutine (+204 %) précautions d'emploi	↑ amprénavir (+18 %)	↑ amprénavir (+32 %) ↑ kétoconazole (+44 %)	Pas de données
Névirapine (NVP)	↓ névirapine (-58 %) association déconseillée	↓ névirapine (-18 %) précautions d'emploi	↓ clarithromycine (-30 %) ↑ métabolite hydroxylé (+58 %) précautions d'emploi	↓ kétoconazole (-63 %) ↑ névirapine (+25 %) association contre indiquée	↓ méthadone précaution d'emploi **
Delavirdine (DLV)	↓ delavirdine (-96 %) association contre indiquée	↓ delavirdine (-80 %) ↑ rifabutine (+100 %) précautions d'emploi	↑ delavirdine (+44 %) ↑ clarithromycine (+100 %) ↓ métabolite hydroxylé (-75 %)	↑ delavirdine (+45 %)	Pas de données
Efavirenz (EFV)	↓ éfavirenz (-26 %) précautions d'emploi	pas de données précautions d'emploi	↓ clarithromycine (-39 %) ↑ métabolite hydroxylé (+34 %) précautions d'emploi	pas de données	↓ méthadone précautions d'emploi **

* Sont décrites ici les interactions les plus connues ; ceci n'exclut pas d'autres types d'interactions médicamenteuses.

** Mesures des concentrations plasmatiques de méthadone conseillées.

Points forts

Les combinaisons d'antirétroviraux, en particulier avec IP et inhibiteurs non nucléosidiques (INN) qui interfèrent avec le cytochrome P450, peuvent être responsables d'interactions médicamenteuses pouvant augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des médicaments et conduire à des effets secondaires.

Il est recommandé une particulière attention aux prescriptions d'associations médicamenteuses comportant des IP et des INN. Il faut tenir compte de l'état des connaissances et réaliser si nécessaire un dosage plasmatique des IP.

BIBLIOGRAPHIE

- BARRY M., MULCAHY F., MERRY C. et al. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. Clin. Pharmacol., 1999, 36 : 289–304.
- BERTZ R.J., GRANNEMAN G.R. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. Clin. Pharmacokin., 1997, 32 : 210-258.
- DARIOSEQ J.M., GIRARD P.M. Infection VIH : memento thérapeutique. Paris, Edition Doin, 1998.
- HSU A., GRANNEMAN G.R., BERTZ R.J. Ritonavir : clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. Clin. Pharmacokin., 1998, 35 : 275–291.
- US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. December 1998.
- Vidal 1999 : livret interactions médicamenteuses.

12

La grossesse chez la femme infectée par le VIH

Le nombre de grossesses menées à terme par des femmes infectées par le VIH a augmenté depuis la diffusion des traitements antirétroviraux. Il est, aujourd'hui, de l'ordre de 800 par an en France. L'Enquête Périnatale Française (EPF) coordonnée par l'ANRS regroupe chaque année environ 60 % des grossesses ; 45 % des femmes sont originaires de zones à forte séroprévalence du VIH, principalement d'Afrique de l'Ouest ; un tiers des femmes découvrent leur séropositivité à l'occasion de la grossesse.

ÉTAT DES CONNAISSANCES EN 1999

Depuis que l'efficacité de l'AZT a été démontrée en 1994 [1], il existe une indication formelle de traitement antirétroviral en cas de grossesse. Actuellement, plus de 90 % des femmes enceintes infectées par le VIH reçoivent de l'AZT en France. Une réduction de la fréquence des nouveau-nés infectés de 14 % à 5 % a été observée depuis 1994 [2]. En parallèle, l'évolution des traitements antirétroviraux a conduit la réflexion vers une intensification du traitement prophylactique. Un essai de tolérance et d'efficacité utilisant l'association AZT- 3TC a été initié en 1997. Cette association avait été choisie sur la base de données de tolérance. Dans cette étude, les résultats préliminaires montrent un taux de transmission de l'ordre de 2 %. Toutefois, des symptômes pouvant faire évoquer une toxicité des antirétroviraux ont été identifiés chez les enfants exposés pendant la grossesse et les premières semaines de vie. Enfin, plusieurs études récentes ont montré qu'une césarienne programmée, avant le début du travail et à membranes intactes, réduit le risque de TME à 1 à 2 %, en association avec une prophylaxie par AZT [3-6].

Il est désormais établi que la plupart des cas de transmission surviennent en fin de grossesse et autour de l'accouchement. Les résultats d'essais de cohortes montrent que l'AZT prescrit uniquement à partir du troisième trimestre à une efficacité comparable [1, 6].

Ces nouvelles informations ont conduit les experts à modifier leurs recommandations. L'indication et le choix des antirétroviraux devront être discutés en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque, en terme de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant, d'embryo-fœto-toxicité potentielle, et du risque de progression de la maladie VIH chez la mère. Ce traitement ne doit pas être décidé dans l'urgence, mais après une information de la femme, si possible avec le père.

Ainsi la prescription des antirétroviraux durant la grossesse est particulièrement difficile, et la prise en charge de la femme enceinte infectée par le VIH nécessite une collaboration étroite entre le spécialiste du VIH, l'obstétricien, le pédiatre et la femme elle-même, ce d'autant qu'actuellement la moitié des femmes enceintes sont traitées au début de la grossesse.

ANTIRÉTROVIRAUX ET GROSSESSE : DONNÉES ET INCERTITUDES ACTUELLES [7-10]

À l'exception de l'AZT et de l'association AZT-3TC, la tolérance des divers antirétroviraux utilisés pendant la grossesse est encore mal évaluée. Les seules études cliniques ont porté sur de petits effectifs, avec un suivi limité au court terme.

Les IN et les INN actuels passent la barrière placentaire et sont présents dans le sang fœtal et le liquide amniotique. Le passage placentaire des IP est moins bien connu : des données préliminaires suggèrent que l'indinavir passe bien la barrière placentaire alors que le ritonavir la passe faiblement dans le modèle du placenta perfusé ex vivo ; le passage du saquinavir et du nelfinavir n'a pas encore été rapporté.

L'exposition aux antirétroviraux peut potentiellement entraîner des effets plus sévères chez l'embryon et le fœtus que chez l'enfant ou l'adulte (pour les nucléosides par l'interaction avec l'ADN génomique et mitochondrial, et pour les antiprotéases, par l'interaction avec le système du cytochrome p450, avec le risque d'accumulation et de toxicité tissulaires).

Études chez l'animal

À défaut de recul clinique suffisant pour conclure, les expériences de toxicologie pré-clinique apportent des éléments utiles

de réflexion sur les médicaments, mais ne préjugent pas complètement de la tolérance chez le fœtus humain. Tous les antirétroviraux présentent une certaine toxicité cellulaire, clastogénicité et/ou mutagénicité *in vitro*, mais tous n'ont pas fait l'objet d'études de carcinogénicité transplacentaire. Une augmentation de fréquence des tumeurs a été rapportée chez des souriceaux nés de mères traitées par de fortes doses d'AZT.

La plupart des antirétroviraux ne provoquent pas de malformations fœtales aux doses usuelles chez les rongeurs ou les lapines. Des hydrocéphalies ont été observées chez la souris avec la ddC, mais à des doses très élevées. Le seul antirétroviral qui est tératogène dans une étude animale est l'éfavirenz, qui a entraîné une fréquence élevée de malformations du système nerveux central chez le singe. Il faut souligner que la plupart des molécules n'ont pas été testées chez le singe.

Données cliniques

Plusieurs essais sont en cours pour évaluer la pharmacocinétique et la tolérance de divers antirétroviraux. Elles portent chaque fois sur de petits effectifs, et ne permettront pas de révéler d'éventuels effets secondaires rares.

IN

Le traitement préventif par AZT est celui pour lequel on dispose du plus grand nombre de données, à la fois en termes d'efficacité et en terme de tolérance : les données de tolérance recueillies de façon prospective depuis la mise en place de ce traitement systématique de la TME n'ont pas montré de tératogenèse ni de fœtotoxicité, et aucun effet indésirable n'a été observé lors du suivi d'une cohorte d'une centaine d'enfants issue de l'essai ACTG 076, avec un recul de 2 à 3 ans [11].

L'association AZT + 3TC est celle pour laquelle on a accumulé le plus de données de tolérance tant chez la femme enceinte que chez le nouveau-né. L'étude d'observation ANRS 075 qui associait AZT et 3TC à partir de 32 semaines d'aménorrhée, puis l'association AZT-3TC pendant les 6 premières semaines de vie chez le nouveau-né, a inclus 445 couples mère-enfant [12]. L'analyse de tolérance effectuée chez les 200 premiers enfants ayant plus de 6 mois de suivi, a révélé que deux enfants non infectés par le VIH ont présenté des anomalies neurologiques graves liées à un dysfonctionnement mitochondrial, et ayant entraîné leur décès à l'âge d'environ 1 an. Une pathologie mitochondriale a également été mise en évidence chez un autre enfant de cet essai, clini-

quement asymptomatique. Ces observations ont conduit à organiser la recherche rétrospective d'autres cas éventuels d'atteinte mitochondriale chez les enfants inclus dans l'Enquête Périnatale Française (qui regroupe actuellement plus de 5000 couples mère-enfant), qu'ils aient été ou non exposés aux antirétroviraux : cinq autres cas suspects de cytopathie mitochondriale ont ainsi été identifiés chez des enfants non infectés, dont 3 sont pauci-symptomatiques ; 3 d'entre eux ont été exposés à l'AZT seul, et 2 à l'association AZT-3TC. Ces anomalies mitochondriales ont été observées chez des enfants exposés aux IN en fin de grossesse et asymptomatique à la naissance [9].

Ces observations ne permettent pas de conclure à une relation causale entre la survenue de pathologies mitochondriales et l'administration d'antirétroviraux. Cependant les IN sont connus pour avoir une toxicité mitochondriale [7, 13]. Bien que rien ne permette de l'affirmer aujourd'hui, on ne peut exclure un risque plus élevé de toxicité lors de l'emploi simultané de 2 molécules de cette classe. Des études rétrospectives et prospectives sont en cours.

INN

La névirapine semble bien tolérée après une dose unique chez la femme enceinte, au moment du travail. En revanche, aucune donnée n'est disponible sur l'exposition prolongée in utero ou néonatale, en dehors d'une seule étude, portant sur quelques couples mère-enfant. L'éfavirenz, en raison de sa tératogénicité chez l'animal, est contre-indiqué au cours de la grossesse.

IP

Il existe un certain nombre d'inquiétudes théoriques quant à l'utilisation de l'indinavir en fin de grossesse. Ce médicament entraîne certains effets indésirables (ictère, hyperbilirubinémie, et calculs rénaux) qui pourraient être problématiques chez le nouveau-né. Les interactions potentielles entre le cytochrome p450 et le ritonavir sur des cellules hépatiques fœtales non matures soulèvent aussi un certain nombre d'inquiétudes.

Les résultats des études observationnelles chez des femmes enceintes sous trithérapies (2 IN et 1 IP) actuellement disponibles concernent moins de 200 femmes. Aucune augmentation suspecte du taux de malformations n'a été rapportée ; cependant, le nombre d'enfants exposés au premier trimestre est encore faible. Quelques pathologies néonatales, très multiformes, ont été rapportées. Dans une étude portant sur un petit nombre de femmes, un taux anormalement élevé d'accouchements prématurés a été décrit mais ceci n'a pas été confirmé.

L'exemple des mitochondriopathies incite à considérer que les effets toxiques potentiels des antirétroviraux administrés in utero et en période périnatale sont les mêmes que ceux qui sont observés chez les adultes et les enfants traités. D'autre part, il est important de noter que la cytopathie mitochondriale peut être asymptomatique à la naissance, et n'a pu être mise en évidence que grâce à un suivi prospectif rigoureux. Le risque d'effets secondaires à manifestation retardée appelle à une vigilance et un suivi à long terme.

PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE

Dans tous les cas, et a fortiori si l'infection VIH est découverte à l'occasion de la grossesse, la poursuite de cette grossesse sera discutée avec la patiente, et dans la mesure du possible avec le père, auquel un dépistage doit être proposé. En 1999, plus de 60 % des femmes décident de poursuivre leur grossesse.

En fonction du bilan clinique, immunologique, virologique et du rapport bénéfice-risque pour la femme et l'enfant la décision de poursuite de la grossesse se fera de manière individualisée avec le soutien d'une équipe pluridisciplinaire.

Le risque de TME est corrélé à l'importance du déficit immunitaire et à la charge virale de la mère, mais il n'existe pas de valeur seuil au-dessous de laquelle ce risque serait inexistant. Ceci doit être clairement indiqué à la femme [14].

Il est désormais établi que la plupart des cas de transmission surviennent en fin de grossesse et autour de la naissance [15]. Il est recommandé de ne débiter la prophylaxie antirétrovirale pré/post-exposition qu'au début du troisième trimestre, ce qui permet de limiter la durée de l'exposition in utero aux antirétroviraux.

Mesures obstétricales de prévention de la transmission mère-enfant

La prévention doit porter sur les facteurs de risque obstétricaux de TME qui ont été identifiés : infections cervico-vaginales et MST, accouchements prématurés, rupture prématurée des membranes et chorio-amniotites bactériennes. L'amnioscopie est contre-indiquée en toute circonstance. Il convient d'éviter autant que possible les gestes pouvant entraîner des échanges sanguins materno-fœtaux. Certains gestes tels que les versions par

manœuvres externes sont à proscrire. Le cerclage du col, lorsque son indication est indiscutable, doit être précédé par une prophylaxie antirétrovirale, qui sera débutée au minimum 15 jours avant le geste. Les indications éventuelles d'amniocentèse ou d'autres gestes invasifs doivent être soigneusement pesées au vu de leur risque potentiel, et discutées avec la femme. En pratique, il est possible d'éviter le dépistage agressif des trisomies 21, mais si la décision d'amniocentèse devait être prise devant une probabilité élevée d'anomalie chromosomique ou d'une maladie monogénique grave, elle devrait être faite avec des précautions techniques rigoureuses (en évitant si possible l'abord transplacentaire) et précédée par une prophylaxie antirétrovirale. En pratique la nécessité de faire précéder ces gestes par une prophylaxie antirétrovirale revient à débiter le traitement préventif de TME plus tôt que prévu.

L'option d'une césarienne programmée à 38 semaines d'aménorrhée doit être envisagée dans la stratégie de prévention. Toutefois, le choix du mode d'accouchement doit tenir compte du rapport entre le bénéfice potentiel pour l'enfant et le risque de l'intervention pour la femme. Les risques maternels sont post-opératoires immédiats, mais concernent aussi les complications obstétricales en cas de grossesse ultérieure, en particulier s'il s'agit d'une femme africaine désireuse de retourner dans son pays d'origine. Il n'est pas certain que la césarienne apporte un bénéfice supplémentaire chez les femmes recevant une association antirétrovirale plus puissante que l'AZT en monothérapie.

Par ailleurs, la césarienne en cours de travail ou à membranes rompues ne semble pas diminuer le taux de TME par rapport à l'accouchement par voie vaginale.

Aussi, quels que soient le mode d'accouchement et le traitement antirétroviral de la mère, la perfusion d'AZT pendant le travail est un composant essentiel de la prévention, a fortiori si la femme est vue en urgence uniquement au moment de l'accouchement.

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

Les différentes situations de prévention de la transmission de la mère à l'enfant

Chez une femme ne nécessitant pas un traitement antirétroviral dans l'immédiat

Si la femme a plus de 500 lymphocytes CD4/mm³ et moins de 30 000 copies par ml d'ARN-VIH en début de grossesse, le traitement antirétroviral ne s'impose pas immédiatement pour elle-même (*voir*

p. 51 Recommandations pour l'institution d'un traitement antirétroviral chez l'adulte, *chapitre 6*, Traitement antirétroviral).

- *L'administration d'AZT selon le schéma de l'essai ACTG 076/ANRS 024 est la prophylaxie de référence [11].*

Le traitement maternel devrait être débuté au début du troisième trimestre, afin de limiter la durée d'exposition fœtale. La dose quotidienne d'AZT administrée à la mère est de 500 mg/jour répartie en 2 à 5 prises en fonction de sa faisabilité. La perfusion d'AZT est à mettre en place même si la femme est vue après le début du travail (perfusion intraveineuse : bolus de 2 mg/kg sur 1 heure, puis 1 mg/kg/heure jusqu'à l'accouchement). En l'absence de tout traitement chez la mère, un traitement « de rattrapage » chez le nouveau-né doit être débuté dès que possible, au plus tard dans les 48 heures.

Sous traitement prophylactique de TME le taux de sélection de souches virales résistantes à l'AZT est faible, a fortiori lorsque la monothérapie est de courte durée et la charge virale initiale faible.

- *La prescription d'une bithérapie prophylactique par IN peut néanmoins être envisagée dans des situations particulières, notamment lorsque la césarienne programmée n'est pas réalisable (refus par la femme ou risque élevé d'accouchement prématuré). Lorsqu'une association de 2 IN est envisagée, l'association AZT+3TC peut être proposée, car elle est la seule qui a fait l'objet d'une évaluation chez la femme enceinte.*
- *L'évaluation de la tolérance et l'efficacité de la névirapine en dose unique au moment de l'accouchement sont en cours d'étude. Récemment, un essai réalisé en Ouganda (HIVNET, 1999) a montré que la névirapine en monothérapie par voie orale (une dose de 200 mg à l'accouchement et une dose de 2 mg/kg chez le nouveau-né dans les 72 heures après la naissance) diminue significativement le risque de transmission. L'efficacité, ainsi que la tolérance, de ce traitement lorsque la femme reçoit déjà de l'AZT ou d'autres antirétroviraux, reste à déterminer, et fait l'objet d'un essai international (ANRS 083/ACTG 316). D'autre part, la place de la névirapine en association, ou en alternative, à la césarienne programmée n'a pas été évaluée. L'utilisation de la névirapine hors protocole, selon les mêmes modalités, peut être envisagée au cas par cas lorsqu'une césarienne programmée n'est pas réalisable comme alternative à la bithérapie AZT + 3TC.*
- *L'AZT peut le plus souvent être arrêté après l'accouchement. A l'arrêt du traitement par AZT, on peut observer une réascension*

de la charge virale qui, cependant, n'est pas significativement plus élevée que la valeur pré-thérapeutique. Un bilan clinique, immunologique et virologique doit être programmé dans les semaines qui suivent l'accouchement pour rediscuter une éventuelle indication thérapeutique selon les recommandations générales de traitement de l'adulte.

Chez une femme nécessitant un traitement antirétroviral

Il peut s'agir de la découverte de l'infection par le VIH à l'occasion du dépistage systématiquement proposé lors d'une consultation prénatale précoce, ou de l'apparition d'une indication au traitement antirétroviral et d'un début de grossesse chez une femme déjà connue comme infectée par le VIH.

Les chiffres de CD4 et de charge virale doivent être contrôlés avant toute décision, puis régulièrement surveillés.

Le choix des médicaments doit être conforme aux règles de prescription habituellement utilisées chez l'adulte (observance, tolérance, et efficacité virologique immédiate et à long terme optimales). Toutefois, la grossesse comporte certaines spécificités :

– l'indication maternelle peut être différée si le déficit immunitaire est peu sévère (350 à 500 CD4/mm³) et la charge virale peu élevée (10 000 à 30 000 copies /ml), à la condition qu'ils restent stables, sous surveillance immuno-virologique rapprochée. Le traitement préventif de la TME sera alors débuté au 3^e trimestre. Il consistera en une monothérapie par AZT selon le schéma habituel, ensuite le traitement de la femme sera débuté après l'accouchement ;

– si le déficit immunitaire est sévère (CD4 <350/mm³) et la charge virale >30 000 copies/ml, l'indication antirétrovirale pour la femme est certaine et le traitement doit être débuté ; il doit être optimal pour la mère (*voir* p. 51 Recommandations pour l'institution d'un traitement antirétroviral chez l'adulte, *chapitre 6* Traitement antirétroviral) et éviter les médicaments connus pour leur embryo-fœto-toxicité, tels que ddC et éfavirenz. L'AZT doit être inclus dans l'association antirétrovirale en raison de son efficacité prouvée dans la prévention de la TME. Il faut souligner qu'aucune donnée clinique actuelle ne permet de choisir parmi les autres molécules celles qui sont les plus adaptées pendant la grossesse, au-delà du premier trimestre (*voir* plus haut). Cependant, les IN de la RT sont connus pour avoir une toxicité mitochondriale. Bien que rien ne permette de l'affirmer aujourd'hui, on ne peut exclure un risque plus élevé de toxicité lors de l'emploi simultané de plusieurs molécules de cette

classe, et l'indication de l'association de 3 IN, dont la fréquence de prescription augmente chez l'adulte devra être envisagée avec prudence, après évaluation rigoureuse du rapport bénéfices/risques. Le bénéfice de la césarienne programmée reste théorique car non documenté au cours de tels traitements, particulièrement lorsqu'il permettent d'obtenir une charge virale indétectable ; elle doit être systématiquement envisagée lorsque les résultats virologiques ne sont pas satisfaisants (charge virale détectable). La prescription d'une perfusion d'AZT au moment de l'accouchement, et le traitement par AZT du nouveau-né pendant 6 semaines sont recommandés ;

– en cas de primo-infection survenant au cours de la grossesse, le risque théorique de TME est maximal, et son traitement s'impose si la grossesse est poursuivie (*voir chapitre 8, Primo-infection*).

Chez une femme déjà traitée

Les grossesses chez les femmes sous traitement sont de plus en plus fréquentes. Deux situations schématiques peuvent être envisagées :

- Le traitement reçu préalablement à la grossesse est efficace et bien toléré.

Si les résultats immuno-virologiques sont satisfaisants (CD4 >350/mm³ ; charge virale <5 000 copies/ml*) et stables, il n'est pas justifié de modifier le traitement sauf si l'association médicamenteuse comprend des médicaments contre-indiqués pour leur embryotoxique, à savoir la ddC et l'éfavirenz. On ne peut éliminer le risque d'embryo-fœto-toxicité pour aucune molécule antirétrovirale. L'initiation d'une grossesse sous traitement antirétroviral impose que les femmes soient informées de ce risque, qu'une surveillance attentive du développement fœtal soit entreprise.

Pour limiter la durée de l'exposition in utero aux antirétroviraux, l'option d'interrompre le traitement transitoirement (au plus tard jusqu'au début du troisième trimestre de grossesse) a été proposée par certains, selon l'histoire clinique et biologique de la patiente. Cependant, on ne dispose pas de données sur l'impact de cette attitude pour la mère, et il faut prendre en compte le risque d'une telle interruption sur l'adhésion au traitement ultérieur.

Quel que soit le traitement poursuivi pendant la grossesse, l'AZT doit être administré au moment de l'accouchement en perfusion

* Ce chiffre de charge virale est supérieur à celui retenu dans le traitement de l'adulte, il prend en compte la situation très particulière des antiviraux pendant la grossesse.

intraveineuse, puis au nouveau-né durant les premières semaines de vie.

Comme dans la situation précédente, le bénéfice de la césarienne programmée reste théorique car non documenté au cours de tels traitements, particulièrement lorsqu'ils permettent d'obtenir une charge virale indétectable ; elle doit être systématiquement envisagée lorsque les résultats virologiques ne sont pas satisfaisants (charge virale détectable).

- Le traitement reçu préalablement à la grossesse est inefficace.

Si les résultats immuno-virologiques ne sont pas satisfaisants (CD4 <350/mm³ ; charge virale >5 000 copies/ml) malgré une bonne observance, une modification de traitement antirétroviral est souhaitable. L'introduction de l'AZT dans le schéma thérapeutique peut être discutée s'il n'existe pas d'antécédent d'échec récent à cette molécule, d'intolérance ayant justifié son interruption, ou la nécessité de poursuivre la D4T dont l'antagonisme avec l'AZT est connu. La recherche de mutation de résistance (génotypie) est indiquée dans ce contexte.

Quel que soit le traitement poursuivi pendant la grossesse, l'AZT doit être administré au moment de l'accouchement en perfusion intraveineuse, puis au nouveau-né durant les premières semaines de vie.

L'intérêt théorique de la césarienne programmée dans le contexte d'une multithérapie n'a pas été évalué, mais sa réalisation peut être envisagée surtout si les résultats immuno-virologiques en fin de grossesse ne sont pas satisfaisants.

Traitement prophylactique de TME par AZT : schéma posologique (essai ACTG 076/ANRS 083)

AZT chez la mère

- 1) per os, 500 mg/24 h, après la 14^e semaine d'aménorrhée
- 2) en perfusion IV au moment du travail (bolus de 2 mg/kg sur 1 heure, puis 1 mg/kg/heure jusqu'à l'accouchement)

chez le nouveau-né

per os, 2mg/kg/ 6 h, pendant 6 semaines

Indication des tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux dans le cadre de la grossesse

L'étude de la sensibilité aux antirétroviraux ne doit être pas systématique. Elle est discutée en fonction de différentes situations possibles et d'un éventuel traitement antérieur.

- S’il s’agit d’une femme enceinte n’ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, il n’y a pas d’indication à effectuer des tests de résistance aux antirétroviraux avant l’instauration du traitement prophylactique.
- De même, chez une femme enceinte dont l’ARN-VIH plasmatique est contrôlé, il n’y a pas d’indication de test de résistance aux antirétroviraux.
- Si la femme enceinte a une charge virale élevée sous traitement antirétroviral (qu’il s’agisse d’une indication prophylactique de TME ou d’une indication combinée prophylactique et maternelle), la recherche de virus résistants peut être indiquée dans le cas d’un choix thérapeutique difficile ; elle doit être effectuée avant l’initiation du traitement prophylactique.

Après la grossesse, la prise en charge thérapeutique concerne l’infection maternelle : la prescription de tests de résistance aux antirétroviraux sera effectuée, comme dans les situations d’échec en dehors de la grossesse, dans le cas de doute sur le traitement à instaurer et la prise en charge thérapeutique se fera selon les recommandations conformes aux règles de prescription chez l’adulte.
- Dans le cas de diagnostic d’infection à VIH du nouveau-né, la recherche de virus résistants sera systématique. Elle est effectuée après l’arrêt du traitement prophylactique de l’enfant sur un échantillon de plasma positif pour l’ARN-VIH.

SITUATION PARTICULIÈRE

Conduite à tenir chez une femme déjà traitée souhaitant débiter une grossesse

Il apparaît raisonnable de tenter d’obtenir une charge virale la plus basse possible avec un régime thérapeutique ne contenant ni ddC ni éfavirenz. L’introduction de l’AZT dans le schéma thérapeutique peut être discutée s’il n’existe pas d’antécédent d’échec récent à cette molécule, d’intolérance ayant justifié son interruption, ou la nécessité de poursuivre la D4T dont l’antagonisme avec l’AZT est connu. La recherche d’une mutation 215 par génotypie est utile dans ce contexte.

Si la charge virale est indétectable, l’option d’interrompre transitoirement ce traitement pendant la période de conception prévisionnelle pour le reprendre au début du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse peut être discutée chez une patiente peu immunodéprimée afin de limiter l’exposition de l’embryon aux anti-

rétroviraux. Cependant, on ne dispose pas de données sur l'impact de cette attitude pour la mère, et il faut prendre en compte le risque d'une telle interruption sur l'adhésion au traitement ultérieur.

En fait, l'efficacité des combinaisons antirétrovirales récentes s'est accompagnée d'une augmentation de la fréquence des projets de grossesse chez les femmes infectées par le VIH. Cette notion doit être prise en compte lors de la prescription d'antirétroviraux, y compris pour le choix du traitement initial. Les molécules antirétrovirales connues pour leur embryo-fœtotoxicité doivent être évitées dès lors qu'une grossesse est envisageable, et le traitement éventuellement différé si une grossesse est envisagée (voir plus haut).

En cas d'infection maternelle par VIH-2

Le risque de transmission du VIH-2, même s'il est plus faible que pour le VIH-1, existe et doit être pris en compte ; il est évalué à 1 à 2 % en l'absence de traitement prophylactique.

Les indications maternelles sont posées selon des critères exclusivement cliniques et immunologiques comme au cours de l'infection par VIH-1. En effet, on ne dispose pas de test de quantification de l'ARN-VIH-2 plasmatique. Seules les virémies quantitatives cellulaire et plasmatique sont réalisables, mais non disponibles en routine. Leur positivité témoigne d'une réplication virale intense. Le risque de transmission ne pouvant être exclu, l'indication d'un traitement prophylactique de la TME est légitime.

Interruption de grossesse

L'accès à l'interruption de grossesse doit être assuré aux femmes, hors de toute contrainte, dans le cadre de la loi française. Les femmes doivent être informées de ces dispositions légales, qui distinguent les interruptions volontaires de grossesse (IVG) jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée et les interruptions pour motif médical (IMG) au-delà de 12 semaines. La décision d'IMG prend en compte les risques encourus par la mère à poursuivre la grossesse et les risques pour l'enfant. Ceux-ci doivent être évalués en fonction de l'état clinique, immunitaire et virologique, des pathologies associées en tenant compte de l'âge gestationnel. Ainsi, l'examen du dossier doit se faire en concertation entre l'équipe du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal et le médecin qui suit la femme.

PRISE EN CHARGE DU NOUVEAU-NÉ

En salle de travail

À la naissance, la plupart des centres proposent un bain de l'enfant dans un produit virucide peu irritant tel que la chlorhexidine mais son intérêt n'est pas démontré. La désinfection oculaire habituellement réalisée en salle de travail a aussi un intérêt théorique. L'aspiration gastrique doit être le moins traumatique possible.

Traitement antirétroviral

L'essai initial de prévention par AZT (essai ACTG076-ANRS024) comportait une phase post-natale de traitement du nouveau-né arbitrairement fixée à 6 semaines. Bien que le rôle préventif de cette phase post-natale du traitement soit difficile à apprécier par rapport à celui des phases pré et per-natales, le traitement post-natal est devenu une règle en pratique quotidienne, y compris lorsque la mère n'a pas reçu de traitement préventif ou n'en a reçu qu'une partie.

Le traitement par AZT en monothérapie est débuté le plus tôt possible, dans les heures qui suivent la naissance à la dose de 2 mg/kg toutes les 6 heures. Chez le nouveau-né prématuré de moins de 34 semaines, il est probablement souhaitable d'adapter les doses à 1,5 mg/kg toutes les 12 heures par voie orale ou intraveineuse pendant les 2 premières semaines de vie, puis 2 mg/kg toutes les 8 heures jusqu'à la fin du traitement (schéma en cours d'évaluation dans le PACTG 331). Un contrôle du taux sérique d'AZT peut être utile en cas de prématurité (diminution de la clairance). La voie intraveineuse peut être utilisée si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale ; la dose est alors de 1,5 mg/kg toutes les 6 heures. Un contrôle des paramètres hématologiques est réalisé à J0, J15, J30 et J45. En cas d'anémie ou de neutropénie, le traitement doit être adapté voire interrompu.

La question de la réduction de la durée du traitement de 6 à 4 semaines peut se poser. L'efficacité d'un traitement plus court que 6 semaines n'a pas été validée par des études scientifiques, il convient donc de maintenir 6 semaines de traitement chez l'enfant.

Dans le contexte de toxicité potentielle des IN sur l'ADN mitochondrial, l'adjonction de 3TC à l'AZT peut être discutée dans des situations à risque élevé de transmission. Dans tous les cas la mère doit être informée de la toxicité potentielle des antirétroviraux et du choix proposé par le pédiatre. Les données de tolé-

rance et de pharmacocinétique des autres molécules (en particulier des antiprotéases) chez le nouveau-né, ne sont pas suffisantes pour permettre leur prescription à titre préventif en dehors d'un protocole de recherche.

Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse

Actuellement, plus de 95 % des enfants nés de mères séropositives ne sont pas infectés. Les conséquences à long terme de cette exposition aux antiviraux durant la période embryonnaire et/ou fœtale ne sont pas connues. Les enfants exposés in utero aux antirétroviraux doivent être suivis attentivement cliniquement et biologiquement en particulier pour la recherche d'une pathologie mitochondriale. Tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé aux Centres de Pharmacovigilance.

Le Ministère chargé de la Santé a mis en place un registre de femmes ayant reçu un traitement antirétroviral pendant la grossesse (circulaire DH/DGS n° 42 du 27/10/95) coordonné par la Direction des Hôpitaux. La trace de délivrance des antirétroviraux doit être conservée dans les pharmacies hospitalières pour permettre d'examiner un éventuel effet retardé. Il est donc nécessaire que tout traitement antirétroviral chez une femme enceinte soit signalé à la pharmacie hospitalière, qu'il s'agisse d'une première prescription ou bien de la survenue d'une grossesse chez une femme antérieurement traitée.

CONTRACEPTION ET VIH

La maîtrise par la femme du choix de ne pas concevoir un enfant est d'une particulière importance dans le contexte d'une maladie à la fois chronique et transmissible. Le choix de la contraception doit être adapté à chaque femme, l'information et le dialogue étant comme pour tout traitement au long cours indispensable à l'adhésion. À l'objectif de contraception peut s'ajouter un objectif différent, la prévention de la transmission sexuelle du VIH.

Le préservatif masculin répond à la fois à ces deux objectifs, mais de façon inégale. Alors qu'il s'agit du moyen de choix pour la prévention des MST, il n'est pas le moyen de contraception le plus fiable. Néanmoins, son efficacité contraceptive en utilisation systé-

matique dans le cadre d'un couple stable paraît proche de celle des autres moyens disponibles, et il peut s'agir d'un choix raisonné.

Le préservatif féminin a été validé dans la prévention des MST, mais son efficacité contraceptive n'est pas évaluée.

La contraception orale est la méthode la plus efficace. Elle doit être utilisée en association avec la prévention mécanique, qui couvre l'objectif de prévention de la transmission sexuelle du VIH. Toutefois, l'association des IP et des INN pose des problèmes d'interactions médicamenteuses avec les œstrogènes et/ou les progestatifs (oraux, implantables ou injectables) avec un risque de diminution de l'efficacité de la contraception. Enfin, il convient de respecter les contre-indications des œstroprogestatifs, notamment métaboliques (hyperglycémie, hyperlipidémie) notamment s'il existe d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

L'utilisation du stérilet est une alternative envisageable chez les femmes infectées par le VIH, à condition de respecter les contre-indications classiques (troubles hémorragiques, antécédent de pathologie tubaire,...).

Toute méthode contraceptive féminine doit être associée à l'utilisation de préservatifs, qui assurent la prévention de la transmission sexuelle du VIH et des autres MST. Parmi les informations à donner à ces couples, il faut insister sur l'intérêt d'un traitement antirétroviral post-exposition en cas d'accident de préservatif.

La ligature tubaire n'est pas un moyen de contraception, mais une stérilisation volontaire, qui ne doit être envisagée qu'exceptionnellement et en dernier recours devant une demande de la femme motivée par une contre-indication définitive à la grossesse.

PROCRÉATION ET VIH

Les progrès thérapeutiques et l'amélioration de l'état de santé des personnes atteintes sont à l'origine du refus croissant d'une stérilité imposée qui est vécue comme une discrimination sociale et médicale pour les couples concernés par le VIH.

Dans ce contexte, informer le couple des différentes solutions possibles, de leur risque de transmission virale, évalué au cas par cas en fonction de la situation médicale et psychologique de chacun, est un devoir qui relève d'équipes compétentes.

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

Les couples séro-différents dont l'homme est séropositif

La procréation chez des couples séro-différents soulève une série de questions éthiques et juridiques qui ont été analysées dans le rapport commun du Conseil National du SIDA et du Comité Consultatif National d'Éthique. Ces deux instances ont conclu qu'il fallait privilégier la technique de procréation semblant la moins risquée c'est-à-dire, dans l'état actuel des connaissances, l'utilisation de sperme préparé et testé négatif pour le VIH. Elles ont souligné la nécessité que celle-ci soit pratiquée dans le cadre de protocoles de recherche multidisciplinaire. Leurs recommandations ont été rendues publiques le 10 février 1998.

L'insémination artificielle avec donneur (IAD) peut être proposée aux couples refusant toute prise de risque.

L'insémination artificielle intra-utérine, la fécondation in vitro, classique ou avec injection intracytoplasmique sont désormais possibles en utilisant des spermatozoïdes préparés et testés négatifs pour le VIH. Ces méthodes réduisent de façon très significative le risque de transmission du VIH à la femme.

La programmation de rapports non protégés au moment de l'ovulation a été envisagée en l'absence de toute proposition aux couples où le père souhaite être le père biologique de l'enfant à naître. Actuellement, la prise de risque que comportent des rapports non protégés, même rares, n'est plus à conseiller au regard des protocoles d'assistance médicale à la procréation.

Les couples séro-différents dont la femme est séropositive

Il n'existe pas de risque de contamination du conjoint si la fécondation est obtenue par insémination (en général réalisée à domicile par le couple après explications du gynécologue). Le problème est celui de la transmission du VIH à l'enfant

Des problèmes éthiques et techniques plus délicats sont posés par la situation des couples séro-différents où la femme séropositive présente une stérilité primaire ou secondaire.

Les couples où les deux partenaires sont séropositifs pour le VIH

Le problème de la transmission materno-fœtale est le même que précédemment. Des incertitudes persistent sur le risque de surinfection réciproque avec des souches résistantes aux antirétroviraux. Les couples doivent en être informés.

Points forts

Les progrès thérapeutiques ont renforcé le désir d'enfant des femmes infectées par le VIH. Sous traitement antirétroviral, le risque de transmission de la mère à l'enfant est d'environ 5 %. Des symptômes pouvant faire évoquer une toxicité mitochondriale ont été identifiés chez les enfants exposés pendant la grossesse aux antirétroviraux. Ainsi la prescription des antirétroviraux durant la grossesse apparaît particulièrement difficile.

La prise en charge de la femme enceinte infectée par le VIH nécessite une collaboration étroite entre le spécialiste du VIH, l'obstétricien, le pédiatre et la femme elle-même.

La plupart des cas de transmission surviennent en fin de grossesse et autour de la naissance.

Il est recommandé :

– *d'informer les femmes du bénéfice du traitement et du risque de toxicité pour l'enfant des antirétroviraux administrés pendant la grossesse,*

– *de débiter la prophylaxie antirétrovirale au troisième trimestre, de la poursuivre au moment de l'accouchement, puis chez le nouveau-né pendant 6 semaines.*

L'AZT est le traitement prophylactique de référence ; l'option d'une césarienne programmée à 38 semaines d'aménorrhée doit être envisagée dans la stratégie de prévention,

– *de débiter un traitement par multithérapie si l'état immunologique de la femme le nécessite,*

– *de poursuivre les traitements des femmes traitées par multithérapies avant ou en début de grossesse malgré les incertitudes actuelles.*

BIBLIOGRAPHIE

1. CONNOR E.M., SPERLING R.S., GELBER A. et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N. Engl. J. Med., 1994, 331 : 1173-1180.
2. MAYAUX M.J., DUSSAIX E., ISOPET J. et al. Maternal viral load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. J. Infect. Dis., 1997, 175 : 143-148.
3. European Mode of Delivery Collaboration : Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission : a randomised clinical trial. Lancet, 1999, 353 : 1035-1039.

4. International Perinatal HIV Group : The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. A Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *N. Engl. J. Med.*, 1999, *340* : 977-987.
5. MANDELBROT L., LE CHENADEC J., BERREBI A. et al. Perinatal HIV-1 transmission : Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA*, 1998, *280* : 55-60.
6. WADE N.A., BIRKHEAD G.S., WARREN B.L. et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.*, 1998, *339*, *20* : 1409-1414.
7. GERSCHENSON M., ERHART S.W., PAYK C.Y. et al. Transplacental exposure to AZT is genotoxic to fetal skeletal and cardiac muscle mitochondria. *Am. J. Hum. Gen.*, 1998, *63* : abstract 928.
8. HANSON I.C., ANTONELLI T.A., SPERLING R.S. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J. Acq. Imm. Def. Synd. Hum. Retrovirol.*, 1999, *20* : 463-467.
9. SCALFARO P., CHESAUX J.J., BUCHWALDER P.A. et al. Severe transient neonatal lactic acidosis during prophylactic zidovudine treatment. *Intensive Care Med.*, 1998, *24* : 247-250.
10. SPERLING R.S., SHAPIRO D.E., MCSHERRY G.D. et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS*, 1998, *12* : 1805-1813.
11. CULNANE M., FOWLER M.G., LEE S.S. et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA*, 1999, *281* : 151-157.
12. BLANCHE S., ROUZIOUX C., MANDELBROT L. et al. Zidovudine-lamivudine for prevention of mother-to-child transmission. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL January 31-February 4, 1999 (abstract 267).
13. BRINKMAN K., TER HOFSTEDE H., BURGER D.M. et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors : mitochondrial toxicity as a common pathway. *AIDS*, 1998, *12* : 1735-1744.
14. MAYAUX M.J., TEGLAS J.P., MANDELBROT L. et al. Acceptability and impact of zidovudine prevention on mother-to-child HIV-1 transmission in France. *J. Pediatr.*, 1997, *131* : 857-862.
15. ROUZIOUX C., COSTAGLIOLA D., BURGARD M. et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type I transmission by use of a Markov model. *Am. J. Epidemiol.*, 1995, *142* : 1330-1337.

13

Infection par le VIH chez l'enfant : diagnostic et stratégies d'utilisation des antirétroviraux

En 1999, le taux de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant est de moins de 5 %. La situation épidémiologique et les conditions de diagnostic de l'infection de l'enfant ont évolué puisque plus de 95 % des enfants ne sont pas infectés. De plus, des circonstances nouvelles de diagnostics d'infection à VIH sont apparues ces derniers temps : elles concernent souvent des enfants migrants, récemment arrivés en France et parfois dans une situation précaire.

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION PAR LE VIH

Techniques de diagnostic de l'infection du nouveau-né

La PCR-ADN-VIH-1 est la méthode de référence. Elle permet la détection de l'ADN proviral intégré dans les lymphocytes sanguins. En l'absence de techniques commerciales, la majorité des laboratoires utilisent des techniques optimisées aptes à détecter l'ensemble des génotypes du VIH-1 du groupe M et du groupe O. En effet, 45 % des enfants sont nés de mères africaines, le plus fréquemment infectées par des virus non B.

L'ARN-VIH plasmatique : les techniques de RT-PCR (Roche) et b-DNA (Chiron-Bayer) permettent la détection de virus non B. Par contre, la technique Nuclisens n'est pas recommandée pour les virus d'enfants d'origine africaine.

La culture virale est utilisée dans les laboratoires spécialisés. Ces deux dernières techniques peuvent donner lieu à des résultats négatifs, si l'enfant est sous traitement antirétroviral.

Les situations

Diagnostic chez un nouveau-né ayant reçu un traitement antirétroviral préventif

Un prélèvement sera effectué pendant la première semaine de vie, à un mois, 2 semaines après l'arrêt du traitement préventif et à 3 mois.

Dans 95 % de ces cas, il s'agit d'un diagnostic de non-infection qui sera posé sur l'absence de détection de virus (une ou plusieurs techniques) sur deux échantillons prélevés, environ 2 et 6 semaines après la fin du traitement antirétroviral.

Le diagnostic d'infection sera posé sur deux échantillons positifs différents. La meilleure période se situe après l'arrêt du traitement, période pendant laquelle la réplication virale peut être facilement détectée.

Diagnostic chez un nouveau-né n'ayant pas reçu de traitement préventif

En l'absence de traitement préventif de la TME, le risque d'infection de l'enfant est de l'ordre de 15 % à 20 %, un tiers des enfants sont infectés in utero en fin de grossesse alors que deux tiers le sont à la naissance. De façon schématique, les enfants infectés in utero ont des résultats positifs dès la naissance, alors que les enfants infectés intra partum ont des résultats négatifs à la naissance, puis positifs sur leurs prélèvements ultérieurs.

Le diagnostic d'infection est posé sur deux échantillons positifs différents alors que le diagnostic de non-infection est posé sur des résultats négatifs obtenus sur deux échantillons différents.

La procédure diagnostique de l'infection du nouveau-né comporte les étapes suivantes :

- un prélèvement pendant la première semaine de vie puis à un mois pour recherche du virus, en priorité par PCR-ADN-VIH, et par culture si la quantité de sang le permet. En cas de positivité, l'ARN-VIH plasmatique est quantifié,
- un dernier prélèvement sera fait au 3^e mois.

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

La présence d'anticorps d'origine maternelle décelable chez l'enfant jusqu'à l'âge de 15-18 mois empêche toute démarche dia-

gnostique sérologique jusqu'à cet âge. Au-delà de l'âge de 18 mois, le diagnostic se fait de la même façon que chez l'adulte en utilisant les techniques sérologiques (ELISA et Western-blot VIH). Les techniques de recherche directe du virus ne sont pas nécessaires et la sérologie est suffisante pour poser le diagnostic d'infection. L'étude de la sérologie VIH chez la mère est souhaitable même si elle n'est pas toujours réalisable chez ces enfants.

Indications de l'utilisation des tests génotypiques de résistance chez l'enfant infecté

La recherche de mutations de résistance dans les gènes de la reverse-transcriptase et de la protéase est recommandée pour tous les nouveau-nés infectés. Elle doit être réalisée sur un échantillon de plasma positif pour l'ARN-VIH, prélevé après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant.

Chez le nourrisson et le grand enfant, la prescription de ces tests sera effectuée en cas d'échec virologique selon les mêmes modalités que chez l'adulte.

STRATÉGIES D'UTILISATION DES ANTIRÉTROVIRAUX CHEZ L'ENFANT

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

Profil évolutif et marqueurs prédictifs

Avant la généralisation de la prévention de la transmission mère-enfant et des multithérapies, des études de cohortes ont montré que la maladie de l'enfant est d'évolution « bi-modale » ; 10 à 15 % des enfants infectés développent une forme évolutive précoce et sévère alors que les autres enfants ont un potentiel évolutif peu différent de celui de l'adulte, avec un risque cumula-

tif de SIDA de l'ordre de 3 % par an en l'absence de traitement [2]. Comme chez l'adulte, l'évaluation pronostique est basée sur la mesure du taux de lymphocytes CD4 circulants et de la charge virale. Chez l'enfant, le taux de lymphocytes CD4 est généralement exprimé en pourcentage du nombre total de lymphocytes, à cause des variations physiologiques du nombre de lymphocytes avec l'âge (hyperlymphocytose progressivement décroissante de 0 à 6 ans). Les seuils de déficits immunitaires exprimés en pourcentage sont ainsi les mêmes quel que soit l'âge de l'enfant alors qu'ils varient de façon importante lorsqu'ils sont exprimés en nombre absolu [3, 4] (tableau 13-1).

Tableau 13-1 Classifications pédiatriques 1994 (CDC, Centers for disease control)

A: Classification clinique (résumée)					
Catégorie N : <i>Asymptomatique.</i>					
Catégorie A : <i>Symptômes mineurs</i> : lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL ou bronchiques récidivantes.					
Catégorie B : <i>Symptômes modérés</i> (liste non limitative) : infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récidivant, néphropathie, cardiopathie, leiomyosarcome.					
Catégorie C : <i>Symptômes sévères</i> : infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie.					
La classification clinique (N,A,B,C) est croisée avec une classification biologique (I, II, III) (voir B).					
B : Évaluation du degré de déficit immunitaire, basé sur le taux de lymphocytes CD4 en fonction de l'âge (exprimé en nombre absolu et en pourcentage)					
			<12 mois*	1-5 ans	6-12 ans
I	Pas de déficit immunitaire	%	≥25 %	≥25 %	≥25 %
		NA **	≥1 500	≥1000	≥500
II	Déficit modéré	%	15-24 %	15-24 %	15-24 %
		NA **	750-1 499	500-999	200-499
III	Déficit sévère	%	<15 %	<15 %	<15 %
		NA **	<750	<500	<200

* Les normes sont probablement plus hautes pour l'enfant âgé de 0 à 6 mois. Le nombre normal de lymphocytes CD4 à la naissance est de l'ordre de 3 000/mm³. ** NA = nombre absolu, exprimé par mm³.

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

Chez l'enfant de plus de 2-3 ans, la morbidité infectieuse opportuniste est directement dépendante, comme chez l'adulte, du degré de lymphopénie CD4. La relation est moins nette chez le nourrisson, surtout avant 1 an, car des infections opportunistes peuvent être observées malgré un pourcentage de lymphocytes CD4 supérieur à 10-15 %.

Si la charge virale est un marqueur très prédictif de l'évolution de la maladie, indépendant et complémentaire du taux de lymphocytes CD4, sa valeur prédictive à moyen ou long terme sur l'incidence de la morbidité et de la mortalité n'atteint pas la précision et la cohérence des études menées chez l'adulte.

De rares études [5-7] et des expériences non encore publiées montrent les points suivants :

- Le pic de réplication virale après infection du nouveau-né atteint en quelques semaines des valeurs parfois très élevées ($>10^7$ copies d'ARN-VIH/ml de plasma) et la décroissance est nettement plus lente que chez l'adulte. Les enfants atteints d'une forme précoce et sévère ont en moyenne des charges virales plus élevées dans les premières semaines et mois de vie mais la grande dispersion des valeurs rend l'analyse individuelle difficile et seuls les résultats virologiques de la naissance (isolement du virus et quantification possible avant J7) sont réellement prédictifs d'une telle évolution [8]. A l'inverse, des valeurs élevées dans les deux premières années de vie ne sont pas nécessairement synonymes d'évolution rapidement défavorable.
- Les valeurs de charge virale, globalement plus élevées que chez l'adulte, en particulier chez le nourrisson et le petit enfant, contrastent pourtant avec une morbidité et une mortalité proches de celles de l'adulte (même en incluant les enfants atteints d'une forme précoce et sévère avec encéphalopathie). L'ensemble de ces points peut rendre compte de la difficulté d'interprétation de la charge virale qui doit tenir compte de l'âge de l'enfant.
- Cependant l'ensemble des données évolutives cliniques et biologiques dont nous disposons sont assez anciennes et sont issues d'analyses de cohortes avant généralisation de la prévention de la transmission mère-enfant et des multithérapies chez l'enfant. On manque actuellement de données sur le profil évolutif de l'infection par le VIH chez l'enfant traité. La possibilité d'infection des nourrissons nés de mères sous multithérapies, par des virus résistants pourrait être inquiétante. Ceci justifie la réalisation d'un test génotypique de résistance chez tous les nouveau-nés infectés.

Traitements antirétroviraux et premiers résultats des trithérapies chez l'enfant (tableau 13-2)

Tous les analogues nucléosidiques sont désormais disponibles sous forme buvable, plus ou moins adaptée à l'enfant. Parmi les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, seule la névirapine est actuellement disponible sous forme buvable. L'éfavirenz qui peut être aussi utilisé est seulement disponible en gélules. Les IP sont encore mal adaptés à l'usage pédiatrique même quand une forme buvable ou en poudre est disponible (ritonavir, nelfinavir, amprénavir). En outre, les données de pharmacocinétique et de tolérance à long terme restent encore fragmentaires, voire inexistantes chez le nouveau-né. Par ailleurs, la disponibilité administrative (*voir* tableau 13-2) des molécules pour l'enfant devient un problème lorsqu'une procédure d'ATU « mixte » adulte-enfant est transformée en AMM, si celle-ci n'inclut pas d'emblée l'enfant. La mise en place précoce d'études de tolérance et de pharmacocinétique pédiatrique en même temps que des efforts sur la mise au point de formes galéniques adaptées sont impératifs.

Les premières données de multithérapies avec IP chez l'enfant en Europe et aux USA [9] montrent un fort taux « d'échec virologique ». Globalement, à 6 mois un enfant sur deux présente une charge virale inférieure à 10 000 copies/ml et un enfant sur trois une charge virale indétectable. Les causes de cet échec relatif peuvent être multiples : difficulté de prise du traitement, moindre bio-disponibilité des IP, cinétique de réplication virale différente. Même si les problèmes d'observance sont à l'évidence majeurs et nécessitent une grande attention et la mise en place d'aide et d'évaluation spécifiques, les autres hypothèses méritent d'être rapidement explorées. Les conséquences de la persistance de la réplication virale sous IP restent à évaluer. Des résultats clinico-immuno-virologiques dissociés avec une amélioration clinique et immunitaire malgré la persistance d'une charge virale non modifiée (ou abaissée de façon transitoire) sont parfois observés chez l'enfant comme chez l'adulte, mais doivent être mis en perspective avec le risque d'acquisition de mutants résistants, problème potentiel majeur dans cette situation.

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

De nombreux arguments plaident en faveur de l'intérêt du dosage plasmatique des antirétroviraux chez l'enfant. Il existe des variations très importantes des concentrations plasmatiques de ces médicaments d'un enfant à l'autre. Une relation concentration-efficacité est suggérée pour plusieurs antirétroviraux de la famille des analogues nucléosidiques ou des IP. Cinq situations peuvent être envisagées pour pratiquer un dosage plasmatique : suivi du traitement initial (adaptation posologique), analyse d'un échec de traitement, étude des d'interactions médicamenteuses, doute sur l'observance, certains effets indésirables. Les techniques doivent être adaptées à l'enfant (limitation du nombre de prélèvements sanguins et de la quantité de sang nécessaire à l'analyse : micro-méthodes).

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

Indication du traitement antirétroviral chez le petit et le grand enfant (>12 mois)

Enfants non traités au préalable

Enfants symptomatiques de la catégorie B ou C

Un consensus s'établit pour proposer une multithérapie avec IP pour les enfants présentant ou ayant présenté des symptômes du groupe B ou C de la classification CDC (*voir* tableau 13-1 A, classification du CDC 1994 en pédiatrie). Des données récentes issues d'études menées chez l'adulte suggèrent une efficacité comparable de certaines multithérapie sans IP (en particulier l'association de 2 analogues nucléosidiques et d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse). Ainsi certaines équipes préconisent l'utilisation de ce type de multithérapie en première ligne de traitement.

Contrairement aux recommandations américaines, le groupe A – qui concerne pratiquement tous les enfants infectés – n'est pas actuellement retenu dans les indications de traitement en l'absence d'anomalies immuno-virologiques significatives.

Tableau 13-2 Antirétroviraux en pédiatrie en 1999

Nom	Classe	Dose usuelle	Adaptation des doses pour le nouveau-né	Formulation disponible pour l'enfant	AMM ou ATU
AZT Zidovudine Rétrovir®	IN	90 à 180 mg/m ² × 3 à 4 soit environ 5 mg/kg × 4 à 3 ou 2 prises/jour	2 mg/kg × 4	gel à 100 mg cp à 300 mg FB 1 ml = 10 mg	AMM pédiatrique
ddl Didanosine Videx®	IN	90 à 150 mg/m ² × 2 soit environ 5 mg/kg × 2 à jeun (1)	50 mg/m ² × 2	cp à 25, 50, 100 et 150 mg. Pour optimiser l'anti-acide inclus : préférer pour la même dose en 2 cp plutôt qu'1 seul (ex : 2 × 25 plutôt qu'1 × 50) FB 1 ml = 10 mg	AMM pédiatrique
ddC Zalcitabine Hivid®	IN	0,01 mg/kg × 3/j	Non précisé	cp à 0,375 et 0,750 mg FB 1 ml = 0,1 mg	AMM adulte
3TC Lamivudine Epiriv®	IN	4 mg/kg × 2/jour	2 mg/kg × 2	cp à 150 mg FB 1 ml = 10 mg	AMM pédiatrique
d4T Stavudine Zerit®	IN	1 mg/kg × 2/jour	Non précisé	gél à 15, 20, 30 et 40 mg FB 1 ml = 1 mg	AMM pédiatrique
Abacavir Ziagen®	IN	8 mg/kg × 2/jour	Non précisé	cp 300 mg FB 1 ml = 10 mg 1 ml = 20 mg	ATU
Ritonavir Norvir®	IP	350 à 400 mg/m ² × 2/jour	Non précisé	gél à 100 mg FB 1 ml = 80 mg	AMM adulte

Tableau 13-2 (suite)

Nom	Classe	Dose usuelle	Adaptation des doses pour le nouveau-né	Formulation disponible pour l'enfant	AMM ou ATU
Indinavir Crixivan®	IP	500 mg/m ² × 3/jour à jeun	Non précisé	gél à 400 mg gél à 200 mg	AMM adulte
Saquinavir Invirase® Fortovase®	IP	Non précisé	Non précisé	gél à 200 mg gél à 200 mg	AMM adulte ATU
Nelfinavir Viracept®	IP	25 à 30 mg/kg × 3/jour	10 mg/kg × 3/j	cp à 250 mg FB poudre 1CM = 50 mg	AMM pédiatrique
Amprénavir Agenerase®	IP	15 mg/kg × 3/jour ou 20 mg/kg × 2/jour	Non précisé	gel 50, 150 mg FB 1 ml = 15 mg	ATU
Névirapine Viramune®	INN	Enfant <8 ans : 4 mg/kg × 1/j pendant 15 jours puis 7 mg/kg × 2/jour Enfant >8 ans : 4 mg/kg × 1/j pendant 15 jours puis 4 mg/kg × 2/j	idem	cp 200 mg FB 1 ml = 10 mg	ATU cohorte
Efavirenz Sustiva®	INN	13-15 kg, 200 mg × 1/j 15-20 kg, 250 mg × 1/j 20-25 kg, 300 mg × 1/j 25-32,5 kg, 350 mg × 1/j 32,5-40 kg, 400 mg × 1/j ≥40 kg, 600 mg × 1/j	Non précisé	gel 50, 100, 200 mg	ATU

IN : Inhibiteur nucléosique ; IP : inhibiteur de protéase ; NN : Inhibiteur non nucléosique de la reverse transcriptase ; FB : formule buvable ; cp : comprimé ; gél : gélule ; CM : cuillère-mesure ; (1) dose unique en cours d'étude.

Enfants asymptomatiques de la catégorie N ou présentant des symptômes mineurs de la catégorie A

Comme chez l'adulte, l'abstention thérapeutique est généralement proposée chez un enfant asymptomatique si la charge virale est inférieure à 30 000 copies d'ARN/ml de plasma et la proportion de lymphocytes CD4 supérieure à 25 %. Dans tous les autres cas, une trithérapie avec IP ou sans IP (voir plus haut) est indiquée.

En l'état actuel des molécules disponibles, certains experts estiment toutefois qu'une abstention peut être justifiée, sous réserve d'une proportion de lymphocytes CD4 supérieure à 20 %, jusqu'à des valeurs plus élevées de charge virale (50 000 voire 100 000 copies/ml de plasma) en particulier chez le petit enfant de 1 à 3 ans où les niveaux de charge virale élevés sont d'interprétation plus délicate que chez l'adulte. Cette attitude peut être particulièrement justifiée dans certaines situations où il existe des craintes sur l'acceptation d'une multithérapie par l'enfant et son entourage. La place respective dans ce cas particulier d'une abstention thérapeutique provisoire ou d'une multithérapie incluant des inhibiteurs non nucléosidiques mais sans inhibiteur de protéase n'est pas établie. Comme chez l'adulte, il n'est pas recommandé de débiter par une bithérapie d'IN. Dans tous les cas, une surveillance accrue des paramètres cliniques et biologiques sera instituée ainsi qu'une réflexion sur les aides spécifiques éventuelles à mettre en place pour favoriser l'acceptation d'un tel traitement.

Enfants déjà traités par bithérapie nucléosidique

Si la charge virale est basse (<5 000 copies d'ARN/ml de plasma) ou indétectable sous bithérapie, le traitement peut être maintenu. Les indications du passage à la trithérapie sont les mêmes que pour les enfants non préalablement traités ; les mêmes restrictions s'appliquent pour les enfants et les familles réticentes aux difficultés potentielles d'une multithérapie. Dans tous les cas, le passage de bi- en trithérapie impose le recours à des molécules auxquelles le virus n'a pas encore été exposé et non la simple adjonction d'une antiprotéase.

Critère de changement de traitement pour les enfants en échec virologique

Ils devraient logiquement être identiques à ceux définis chez l'adulte. La moins bonne réponse virologique souvent observée chez l'enfant complique toutefois le problème, surtout lorsque cet échec virologique s'accompagne d'une amélioration clinique objec-

tive et/ou d'une amélioration significative du pourcentage de lymphocytes CD4. Aucune recommandation générale ne peut être encore faite et une analyse au cas par cas est nécessaire mais il n'y a en principe aucune raison que le risque d'émergence de mutant résistant soit moindre chez l'enfant que chez l'adulte. En cas d'échec, un test génotypique de résistance sera effectué afin d'adapter au mieux le nouveau traitement.

Nouveau-né, nourrisson

L'infection du nouveau-né et du nourrisson de mère séropositive est une situation qui peut s'apparenter à la primo-infection de l'adulte du fait de la proximité de la contamination avec un pic prolongé de charge virale pendant plusieurs mois. Il existe alors dans ce contexte un intérêt potentiel à initier un traitement précocement afin de limiter la dissémination du virus à l'organisme. Cette situation est devenue rare depuis la mise en place des traitements préventifs mais justifie une attention particulière. Par ailleurs, les enfants infectés auront été le plus souvent exposés aux antirétroviraux de la mère in utero. Il existe donc un risque de transmission de virus résistants. Le traitement de la mère pendant la grossesse devra donc être pris en compte lors de l'initiation de la thérapeutique de l'enfant, et un test génotypique de résistance sera systématiquement réalisé pour l'adaptation individuelle du traitement sans toutefois le retarder. Par ailleurs, à cet âge de la vie, les difficultés thérapeutiques sont maximales compte tenu du manque d'information sur la pharmacocinétique et la tolérance à court et long terme des molécules antirétrovirales et notamment des IP.

Nouveau-né et nourrisson à haut risque de forme précoce et sévère

Cette forme est suspectée quand le virus peut être isolé par culture ou PCR-ADN avec quantification de l'ARN plasmatique dès la naissance, quand la proportion de lymphocytes CD4 est inférieure à 30 % avant le 7^e jour de vie, quand il existe des symptômes cliniques à la naissance tels qu'une hépato-splénomégalie ou une polyadénopathie. Un consensus existe alors pour un traitement d'emblée par multithérapie incluant une antiprotéase. Une telle situation, compte tenu du risque à court terme justifie si besoin une « médicalisation » lourde de l'enfant avec mise en place d'une sonde gastrique pour l'administration optimale du traitement et/ou l'assistance de l'entourage par un système de type « hospitalisation à domicile ». Il est fortement recommandé de

confier la mise en place et le suivi d'un tel traitement à un centre spécialisé.

Nouveau-né et nourrisson sans facteur de risque reconnu de forme précoce et sévère

Le traitement précoce par multithérapie avec IP ne doit être initié que dans le cadre d'un protocole de recherche et/ou dans un centre spécialisé, compte tenu des incertitudes sur la toxicité et le bénéfice à long terme d'un tel traitement.

L'ouverture prochaine d'un protocole européen (PENTA 7-ANRS087) de multithérapie associant D4T, DDI, nelfinavir avant l'âge de 3 mois a pour objectif d'évaluer le traitement précoce en terme de tolérance et d'efficacité.

EXPOSITION ACCIDENTELLE AU VIH CHEZ L'ENFANT

Circonstances

Blessures avec aiguille souillée

Le risque potentiel de contamination de l'enfant après blessure avec une aiguille usagée est faible, puisqu'à ce jour aucun enfant n'a été déclaré infecté de cette façon ; il n'est sans doute pas nul puisque l'on connaît le risque réel d'infection du personnel soignant par cette voie et l'intérêt d'un traitement préventif par anti-rétroviraux. Comme chez l'adulte, il faut évaluer le risque en tenant compte du type de blessure (simple manipulation, égratignure, piqûre franche) et du contenu de la seringue (absence de sang, sang séché, sang non coagulé). Une sérologie peut être effectuée sur la seringue (par rinçage de la seringue) si elle est disponible, mais elle n'est pas indispensable à l'indication thérapeutique. La difficulté de la décision de traitement provient aussi du fait que le patient source est le plus souvent inconnu. La prescription d'anti-rétroviraux semble raisonnable si il y a effraction cutanée. Elle est inutile en cas de simple manipulation, ce qui n'est pas toujours facile à affirmer en particulier chez le petit enfant.

Sérvices sexuels

Le risque de contamination sexuelle après viol existe et a déjà été rapporté [10]. Il impose la prescription d'antirétroviraux surtout

s'il y a présence de sperme et/ou traumatisme local. Cette prescription devra s'accompagner d'une prise en charge psychosociale adaptée.

Autres types d'exposition

Des situations d'exposition assez diverses ont été rapportées (par exemple manipulation ou mise à la bouche de préservatif souillé) ; elles sont impossibles à résumer et chaque situation nécessite une évaluation individuelle.

Autres risques infectieux

Les risques de transmission des hépatites B et C sont aussi impérativement à prendre en compte sans oublier la vérification de la vaccination antitétanique.

Traitement préventif et suivi

La prescription d'AZT, en monothérapie de quelques semaines (4 à 6 semaines en général) a montré son efficacité dans les accidents professionnels de l'adulte. Il est probable, mais non encore prouvé, que les combinaisons de bi- ou trithérapie ont une meilleure efficacité. La logique dans le cadre d'un risque de contamination est de proposer un traitement maximal (trithérapie comportant un inhibiteur de protéase). Cependant une bithérapie d'analogues nucléosidiques peut être discutée chez l'enfant pour tenir compte de la réelle difficulté d'administration des molécules actuellement disponibles pour usage pédiatrique et pour obtenir une mise réelle au traitement pendant une période de 1 mois. Le choix des molécules et les doses sont résumés dans le tableau 13-2, mais peuvent varier si le sujet source est ou n'a pas été traité par antirétroviraux. En l'absence de connaissance du sujet source le choix comporte le plus souvent 2 IN + 1 IP, parfois 3 IN. Le délai de mise en place de ce traitement doit être le plus court possible, dans les 48 heures qui suivent l'exposition.

Disponibilité des produits, prescriptions, suivi

La prescription doit pouvoir être faite aux urgences pédiatriques à toute heure du jour et de la nuit après avis d'un médecin référent ; une trousse de traitement doit donc être disponible aux urgences. Le relais doit impérativement être pris par un service hospitalier spécialisé pour réévaluation du risque en dehors de

l'urgence, maintien ou arrêt éventuel du traitement, et mise en place du suivi sérologique. Si le traitement est maintenu, il le sera durant 4 semaines par analogie aux schémas proposés chez l'adulte. Le suivi sérologique habituel concerne aussi l'hépatite B et l'hépatite C selon les modalités définies chez l'adulte (*voir chapitre 16, Accidents d'exposition au risque de transmission du VIH*). Il est interrompu à 3 mois si l'enfant n'a pas reçu de prophylaxie et à 6 mois (5 mois après la fin du traitement) si l'enfant a été traité. Une recherche d'ARN-VIH plasmatique ou antigénémie p24 doit être effectuée à 1 mois en l'absence de traitement ou 3 à 6 semaines après la fin du traitement. Le suivi est identique à celui de l'adulte (*voir chapitre 16, Accidents d'exposition au risque de transmission du VIH*). La fiche de suivi, identique à celle utilisée pour le personnel soignant, doit être remplie.

Points forts

Le traitement initial chez l'enfant suit les principes recommandés chez l'adulte. En pédiatrie, il convient d'être particulièrement attentif :

- aux risques importants d'échec probablement liés aux formes galéniques mal adaptées et à des données de pharmacocinétique limitées,
- aux difficultés d'interprétation des niveaux de charge virale souvent élevés dans les premiers mois et années de la vie.

Il est recommandé :

- de parfois temporiser l'initiation d'un traitement afin de se mettre dans les meilleures conditions d'observance,
- de prescrire un traitement précoce dans les formes sévères de l'infection par le VIH,
- de tenir compte dans le choix du traitement du nourrisson des antirétroviraux auxquels il aura été exposé in utero et des éventuelles mutations de résistance du virus transmis par la mère.

BIBLIOGRAPHIE

1. BURGARD M., ROUZIOUX C. Diagnostic de l'infection par le VIH chez l'enfant. *In* : L'infection par le VIH de la mère et de l'enfant. Flammarion Médecine Sciences, Paris 1998.

2. BLANCHE S., NEWELL M.L., MAYAUX M.J. et al. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. *J. AIDS*, 1997, 14 : 442-450.
3. European Collaborative Study. Age related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to HIV-1 infected women. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1992, 11 : 1018-1026.
4. Centers for Disease Control and prevention : 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 1994 : 43 *RR-12* : 1-10.
5. MOFENSON L., KORELITZ J., MEYER W.A. et al. The relationship between serum HIV-1 RNA level, CD4 lymphocyte percent and long term mortality risks in HIV-1 infected children. *J. Inf. Dis.*, 1997, 175 : 1029-1038.
6. SHEARER W.T., QUINN T.C., LARUSSA P. et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336 : 1337-1342.
7. PALUMBO P.E., RASKINO C., FISCUS S. et al. Disease progression in HIV-infected infants and children: predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4 lymphocyte count. *JAMA*, 1998, 279 : 756-761.
8. MAYAUX M.J., BURGARD M., TEGLAS J.P. et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. *JAMA*, 1996, 275 : 606-610.
9. US Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric infection. March 1999.
10. GELLERT G.A., DURFEE M.J., BERKOWITZ C.D. et al. Situational and sociodemographic characteristics of children infected with human immunodeficiency virus from pediatric sexual abuse. *Pediatrics*, 1993, 91 : 39-44.

14

Virus des hépatites et VIH

Les infections à VHC ou VHB sont insuffisamment prises en charge chez les patients co-infectés.

La gestion thérapeutique de ces deux infections virales chroniques est devenue un véritable enjeu compte tenu de la fréquence des co-infections et de la complexité des associations thérapeutiques.

CO-INFECTION VIH-VHC

La prévalence des anticorps anti-VHC dans la population infectée par le VIH varie entre 8 et 30 % selon les séries et dépend du groupe de transmission (52 à 90 % chez les usagers de drogues injectables et 4-8 % chez les homo- ou bisexuels) [1]. Compte tenu de l'augmentation de la durée de vie induite par les stratégies antirétrovirales et de l'amélioration des traitements du VHC [2, 3], tout patient co-infecté par le VIH et le VHC doit bénéficier d'une prise en charge diagnostique, et d'une discussion multidisciplinaire sur le bénéfice d'un traitement de l'infection par le VHC. Cette prise en charge gagne à être assurée en collaboration avec un hépatologue.

D'autres raisons justifient une prise en charge attentive : l'histoire naturelle de l'infection par le VHC est aggravée en cas d'infection par le VIH : il existe un pourcentage plus élevé de cirrhose, avec un délai d'apparition plus court et une accélération de la vitesse de progression de la fibrose par rapport à des sujets infectés par le VHC seul et appariés selon les facteurs de risque [4-6]. Les patients co-infectés ont une consommation d'alcool en moyenne plus élevée que les patients non co-infectés ce qui est un des facteurs expliquant la progression plus rapide de la fibrose. Un nombre de CD4

inférieur à 200/mm³ est également un facteur indépendant associé à une progression plus rapide de la maladie. Dans les populations de sujets co-infectés recevant un traitement anti-VIH, le virus VHC est actuellement responsable de près d'un quart des décès [7, 8].

Contrairement à ce qui est observé pour le VIH, une charge virale VHC élevée (ARN-VHC quantitatif) n'est pas associée à une progression plus rapide de la maladie VHC.

Les relations entre la charge virale VIH, le nombre de CD4 et la charge virale VHC ne sont pas claires [9]. Les publications actuelles sont souvent rétrospectives, les techniques virologiques utilisées peu sensibles et le nombre de sujets inclus est faible. Avant tout traitement il n'existe pas de corrélation entre la charge virale VHC et la charge virale VIH. Une augmentation de la charge virale VHC a été observée après séroconversion VIH et après diminution importante des CD4.

Récemment, *le traitement standard de l'hépatite C* est devenu l'association ribavirine et interféron α . Chez le sujet non infecté par le VIH, cette association permet d'obtenir une disparition durable de l'ARN du VHC dans le sérum chez 40 % des sujets [2]. Chez le sujet VIH-VHC des études sont en cours pour apprécier l'efficacité et la tolérance de cette association. Les effets indésirables doivent être particulièrement recherchés compte tenu des interactions médicamenteuses possibles entre les deux types de traitements. Les effets indésirables les plus fréquents pour l'interféron α sont le syndrome pseudo-grippal et la fatigue. Les plus redoutés sont la dépression et les dysthyroïdies. Chez les patients infectés par le VIH, la fréquence de survenue et l'importance des thrombopénies et plus encore des lymphopénies doivent être soulignées. La ribavirine est térato-gène. La mise en route d'une grossesse est formellement contre-indiquée durant le traitement et les six mois qui suivent. L'effet indésirable le plus fréquent est une anémie hémolytique survenant dans les deux premiers mois du traitement avec une diminution de l'hémoglobine en moyenne de 3 g par l. Des lymphopénies ont été décrites. Les études préliminaires sur un faible nombre de sujets recevant à la fois la combinaison ribavirine-interféron et des multithérapies antirétrovirales n'ont pas observé des effets indésirables en plus grand nombre.

La ribavirine interagit *in vitro* avec les mécanismes de phosphorylation des IN (d4T et AZT en particulier) mais un éventuel retentissement *in vivo* reste à évaluer.

Les traitements anti-rétroviraux actuellement disponibles n'ont pas d'action antivirale directe sur le VHC. Après restauration immunitaire induite par les multithérapies anti-VIH, des augmentations de transaminases ont été observées (moins de 5 %), sans modification significative de la charge virale VHC [10-12]. L'impact de

cette restauration immunitaire sur l'évolution de la fibrose est inconnu.

Chez les patients co-infectés par le VIH-VHC, la surveillance du traitement anti-VIH doit intégrer le risque de toxicité propre des anti-rétroviraux et d'autres molécules prescrites dans l'infection par le VIH et la possibilité d'évolution péjorative de la maladie VHC en cas de restauration immunitaire. La surveillance des transaminases doit être régulière. Certains traitements antirétroviraux (D4T, DDI, abacavir, névirapine, IP) entraînent souvent une élévation des transaminases. En cas d'élévation importante des transaminases, l'indication de la PBH doit être discutée, dont les résultats seront comparés à ceux de la PBH réalisée avant l'initiation du traitement anti-rétroviral. Chacun des facteurs suivants doit être analysé : la consommation d'alcool, la poursuite de la toxicomanie, les produits de substitution, une toxicité directe des antirétroviraux, la co-infection par VHB ou VHB-delta, une infection opportuniste à localisation hépatique, une cholangite sclérosante.

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

Toute personne infectée par le VIH doit bénéficier d'une recherche d'anticorps anti-VHC.

En particulier il faut vérifier chez tous les sujets suivis depuis longtemps pour le VIH que la recherche d'anticorps a été faite. Il faut refaire la recherche des anticorps si elle avait été négative par des tests ELISA de première génération. La positivité du test de dépistage de ces anticorps (ELISA) nécessite la pratique d'un test PCR-ARN-VHC qualitatif.

Compte tenu de l'existence de faux négatifs dans le dépistage des anticorps anti-VHC chez les co-infectés VHC/VIH, une PCR-ARN-VHC qualitative doit être effectuée devant toute élévation inexpliquée des transaminases ou en cas de facteur de risque élevé (usage de drogues intraveineuses, hémophilie, transfusion avant 1991).

Il n'existe pas de corrélation entre paramètres biologiques (transaminases), virologiques (quantification virale, génotype), et les lésions histologiques du foie. Il est donc nécessaire devant tout patient anti-VHC+/ARN VHC+ de discuter systématiquement l'indication de la ponction biopsie hépatique (PBH) dès lors qu'une prise en charge thérapeutique de l'infection par le VHC est envisageable.

Indications et surveillance des traitements anti-VHC

L'arrêt de la consommation d'alcool chez tout patient infecté par le VHC est un élément essentiel de la prise en charge thérapeutique.

La désintoxication alcoolique gagne à être effectuée en collaboration avec un médecin spécialiste et/ou une association spécialisée.

La mise sous traitement anti-VHC ne peut être envisagée qu'après la pratique d'une PBH chez tout sujet ARN-VHC+. La décision thérapeutique doit intégrer : les données propres à la maladie hépatique (évaluation du stade de fibrose et du grade d'activité par le score METAVIR sur la PBH, génotype(s), mesure quantitative de l'ARN du VHC, consommation d'alcool, durée supposée de l'infection VHC, âge à la contamination) et celles en rapport avec l'infection à VIH (statut immunitaire et virologique, traitement antirétroviral, traitement de substitution...).

Tableau 14-1 Indications de la biopsie du foie

- Pour guider la décision du traitement anti-VHC.
- En cas d'exposition à d'autres facteurs de maladie du foie que le VHC comme une consommation excessive d'alcool.
- Pour déterminer la toxicité éventuelle d'un médicament dans l'apparition d'anomalies du bilan hépatique.

Quand la cirrhose est cliniquement évidente la biopsie du foie n'est pas nécessaire.

Les résultats de la PBH sont essentiels pour poser l'indication d'un traitement.

– Chez les sujets sans fibrose (stade F0) ou stade F1 après plus de 20 ans d'évolution et sans manifestations extra-hépatiques, le traitement du VHC n'est pas recommandé.

– Il existe habituellement une indication de traitement à partir du stade de fibrose septale (F2) et chez les sujets avec fibrose portale (F1) associée à une activité élevée (A2 ou A3).

– La cirrhose non décompensée est une indication de traitement reconnue.

Tableau 14-2 Classification METAVIR

Stade de fibrose		Grade d'activité (nécrose)	
F0	Pas de fibrose	A0	Pas d'activité
F1	Fibrose portale	A1	Activité minimale
F2	Quelques septa	A2	Activité modérée
F3	Nombreux septa	A3	Activité sévère
F4	Cirrhose		

L'indication du traitement anti-VHC doit également tenir compte du statut immuno-virologique du patient VIH+ et de l'existence ou non d'un traitement antirétroviral.

Plusieurs situations sont rencontrées :

- Le patient n'est pas traité pour le VIH et il n'y a pas d'indication à débiter un traitement anti-VIH. Cette situation est peu fréquente. Il faut alors débiter un traitement de l'infection à VHC par l'association ribavirine + interféron α quand il existe une indication sur les données de la PBH.
- Le patient n'est pas traité pour le VIH et il existe une indication à débiter un traitement anti-VIH. Celui-ci est débiter et il ne faut pas débiter en même temps un traitement anti-VHC. Il est préférable d'attendre au moins 6 mois et une efficacité immuno-virologique pour envisager un traitement anti-VHC.
- Le patient est déjà traité pour le VIH. Le traitement pour le VHC peut être débiter lorsqu'une bonne réponse immuno-virologique a été obtenue.

Cette position doit être nuancée chez un patient avec une fibrose extensive d'installation rapide et donc menace à court terme de cirrhose. Dans ces rares cas, le traitement anti-VHC doit être débiter associé à un arrêt total de l'alcool même si le traitement anti-VIH n'a qu'une efficacité partielle.

Tableau 14-3 Modalités de traitement de l'infection par le VHC

Le traitement combinant interféron α et ribavirine est le nouveau standard. Les posologies d'interféron alpha recombinant sont de 3 millions trois fois par semaine sous-cutané pour un minimum de 24 semaines. Pour la ribavirine la posologie est de 1 000 mg à 1 200 mg par jour (gélules à 100 mg, 5 gélules matin et soir si moins de 75 kg, 6 gélules matin et soir si 75 kg et plus). En cas de mauvaise tolérance à la ribavirine (anémie le plus souvent) on peut diminuer les doses à 800 mg jour qui sont encore efficaces.

La réponse virologique (VHC) à la combinaison ribavirine-interféron doit être évaluée après 6 mois de traitement par une PCR qualitative (l'évaluation à 3 mois est trop précoce car 10 % des sujets PCR positifs à 3 mois peuvent obtenir une réponse prolongée par un traitement plus long). Par contre si la PCR est toujours positive à 6 mois les essais randomisés ont montré chez le sujet immuno-compétent que la poursuite du traitement pendant 6 mois supplémentaires ne permettait pas d'obtenir plus de réponse virale prolongée. Le traitement peut donc être arrêté. Si la PCR est négative

le traitement doit être continué 6 mois de plus si le sujet présente au moins deux facteurs de rechute précoce : génotype 1, charge VHC initiale supérieure 2 à 3,5 millions (selon la technique), fibrose extensive (F2, F3, F4).

Chez un patient avec évolution très rapide de la fibrose (F2 ou F3 de METAVIR) et non-répondeur parfait après 6 mois de traitement par ribavirine et interféron, un traitement par l'interféron à visée anti-fibrosante n'est pas une indication reconnue mais pourrait permettre de freiner l'évolutivité [13].

Les essais en cours et les cohortes devront préciser l'efficacité et la tolérance de la combinaison ribavirine + interféron chez les sujets co-infectés tant sur la réponse virologique que sur l'évolution de la fibrose, sur la morbidité et la mortalité.

L'intérêt des formes d'interféron retard (PEG Interféron) et des traitements avec doses initiales élevées doit être évalué. La tolérance de ces produits chez le patient VIH doit être spécifiquement évaluée. Le développement de nombreux médicaments et les essais d'associations médicamenteuses sont une nécessité.

Hépatite A et infection par le VHC

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

L'efficacité de cette vaccination chez les patients infectés par le VIH n'est pas connue. Il paraît logique de la réaliser lorsqu'une restauration immunitaire a été obtenue, sous traitement antirétroviral efficace.

Risque de transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite C

Il est augmenté en cas de co-infection VIH/VHC. Plus la charge virale VHC est élevée, plus grand est le risque de transmission du VHC de la mère à l'enfant qui est estimé, chez les patientes co-infectées, entre 5 et 15 %.

CO-INFECTION VIH-VHB

La prévalence de l'antigène HBs est d'environ 10 % dans la population infectée par le VIH avec 70 % d'anticorps anti-VHB [14].

Chez les sujets immunodéprimés, il peut exister des faux négatifs de l'antigène HBs [15] justifiant la recherche d'une infection à VHB par techniques moléculaires (ADN du VHB) en cas d'élévation inexplicquée des transaminases.

Comme pour le virus de l'hépatite C, une co-infection VIH et virus de l'hépatite B semble accélérer la vitesse de progression vers la cirrhose par rapport à des sujets infectés par le virus B seul [16] et cela en dépit d'une moindre activité histologique. Une réactivation de la maladie VHB peut survenir même chez des sujets ayant des anticorps anti-HBs et anti-HBc.

La prévention des hépatites B repose avant tout sur la vaccination. Cette vaccination est d'autant plus efficace qu'elle est pratiquée avant toute maladie du foie et avant toute immunodépression. Tout sujet sans anticorps anti-HBs doit être vacciné. L'efficacité de la vaccination chez les sujets VIH en fonction de l'importance du déficit immunitaire n'est pas connue.

L'indication du traitement dépend essentiellement de l'évolutivité histologique (stade de la fibrose), et des manifestations extra-hépatiques. Le bilan nécessite la connaissance du statut répliatif (ADN du VHB) et de l'existence d'une souche sauvage (Hbe/Ag positif) ou mutante (Anti-HBe positif) et du stade de l'atteinte histologique à la biopsie du foie (grille METAVIR). Chez les sujets sans fibrose (stade F0) ou stade F1 après plus de 30 ans d'évolution et sans manifestations extra-hépatiques, le traitement du VHB n'est pas recommandé. Cependant contrairement au VHC des aggravations rapides de la maladie peuvent survenir.

Pour les sujets infectés par le VHB seul, le traitement repose sur l'interféron ou sur la lamivudine. Les posologies habituelles de l'interféron sont de 5 à 10 millions d'unités 3 fois par semaine en sous-cutané pendant 4 à 6 mois. L'efficacité de l'interféron chez les sujets co-infectés VIH-VHB est similaire à celle observée chez les sujets infectés par le VHB seul [17, 18]. Les doses efficaces de lamivudine sont de 100 mg par jour chez les sujets non infectés par le VIH. Les études chez les sujets co-infectés VIH et VHB ont montré une efficacité rapide (à 300 mg par jour) avec 90 % de disparition de l'ADN du VHB 2 mois après le début du traitement mais une incidence élevée de mutations avec 80 % de ré-ascension à 4 ans [19]. L'intérêt de l'association lamivudine et interféron n'a pas été bien évalué. L'adéfovir est en cours d'évaluation.

La restauration immunitaire par les traitements antirétroviraux peut entraîner une séroconversion HBs précédée d'une ascension des transaminases [20]. Il faut également se méfier d'un arrêt de la lamivudine qui peut entraîner une réactivation avec ascension des transaminases et cela même chez un sujet ayant acquis des anticorps anti-HBs [21, 22].

Indications

Chez les sujets co-infectés VIH-VHB, le traitement anti-VHB doit être débuté chez les patients ayant une répllication virale du VHB (HBV-ADN détectable) en fonction de l'évolutivité histologique.

Plusieurs situations sont rencontrées :

1. Le patient n'est pas traité par le VIH et il n'y a pas d'indication à débiter le traitement anti-VIH. Il s'agit d'une situation peu fréquente et difficile. La lamivudine ne doit pas être utilisée en monothérapie pour ne pas induire une résistance primaire au VIH et un traitement complet anti-VIH doit donc être discuté.

2. Le patient n'est pas traité pour le VIH et il y a une indication à débiter le traitement anti-VIH. Dans ce cas, la multithérapie doit comporter la lamivudine.

3. Le patient est déjà traité pour le VIH, mais son traitement ne comporte pas de lamivudine. Il est alors légitime d'essayer de modifier le traitement anti-VIH en ajoutant la lamivudine ou en la substituant à un autre IN en tenant compte du passé thérapeutique du patient et en s'appuyant éventuellement sur les résultats d'un génotype.

4. Le patient est déjà traité pour le VIH et son traitement comporte de la lamivudine :

– L'HBV-ADN est négatif. On peut alors poursuivre le même traitement avec une surveillance régulière des transaminases et de l'HBV-ADN.

– L'HBV-ADN est positif suggérant une résistance de l'HBV à la lamivudine. Les indications thérapeutiques sont alors complexes et doivent être discutées cas par cas dans un cadre multidisciplinaire.

CO-INFECTION VIH-VHD

Cette co-infection est essentiellement observée chez les sujets contaminés par toxicomanie intraveineuse. La prévalence de l'hépatite chronique delta a été estimée à environ 3 % des sujets contaminés par le VIH.

Le traitement est l'interféron alpha avec des doses d'au moins 5 millions 3 fois par semaine et pour une durée d'au moins un an.

Points forts

La prévalence des hépatites C chez les personnes infectées par le VIH est élevée, fonction du groupe de transmission. L'infection par le VHC est aggravée par l'infection par le VIH : 15 à 20 % des décès actuels des personnes infectées par le VIH sont dus à une cirrhose liée au VHC souvent favorisée par une intoxication alcoolique.

La prise en charge des hépatites B et C chez les personnes infectées par le VIH est insuffisamment prise en compte. Les traitements des hépatites sont efficaces mais complexes lorsqu'il y a une co-morbidité VIH associée.

L'arrêt de la consommation d'alcool est un élément essentiel de la prise en charge d'une hépatite chronique.

Il est recommandé :

- *qu'un dépistage systématique des hépatites B et C soit entrepris chez toute personne infectée par le VIH, un bilan réalisé et que soit discutée l'indication d'un traitement en fonction des résultats de la biopsie hépatique,*
- *d'être particulièrement attentif à la pharmacovigilance compte tenu des interactions éventuelles entre les associations d'antirétroviraux et les traitements des hépatites C.*

BIBLIOGRAPHIE

1. ZYLBERBERG H., POL S. Reciprocal interactions between HIV and HCV infections. Clin. Infect. Dis., 1996, 23 : 1117-1125.
2. POYNARD T., MARCELLIN P., LEE S.S. et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet, 1998, 352 : 1426-1432.
3. Consensus Statement. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. J. Hepatol., 1999, 30 : 956-961.
4. SOTO B., SANDOZ-QUIJANO A., RODRIGO L. et al. HIV infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. J. Hepatol., 1997, 26 : 1-5.
5. BENHAMOU Y., BOCHET M., DI MARTINO V. et al. Natural history of liver fibrosis progression in HIV and HCV coinfecting patients. (submitted).

6. POL S., FONTAINE H., CARNOT F. et al. Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C : a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *J. Hepatol.*, 1998, 29 : 12-19.
7. DARBY S.C., EWART D.W., GIANGRANDE P.L.F. et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet*, 1997, 350 : 1425-1431.
8. SORIANO V., GARCIA-SAMANIEGO J., VALENCIA E. et al. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur. J. Epidemiol.*, 1999, 15 : 1-4.
9. BELD M., PENNING M., LUKASHOV V. et al. Evidence that both HIV and HIV-induced immunodeficiency enhance HIV replication among HCV seroconverters. *Virology*, 1998, 244 : 504-512.
10. JOHN M., FLEXMAN J., FRENCH M.A. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease ? *AIDS*, 1998, 12 : 2289-2293.
11. RUTSCHMANN O.T., NEGRO F., HIRSCHL B. et al. Impact of treatment with HIV protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients co-infected with HIV. *J. Infect. Dis.*, 1998, 177 : 783-785.
12. ZYLBERBERG H., CHAIX M.L., RABIAN C. et al. Tritherapy for human immunodeficiency virus infection does not modify replication of hepatitis C virus in coinfecting subjects. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26 : 1104-1106.
13. SOBESKY R., MATHURIN P., CHARLOTTE F. et al. Modeling the impact of alpha interferon treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C : a dynamic view. *Gastroenterology*, 1999, 116 : 378-386.
14. DENIS F., ADJIDE C.C., ROGEZ S. et al. Seroprevalence of HBV, HCV and HDV hepatitis markers in 500 patients infected with the human immunodeficiency virus. *Pathol. Biol.*, 1997, 45 : 701-708.
15. HOFER M., JOLLER-JEMELKA H.I., GROB P.J. et al. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV cohort study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1998, 17 : 6-13.
16. COLIN J.F., CAZALS-HATEM D., LORIOT M.A. et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*, 1999, 29 : 1306-1310.
17. ZYLBERBERG H., JIANG J., PIALOUX G. et al. Alpha-interferon for chronic active hepatitis B in human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1996, 20 : 968-971.

18. DI MARTINO V., LUNEL F., CADRANEL J.F. et al. Long-term effects of interferon-alpha in five HIV-positive patients with chronic hepatitis B. *J. Viral. Hepat.*, 1996, 3 : 253-260.
19. BENHAMOU Y., KATLAMA C., LUNEL F. et al. Effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. *Ann. Intern. Med.*, 1996, 125 : 705-712.
20. CARR A., COOPER D.A. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. *Lancet*, 349 : 995-996.
21. HONKOOP P., DE MAN R.A., HEIJTINK R.A. et al. Hepatitis B reactivation after lamivudine. *Lancet*, 1995, 346 : 1156-1157.
22. ALTFELD M., ROCKSTROH J.K., ADDO M. et al. Reactivation of hepatitis B in a long term anti-HBs positive patient with AIDS following withdrawal. *J. Hepatol.*, 1998, 29 : 306-309.

15

Restauration immunitaire et prophylaxie des infections opportunistes

Les indications et les modalités de prévention primaire des infections opportunistes dans la prise en charge des patients immunodéprimés ont peu évolué depuis les recommandations publiées en 1996 [1]. Elles sont schématisées dans le tableau 15-1.

La restauration de l'immunité observée chez la plupart des patients recevant une multithérapie antirétrovirale permet aujourd'hui d'envisager dans certains cas l'interruption de traitements prophylactiques d'infections opportunistes, mis en place alors que l'immunodéficience était prononcée. La franche diminution d'incidence des infections opportunistes, observée depuis 1996, est un argument en faveur du possible arrêt des prophylaxies en cas de succès immunologique d'un traitement antirétroviral puissant [2]. Toutefois, le caractère progressif et initialement incomplet de la restauration immunitaire sous traitement anti-VIH efficace justifie une prudence certaine dans l'élaboration des recommandations en ce domaine [3, 4]. Cette attitude mesurée est particulièrement justifiée lorsque l'ARN-VIH plasmatique reste détectable, même si un seuil précis de charge virale prédictif de la survenue d'infections opportunistes n'a pas été établi. Lorsque la prophylaxie est interrompue, il est primordial d'en discuter avec le patient et de l'aider à conserver une adhésion optimale au traitement antirétroviral pour maintenir une situation immuno-virologique satisfaisante.

PROPHYLAXIE PRIMAIRE

Pneumocystose pulmonaire et toxoplasmose

Plusieurs études concordantes ont montré qu'il était possible d'interrompre une prophylaxie primaire de la pneumocystose par

Tableau 15-1 « Prophylaxies primaires des infections opportunistes ». Recommandations 1999

	Indications	Modalités	
		Choix préférentiel	Alternatives
Pneumocystose	CD4 <200/mm ³ ou <15 % des lymphocytes totaux ou chimiothérapie	Cotrimoxazole 80/400 mg/j ou 160/800 mg/j ou 160/800 mg 3/sem	* Dapsone 50 à 100 mg/j * Dapsone 50 mg/j + Pyriméthamine 50 mg/sem (+ a. folinique 25 mg/sem) * Atovaquone 1500 mg/j * Pentamidine (aérosol) 300 mg/mois
Toxoplasmose	CD4 <100/mm ³ et présence d'Ac anti-toxoplasme	Cotrimoxazole 160/800 mg/j	Dapsone 50 mg/j + Pyriméthamine 50 mg/sem (+ a. folinique 25 mg/sem)
Infection à <i>Mycobacterium avium</i>	CD4 <50/mm ³	Azithromycine 1 200 mg/sem	Rifabutine 300 mg/j
Infection à cytomégalovirus	CD4 <50/mm ³ et présence d'Ac antiCMV	Pas de prévention mais surveillance mensuelle du FO et des marqueurs de réplication du CMV pour éventuel traitement curatif	Ganciclovir oral 3 g/j
Tuberculose	Contact avec sujet bacillifère ou IDR ≥ 5 mm chez un sujet non vacciné par le BCG (IDR ≥ 10 mm chez le vacciné) surtout si toxicomane ou originaire pays à forte prévalence bacillaire	Isoniazide 300 mg/j pdt 9 à 12 mois (vit B6 50 mg/j)	Rifampicine 600 mg/j + Pyrazinamide 20 mg/kg/j pdt 2 mois
Candidose Cryptococcose Infection à <i>Herpès viridae</i>		Prophylaxies primaires non recommandées	

le cotrimoxazole dès lors que le taux de lymphocytes CD4 était supérieur à 200/mm³ depuis au moins trois mois de traitement antirétroviral efficace [5-8]. Cependant ces études sont essentiellement observationnelles et présentent une durée de suivi le plus souvent inférieure à 1 an ; il apparaît dès lors raisonnable de ne recommander l'interruption du cotrimoxazole que si :

- le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³ depuis plus de 6 mois,

– le taux de lymphocytes de CD4 par rapport aux lymphocytes totaux est supérieur à 15 %.

Au décours de l'interruption du cotrimoxazole, la surveillance immuno-virologique de l'infection à VIH traitée doit rester vigilante afin d'envisager une reprise de la prévention en cas d'échappement au traitement antirétroviral : des études prospectives en cours devraient permettre de déterminer précisément le niveau de CD4 et de charge virale VIH justifiant une telle reprise. Il est impératif de prescrire à nouveau une prophylaxie primaire si le nombre de lymphocytes CD4 repasse au-dessous de 200/mm³ (ou si leur taux par rapport aux lymphocytes totaux redevient inférieur à 15 %).

Si le patient reçoit une prophylaxie mixte pour la toxoplasmose et la pneumocystose, le cotrimoxazole sera arrêté dans les conditions ci-dessus. Si une prophylaxie individualisée est prescrite pour la toxoplasmose, celle-ci sera interrompue pour un niveau de CD4 supérieur à 200/mm³ ou 15 %.

Infections à mycobactéries (MAC)

Il apparaît raisonnable d'interrompre une prévention par azithromycine ou surtout rifabutine (compte tenu de ses interactions avec les antirétroviraux métabolisés par la voie du cytochrome p450, dont elle favorise la diminution de concentrations plasmatiques) si le taux de lymphocytes CD4 est remonté au-dessus de 100/mm³ sous une multithérapie efficace depuis plus de six mois. Des protocoles thérapeutiques sont en cours pour préciser cette attitude alors que nous ne disposons actuellement que de résultats très limités en accord avec cette proposition [9]. Une réadaptation des posologies d'antirétroviraux est éventuellement à envisager en cas d'arrêt d'une prévention utilisant la rifabutine.

La reprise d'une prophylaxie anti-MAC apparaît légitime si le nombre de lymphocytes CD4 redevient inférieur à 100/mm³ lors de la surveillance rapprochée. Chez les patients sous multithérapie anti-VIH recevant une prophylaxie vis-à-vis des MAC, l'azithromycine semble préférable à la rifabutine en raison d'une plus grande simplicité d'utilisation et de moindres interactions avec les antirétroviraux.

PROPHYLAXIE SECONDAIRE

Il apparaît ici particulièrement important de rappeler qu'il semble prudent de n'envisager l'éventuel arrêt d'une prophylaxie secondaire que dans une situation où la charge virale est considérée

comme suffisamment contrôlée, même s'il n'a pas été établi de seuil critique précis d'ARN-VIH plasmatique au-dessus duquel l'interruption d'un traitement d'entretien comporterait un risque patent.

Rétinite à cytomégalovirus

Les résultats d'études de cohorte récemment disponibles [10-12] rendent licite l'interruption d'un traitement d'entretien anti-CMV chez des patients :

- présentant une rétinite cicatricielle,
- bénéficiant d'une multithérapie anti-VIH efficace depuis plus de 6 mois,
- dont le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à 100-150/mm³ depuis plus de 3 mois,
- et chez lesquels les marqueurs de réplication du CMV (virémie ou antigénémie pp 65 ou PCR CMV) sont négatifs.

La décision d'interrompre le traitement, prise avec l'ophtalmologiste, tiendra également compte de la localisation anatomique de la rétinite, du caractère uni- ou bilatéral de l'atteinte et des capacités visuelles de l'œil atteint et de l'œil controlatéral.

Au décours de l'arrêt de la prophylaxie, le maintien d'une surveillance ophtalmologique et immuno-virologique stricte est nécessaire. Un traitement anti-CMV à dose d'attaque est repris s'il existe des signes évocateurs de rétinite au fond d'œil. Un traitement à dose d'entretien se discute en cas de signe(s) de reprise de réplication du CMV (virémie, antigénémie leucocytaire pp 65 ou PCR CMV). Il doit être repris en cas d'un échappement immunologique confirmé à la thérapeutique antirétrovirale (CD4 <100/mm³).

La périodicité de la surveillance sera fonction de la réponse immunologique du patient : mensuelle si les CD4 sont inférieurs à 200/mm³, trimestrielle lorsque les CD4 sont stables et supérieurs à 200/mm³. La surveillance ophtalmologique a également l'intérêt de dépister d'éventuelles complications inflammatoires intra-oculaires secondaires à la reconstitution immunitaire (hyalite et/ou œdème rétinien maculaire) ; celles-ci sont à différencier d'une reprise évolutive d'une infection à CMV et peuvent justifier des mesures thérapeutiques spécifiques.

Infections à mycobactéries (MAC)

Peu de données sont disponibles concernant l'interruption d'un traitement d'entretien vis-à-vis des mycobactéries : des résultats préliminaires [13] laissent envisager un arrêt possible du traitement anti-MAC chez des patients :

- ayant reçu depuis au moins un an une thérapeutique efficace vis-à-vis des mycobactéries (guérison clinique, négativité des recherches microbiologiques),
- dont le nombre de lymphocytes CD4 est remonté depuis plus de 6 mois au-dessus de $100/\text{mm}^3$,
- sous thérapeutique antirétrovirale efficace depuis plus de 6 mois.

Des essais cliniques sont en cours pour valider ces propositions.

Comme pour l'infection à cytomégalovirus, une surveillance clinique et biologique régulière (hémoculture) est nécessaire pour dépister les signes de récurrence de MAC.

Pneumocystose pulmonaire

Parmi les patients inclus dans les études relatives à l'impact de l'interruption d'un traitement préventif par cotrimoxazole, ceux prenant cette thérapeutique à titre de prévention secondaire sont minoritaires et il est difficile d'établir des recommandations fermes. Dans plusieurs séries [5-7], a toutefois été notée l'absence de récurrence de pneumocystose chez des sujets traités par trithérapie dont l'arrêt de prophylaxie secondaire avait été effectué alors que les lymphocytes CD4 étaient supérieurs à $200/\text{mm}^3$ depuis plus de 6 mois. Ces études sont essentiellement observationnelles et présentent une durée de suivi le plus souvent inférieure à 1 an. Dans ce contexte, il apparaît raisonnable de ne proposer l'interruption d'une prophylaxie secondaire de la pneumocystose par cotrimoxazole que si :

- le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à $200/\text{mm}^3$ depuis plus de 6 mois,
- le taux de lymphocytes CD4 par rapport aux lymphocytes totaux est supérieur à 15 %.

Toxoplasmose cérébrale et cryptococcose méningée

Les données relatives aux interruptions de traitement de ces deux infections opportunistes sont trop limitées pour permettre d'établir des recommandations à ce titre.

DÉTECTION D'UNE INFECTION OPPORTUNISTE « LATENTE » LORS DE LA MISE EN ROUTE D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

La réactivation d'une infection opportuniste « latente », avant le traitement, peut survenir de manière bruyante et parfois aty-

pique dans les premières semaines suivant la mise en route d'une multithérapie antirétrovirale chez des patients ayant des lymphocytes CD4 $<200/\text{mm}^3$ [14].

Cette éventualité impose d'effectuer durant cette période critique en cas de signes d'appel :

- une radiographie du thorax (pneumocystose, tuberculose),
- un fond d'œil et la recherche de marqueurs de réplication du CMV (surtout si le nombre de lymphocytes CD4 est $<100/\text{mm}^3$),
- des hémocultures à mycobactéries si le nombre de lymphocytes CD4 est $<50/\text{mm}^3$.

En l'absence d'infection opportuniste latente il convient d'envisager des mesures de prophylaxie primaire (pneumocystose, toxoplasmose, mycobactéries selon le degré d'immunodéficience) préalablement à la mise en route du traitement antirétroviral et de garder une vigilance accrue vers un dépistage orienté des infections opportunistes dans les semaines suivant l'instauration du traitement anti-VIH. Ces prophylaxies pourront ultérieurement être interrompues selon les modalités envisagées précédemment si la restauration immunitaire le permet.

Points forts

La restauration de l'immunité observée chez la plupart des patients recevant une multithérapie antirétrovirale permet aujourd'hui d'envisager dans certains cas l'interruption de traitements prophylactiques d'infections opportunistes, mis en place alors que l'immunodéficience était prononcée.

Il est recommandé :

- *en prévention primaire, l'interruption des traitements prophylactiques d'infections opportunistes lorsque le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à $200/\text{mm}^3$ depuis plus de 6 mois et le taux de lymphocytes CD4 par rapport aux lymphocytes totaux est supérieur à 15 %,*
- *en prévention secondaire, l'interruption d'un traitement préventif de la PPC selon les mêmes critères. L'arrêt d'un traitement d'entretien d'une rétinite à CMV cicatricielle est possible si le taux de CD4 est $>100/\text{mm}^3$ depuis au moins 6 mois. Pour les autres infections opportunistes, une interruption des traitements peut être envisagée lorsque les CD4 sont $>200/\text{mm}^3$ depuis plus de 6 mois.*

BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport 1996 du groupe d'experts sous la direction de J. Dormont. Prise en charge des personnes atteintes par le VIH. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1996, 323 p.
2. PALLELA F.J.J., DELANEY K.M., MOORMAN A.C. et al Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338 : 853-860.
3. AUTRAN B., CARCELAIN G., LI T.S. et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4⁺ T-cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*, 1997, 227 : 112-116.
4. LI T.S., TUBIANA R., KATLAMA C. et al. Long lasting recovery in CD4 T-cell functions and viral load reduction after highly active anti-retroviral therapy in advanced HIV1 disease. *Lancet*, 1998, 351 : 1682-1686.
5. LOPEZ J.C., PENA J.M., MIRO J.M. et al. Discontinuation of PCP prophylaxis is safe in HIV-infected patients with immunological recovery with HAART : preliminary results of an open, randomized and multicenter clinical trial (GESIDA : 04/98). 6th Conference on Retroviruses and opportunistic infections, Chicago, January 31-February 4 1999 (abstract 206).
6. SCHNEIDER M.M., BORLEFFS J.C., STOLK R.P. et al. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis Carinii* pneumonia in HIV1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet*, 1999, 353 : 201-203.
7. WEVERLING J.G., MOCROFT A., LEDERGERBER B. et al. Discontinuation of *Pneumocystis Carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV1 infection. *Lancet*, 1999, 353 : 1293-1298.
8. FURRER H., EGGER M., OPRAVIL M. et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis Carinii* pneumonia in HIV1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340 : 1301-1306.
9. GILL J., MOYLE G., GAZZARD B.S. Is MAC prophylaxis necessary in HIV-positive individuals responding to antiretroviral therapy ? 12th World AIDS Conference, June 28- July3 1998 (abstract 22175).
10. COSTAGLIOLA D., SALMON D., MICHON C. et al. Recurrence of CMV disease in patients with a history of CMV retinitis receiving protease inhibitors. 12th World AIDS Conference, June 28-July 3 1998 (abstract 22239).
11. JOUAN M., SAVES M., TUBIANA R. et al. RESTIMOP (ANRS 078) : a prospective multicenter study to evaluate the dis-

- continuation of maintenance therapy for CMV retinitis in HIV-patients receiving HAART. 6th Conference on Retroviruses and opportunistic infections, Chicago, January 31-February 4 1999 (abstract 456).
12. TURAL C., SIRERA G., ROMEU J. et al. A 24 Month follow-up of cytomegalovirus retinitis without secondary prophylaxis following highly active antiretroviral therapy. 6th Conference on Retroviruses and opportunistic infections, Chicago, January 31-February 4 1999 (abstract 455).
 13. ABERG J.A., YAJKO D.M., JACOBSON M.A. Eradication of AIDS-related disseminated Mycobacterium Avium complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.*, 1998, *178* : 1446-1449.
 14. FAUDRAINE N.A., HOVENKAMP E., NOTERMANS D. et al. Immunopathology as a result of highly active antiretroviral therapy in HIV1-infected patients. *AIDS*, 1999, *13* : 177-184.

16

Accidents d'exposition au risque de transmission du VIH

Dès 1995, en France, la prise en charge des personnes après accident d'exposition professionnelle au sang était organisée [1, 2]. Elle faisait suite aux résultats d'une enquête cas-témoin montrant une réduction de 80 % du risque de contamination par le VIH après exposition percutanée parmi les soignants qui avaient pris de l'AZT. Dès lors qu'une prophylaxie par AZT avait montré son efficacité après une piqûre accidentelle chez des professionnels de la santé, la question s'est posée de savoir s'il était possible de recommander un traitement en cas d'exposition sexuelle ou par partage de matériel d'injection entre usagers de drogues intraveineuses. Un groupe d'experts français, mobilisés par le ministère de la Santé sur le diagnostic précoce de l'infection par le VIH [3], recommandait, malgré l'absence de certitude scientifique sur l'efficacité d'un traitement prophylactique en cas d'exposition non professionnelle, un protocole de traitement identique à celui défini pour le personnel soignant. Une circulaire du ministère de l'Emploi et de la Solidarité (DGS/DH/DRT/DSS n° 98/338 du 9 avril 1998) recommande la mise en place d'un dispositif pour prendre en charge les personnes exposées à un risque de transmission du VIH que la nature de l'exposition soit percutanée, muqueuse, sexuelle ou sanguine. À la suite de cette circulaire, un dispositif sanitaire important a été mis en place en France afin de répondre à ces situations d'urgence.

Il semble important de rappeler la conduite à tenir en cas d'accident avec exposition au VIH et de faire des recommandations pour améliorer l'efficacité du dispositif mis en place. Les questions relatives à la conduite à tenir en cas d'accident avec exposition aux virus des hépatites seront abordées dans une prochaine circulaire du ministère de l'Emploi et de la Solidarité.

RAPPEL

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

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

Deux remarques sont à ajouter :

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

Toute personne exposée à un risque que ce soit dans un cadre professionnel, par blessure, par pratique d'injections de drogue ou par relations sexuelles doit pouvoir être prise en charge.

Font l'objet de recommandations de traitement les situations qui peuvent être clairement documentées et où le risque d'infection peut être analysé. Un traitement antirétroviral après exposition doit être envisagé si possible dans les 4 premières heures et avant 48 heures suivant l'exposition au risque, en particulier si les conditions suivantes sont remplies :

- la personne source est atteinte d'une infection par le VIH ;
- le statut sérologique de la personne source est inconnu, mais il existe des arguments pour suggérer une infection par le VIH (tableau clinique évoquant une infection par le VIH, comportements à risque, forte prévalence de l'infection par le VIH parmi les patients de l'établissement hospitalier) ;
- la pratique exposante comporte un risque significatif de transmission du VIH.

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

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

ÉVALUATION DU RISQUE

L'évaluation du risque concerne les trois types d'exposition possibles.

Exposition accidentelle à du sang ou à un liquide biologique contenant du sang (grille 1)

Au 30 juin 1998, ont été recensés 42 cas d'infection professionnelle par le VIH chez le personnel de santé depuis le début de l'épidémie [4]. Parmi ces cas, 13 sont des séroconversions documentées et 29 des infections présumées. Une prophylaxie antirétrovirale avait été prescrite chez 6 soignants qui ont été contaminés, cependant on ne peut parler d'échec que dans 4 cas : 2 échecs de l'AZT, 1 échec à une bithérapie suivi d'une monothérapie à l'AZT et 1 échec à une trithérapie.

Un échec de la chimioprophylaxie malgré une quadrithérapie et une mise sous traitement très rapide a été récemment décrit [5].

Pour orienter la décision de traitement, les principaux éléments à prendre en compte sont les suivants :

- le délai depuis l'exposition ; dans le cas d'accidents professionnels, il est en général court ;
- la sévérité de l'exposition, le risque de transmission étant directement lié à la profondeur de la blessure et au type d'aiguille ou de matériel en cause ;
- la nature du liquide biologique en cause : seul le sang ou des liquides biologiques contenant du sang ont été à l'origine de cas prouvés de contamination professionnelle par le VIH ;
- le statut sérologique et clinique de la personne source (la période de primo-infection et un stade évolué de l'infection par le VIH augmentent le risque de contamination).

Grille 1 Évaluation du risque de transmission du VIH en cas d'exposition accidentelle à du sang ou à un liquide biologique contenant du sang

DOSSIER D'AIDE À LA DÉCISION DE LA PRISE EN CHARGE D'UNE EXPOSITION RÉCENTE AU VIH	NATURE DE L'EXPOSITION. PROBABILITÉ DE TRANSMISSION EN CAS DE PIQÛRE : 3,2%		
	1. HAUT RISQUE : piqûre profonde avec une aiguille creuse provenant d'une voie veineuse ou artérielle		
	2. RISQUE INTERMÉDIAIRE : par exemple, coupure avec un bistouri à travers des gants ou piqûre superficielle avec une aiguille creuse provenant d'une voie veineuse ou artérielle		
	3. FAIBLE RISQUE : piqûre superficielle avec une aiguille de suture ou une aiguille creuse ayant servi à une intramusculaire ou sous-cutanée ; projection sur une muqueuse ou sur une peau lésée ; piqûre avec une seringue abandonnée		
	PRÉALABLE : LE DÉLAI ENTRE L'EXPOSITION ET LA CONSULTATION		
	Ce délai doit être inférieur à 48 heures		S'il est supérieur à 48 heures, le médecin doit organiser un dépistage précoce de l'infection
	ÉVALUATION DU RISQUE ET RECOMMANDATIONS		
	Personne source	Recommandations	Commentaires
	1. VIH +		
	a. Haut risque	Traitement recommandé	
b. Risque intermédiaire	Traitement recommandé		
• personne source présentant une pathologie opportuniste et/ou charge virale élevée	Traitement à discuter selon la nature précise de l'exposition	Contrôler la charge virale de la personne source au moment de l'accident	
• personne source asymptomatique et/ou charge virale faible	Traitement à discuter selon la nature précise de l'exposition		
c. Faible risque			
2. STATUT VIH INCONNU			
a. Argument pouvant suggérer une infection VIH chez la personne source*	Encourager la personne source à connaître son statut sérologique	Arrêt du traitement si la sérologie de la personne source s'avère négative	
• haut risque	Traitement recommandé		
• risque intermédiaire ou faible	Traitement à discuter		
b. Aucun argument ne pouvant suggérer une infection VIH chez la personne source*			
• haut risque	Traitement à discuter		
• risque intermédiaire ou faible	Pas de traitement		

* Les arguments devant faire penser à la possibilité d'une infection VIH sont un tableau clinique pouvant évoquer une primo-infection VIH, un déficit immunitaire sévère, la notion de comportement à risque ou une forte prévalence de l'infection VIH parmi les patients de l'établissement hospitalier.

Source : Dossier d'aide à la décision de la prise en charge d'une exposition récente au VIH. CRIPS/DGS/InVS.

Exposition sexuelle (grille 2)

- Les principaux éléments à prendre en compte sont les suivants :
- le délai entre l'exposition et la consultation ; une personne consultant au-delà de 48 heures sera plutôt orientée vers une démarche visant à un diagnostic précoce de l'infection ;
 - le statut du partenaire source vis-à-vis du VIH, notion primordiale pour évaluer le risque d'une exposition sexuelle, qu'elle soit hétérosexuelle ou homosexuelle ;
 - la recherche des facteurs pouvant aggraver le risque (stade de l'infection par le VIH) ;
 - la description détaillée de la pratique sexuelle exposante, qui permet de se référer à une hiérarchisation du risque ;
 - la présence d'infection ou de lésions génitales, la survenue de saignements au cours du rapport sexuel, le viol.

Exposition par partage de matériel d'injection chez les usagers de drogues (grille 3)

- Outre le délai entre l'exposition et la consultation, les principaux éléments à prendre en compte sont les suivants :
- la description de la pratique à risque. Elle a une valeur décisionnelle plus forte que la connaissance du statut du partenaire de partage, qui appartient de facto à un groupe à haut risque d'infection par le VIH ;
 - la présence de certains facteurs augmentant le risque d'infection, liés à la pratique de l'injection ou aux caractéristiques de l'usager (injection dans un cadre collectif, premier shoot, non rinçage de la seringue...).

Ces éléments d'appréciation du risque sont des outils proposés aux médecins qui jugent de l'opportunité d'un traitement en accord avec le patient.

STATUT SÉROLOGIQUE ET CLINIQUE DE LA PERSONNE SOURCE

Autant que possible, il faut prendre en compte le statut sérologique VIH de la personne source et son statut clinique. Quand il est connu comme infecté par le VIH, ses traitements actuels et antérieurs, son niveau immunitaire et sa charge virale doivent être pris en compte pour le choix d'un traitement prophylactique.

Grille 2 Évaluation du risque de transmission du VIH en cas d'exposition sexuelle

RAPPORT SEXUEL NON PROTÉGÉ AVEC UNE PERSONNE SÉROPOSITIVE		FACTEURS AGGRAVANT LE RISQUE DE TRANSMISSION
1. Anal réceptif* : ppa** [5 ‰–30 ‰]	Haut risque	– Infectiosité du partenaire (CD4<200, charge virale élevée, primo-infection, pathologie opportuniste en cours) – Infection et/ou lésion génitale chez la personne exposée ou son partenaire – Saignements au cours du rapport sexuel – Menstruations
2. Vaginal réceptif : ppa [0,3 ‰–0,7 ‰]		
3. Vaginal insertif* : ppa [0,2 ‰–0,5 ‰]		
4. Anal insertif : ppa [0,1 ‰–1,85 ‰]		
5. Oral réceptif ou insertif avec ou sans éjaculation	Faible risque	
PRÉALABLE : Rapport sexuel non protégé, accident de préservatif 48 heures Délai entre l'exposition et la consultation		
Ce délai doit être inférieur à 48 heures.		Si le délai est supérieur à 48 heures, le médecin doit organiser un dépistage précoce de l'infection
ÉVALUATION DU RISQUE ET RECOMMANDATIONS		
Statut du partenaire	Recommandations	Commentaires
1. VIH +		
a. Rapport sexuel à haut risque	Traitement conseillé	
b. Rapport sexuel à faible risque	Traitement à discuter si présence de facteurs aggravants	
2. STATUT VIH INCONNU		
a. Homosexuel, bisexuel, et/ou usager de drogue injectable	Encourager le partenaire à connaître son statut sérologique	Arrêt du traitement si sérologie du partenaire s'avère négative
• Rapport sexuel à haut risque	Traitement conseillé	
• Rapport sexuel à faible risque	Traitement à discuter si présence de facteurs aggravants	
b. Hétérosexuel multipartenaire et/ou originaire de zone à transmission hétérosexuelle prédominante***		
• Rapport sexuel à haut risque	Traitement à discuter si présence de facteurs aggravants	
• Rapport sexuel à faible risque	Pas de traitement	
c. Autre ou pas de renseignement		
• Rapport sexuel à haut risque	Traitement à discuter si présence de facteurs aggravants	
• Rapport sexuel à faible risque	Pas de traitement	
CAS PARTICULIER : VIOL	Considérer, en plus du type de rapport sexuel, les éléments spécifiques	Éléments spécifiques : – traumatisme psychologique – lésions muqueuses associées

* Rapport réceptif = avec pénétration par un partenaire atteint ; Rapport insertif = avec pénétration d'un(e) partenaire atteint(e).

** ppa = probabilité de transmission par acte.

*** Afrique sub-saharienne, Caraïbes, Asie du sud-est.

Source : Dossier d'aide à la décision de la prise en charge d'une exposition récente au VIH. CRIPS/DGS/InVS.

Grille 3 Évaluation du risque de transmission du VIH en cas de partage de matériel d'injection chez les usagers de drogue

<p>PRATIQUES D'INJECTION</p> <p>HAUT RISQUE : partage immédiat de la seringue et/ou de l'aiguille (probabilité de transmission : 6,7 ‰)</p> <p>RISQUE INTERMÉDIAIRE : partage différé d'une seringue Ou partage du produit à partir d'une même seringue</p> <p>FAIBLE RISQUE : partage du reste du matériel (Récipient, eau de rinçage, filtre, cotons ...)</p>	<p>FACTEURS AGGRAVANT LE RISQUE DE TRANSMISSION</p> <ul style="list-style-type: none"> – Injection dans un cadre collectif – Injection en 5^e > 4^e > 3^e position – Initiation : le premier « shoot » – Non rinçage de la seringue – Non nettoyage de tout le matériel 												
<p>PRÉALABLE : DÉLAI ENTRE L'EXPOSITION ET LA CONSULTATION</p> <p>Ce délai doit être inférieur à 48 heures</p> <p>S'il est supérieur à 48 heures, le médecin doit organiser un dépistage précoce de l'infection. Ici l'urgence est plus grande du fait d'une exposition parentérale</p>													
<p>ÉVALUATION DU RISQUE ET RECOMMANDATIONS</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Pratique d'injection</th> <th style="text-align: center;">Recommandations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="142 684 623 709">1. HAUT RISQUE</td> <td data-bbox="671 684 1017 709">Traitement conseillé</td> </tr> <tr> <td data-bbox="142 718 623 742">2. RISQUE INTERMÉDIAIRE</td> <td data-bbox="671 718 1017 767">Traitement à discuter si présence de facteurs aggravants</td> </tr> <tr> <td data-bbox="142 776 623 801">3. FAIBLE RISQUE</td> <td data-bbox="671 801 1017 825"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="142 801 623 849">a. <i>Au moins un des usagers de drogue par voie intraveineuse est VIH +</i></td> <td data-bbox="671 801 1017 825">Traitement conseillé</td> </tr> <tr> <td data-bbox="142 849 623 874">b. <i>Autres situations</i></td> <td data-bbox="671 849 1017 898">Traitement à discuter si présence de facteurs aggravants</td> </tr> </tbody> </table>		Pratique d'injection	Recommandations	1. HAUT RISQUE	Traitement conseillé	2. RISQUE INTERMÉDIAIRE	Traitement à discuter si présence de facteurs aggravants	3. FAIBLE RISQUE		a. <i>Au moins un des usagers de drogue par voie intraveineuse est VIH +</i>	Traitement conseillé	b. <i>Autres situations</i>	Traitement à discuter si présence de facteurs aggravants
Pratique d'injection	Recommandations												
1. HAUT RISQUE	Traitement conseillé												
2. RISQUE INTERMÉDIAIRE	Traitement à discuter si présence de facteurs aggravants												
3. FAIBLE RISQUE													
a. <i>Au moins un des usagers de drogue par voie intraveineuse est VIH +</i>	Traitement conseillé												
b. <i>Autres situations</i>	Traitement à discuter si présence de facteurs aggravants												

Source : Dossier d'aide à la décision de la prise en charge d'une exposition récente au VIH. CRIPS/DGS/InVS.

Si le statut sérologique de la personne source n'est pas connu, il est important d'essayer de le rechercher, ce qui nécessite l'accord de la personne. En l'absence de données biologiques (recherche impossible, refus de la personne), ou dans l'attente des résultats, on se basera sur le contexte clinique et sur des arguments épidémiologiques pour décider d'un éventuel traitement.

Il convient également de prendre en compte les infections liées aux virus des hépatites : sérologie VHC et marqueur VHB chez la personne source. Si les statuts vis-à-vis des virus VHB et VHC n'est pas connu, il est important d'essayer de le rechercher, ce qui nécessite également l'accord de la personne source.

PROTOCOLE DE TRAITEMENT ET DE SUIVI

Si l'évaluation du risque conduit à proposer un traitement prophylactique par les antirétroviraux, il est recommandé de débiter

ce traitement le plus tôt possible, de préférence dans les heures qui suivent l'exposition. La limite de 48 heures semble raisonnable pour la recherche d'une efficacité maximale. Cependant, intervient en dernière instance la décision du médecin qui peut prescrire au-delà de ce délai. La durée du traitement sera de quatre semaines.

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

Un bilan initial sera réalisé. Le bilan initial est différent selon que la personne exposée est traitée ou non (tableau 16-1). En cas de possible exposition aux virus des hépatites, une sérologie VHC et les marqueurs de l'hépatite B seront réalisés. En cas d'exposition sexuelle, une attention particulière devra être portée aux questions relatives aux maladies sexuellement transmissibles.

Si nécessaire, un test de grossesse sera réalisé pour éliminer une contre-indication au traitement.

Enfin, il faudra recommander, à toute personne exposée, d'utiliser le préservatif pendant la période de possible primo-infection afin d'éviter toute transmission secondaire.

Le traitement sera toujours débuté sans attendre le résultat de la sérologie VIH de la personne source. Une sérologie VIH initiale chez la personne exposée sera systématiquement prescrite, elle permettra de revoir rapidement l'attitude thérapeutique en cas d'infection avérée préexistante.

Le choix du traitement à administrer sera fait au cas par cas, en tenant compte en premier lieu des critères de gravité et du traitement éventuellement reçu par la personne source, mais en faisant intervenir aussi l'acceptabilité du traitement par la personne exposée et les questions relatives à la tolérance (effets secondaires). Si la personne source est connue comme infectée par le VIH, le médecin devra tenir compte des traitements antirétroviraux qu'elle reçoit et qu'elle a reçu et de leur efficacité virologique. Si elle est en situation d'échec virologique, il est recommandé d'éviter de prescrire les traitements déjà prescrits.

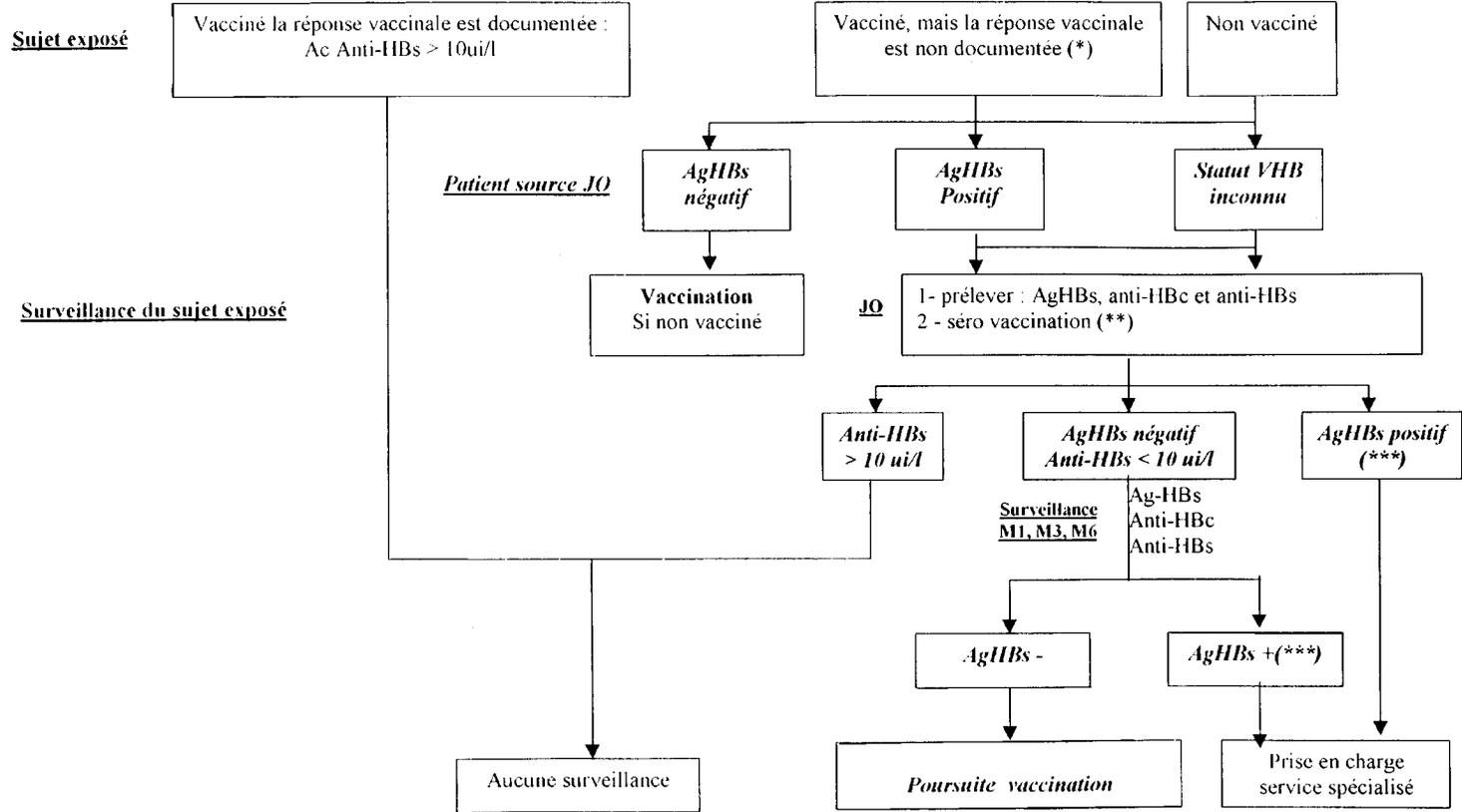
Plusieurs associations sont ainsi possibles, seule l'administration de l'AZT en monothérapie est contre-indiquée :

– association de deux inhibiteurs nucléosidiques (AZT ou ddI ou 3TC) et d'une antiprotéase (indinavir, nelfinavir ou autres). C'est l'association la plus connue qu'il est logique de recommander en priorité. On ne dispose cependant d'aucune donnée expérimentale ou clinique sur les effets d'un tel traitement dans cette indication ;

Tableau 16-1 Exposition au VIH. Bilan et suivi biologique

<p>Personne exposée ne recevant pas de traitement antirétroviral</p>	<p>Personne exposée recevant un traitement antirétroviral</p>
<p>Bilan initial dans les 48 premières heures</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sérologie VIH – Antigénémie VIH (si expositions multiples dans les 2 derniers mois) – Marqueurs de l'hépatite B (si risque hépatite B*) <ul style="list-style-type: none"> • dosage des anti-HBs si accidenté(e) vacciné(e) • antigène HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc si la personne est non vaccinée – Sérologie VHC (si risque hépatite C**) – Transaminases (si risque hépatite B ou C) 	<p>Bilan initial dans les 48 premières heures</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sérologie VIH – Antigénémie VIH (si expositions multiples dans les 2 derniers mois) – Marqueurs de l'hépatite B (si risque hépatite B*) <ul style="list-style-type: none"> • dosage des anti-HBs si accidenté(e) vacciné(e) • antigène HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc si la personne est non vaccinée – Sérologie VHC (si risque hépatite C**) – NFS – Transaminases + Autres selon antirétroviraux – Test de grossesse
	<p>Surveillance à S2 (traitement depuis 2 semaines)</p> <ul style="list-style-type: none"> – NFS – Transaminases + Autres selon antirétroviraux
<p>Surveillance à S4 (entre 3 et 6 semaines après l'exposition) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sérologie VIH – Antigénémie VIH ou ARN-VIH 	<p>Surveillance à S4 (= fin de traitement) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – NFS – Transaminases + Autres selon antirétroviraux
	<p>Surveillance à S8 (entre 3 à 6 semaines après la fin du traitement)</p> <ul style="list-style-type: none"> – NFS (si anomalie à S4) – Sérologie VIH – Antigénémie VIH ou ARN-VIH
<p>Surveillance à S12 (3 mois après l'exposition)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sérologie VIH 	<p>Surveillance à S16 (3 mois après la fin du traitement)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sérologie VIH
<p>Surveillance M6 (si accident du travail)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sérologie VIH 	<p>Surveillance à M6 (si accident du travail)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sérologie VIH
<p>En plus du bilan initial,</p> <p>* si risque d'hépatite B (personne source Ag HBs+ ou inconnu et personne exposée Ac anti-HBs– ou inconnu) discuter Ig anti-HBs dans les 48 heures, vaccination, et surveillance transaminases et marqueurs</p> <p>** si risque d'hépatite C (exposition non sexuelle avec liquide biologique source hépatite C+ ou inconnu) prévoir surveillance transaminases + sérologie VHC et PCR-ARN-VHC qualitative si élévation des transaminases</p>	

Figure 16-1 Modalités de surveillance biologique après une exposition au VHB (d'après les recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France)



- association de deux inhibiteurs nucléosidiques (AZT ou d4T + ddl ou 3TC) et d'un inhibiteur non nucléosidique. Ses inconvénients sont ses effets indésirables fréquents et graves (en particulier au niveau cutané et hépatique) et la contre-indication formelle des INN chez la femme enceinte. L'avantage d'une telle association est le faible nombre de comprimés à prendre quotidiennement ;
- l'efficacité et la tolérance de trois IN (parmi AZT, d4T, ddl et 3TC) sont moins bien connues.

Les bithérapies pourraient être discutées lorsque des problèmes d'adhésion au traitement ou des problèmes de tolérance sont susceptibles d'être observés.

En tout état de cause, la décision des modalités de traitement appartient au médecin, au vu de l'analyse de l'ensemble des données dans chaque situation. Le médecin-référent, dans la mesure où il n'aurait pas lui-même prescrit la prophylaxie en urgence, réévalue cette prescription dans les 2 à 3 jours et juge de l'opportunité de poursuivre ou non le traitement pendant 4 semaines.

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

Les modalités de surveillance biologique [6] diffèrent si la personne exposée est traitée ou non. On doit également prendre en compte l'exposition aux virus des hépatite B et C (figures 16-1 et 16-2). En cas d'accident professionnel, la collaboration avec la médecine du travail doit être la plus étroite possible.



En milieu de soins la gestion d'un risque d'exposition au VHB devrait être une situation exceptionnelle, compte tenu de l'obligation vaccinale. Il est rappelé que le respect de cette vaccination doit être contrôlé par le directeur de l'établissement de soins ou de prévention. La présence d'anticorps pour le VHB est la garantie d'une immunisation durable. Il est donc indispensable que la preuve de l'immunisation, quelle que soit l'occasion du dépistage (accident, contrôle post-vaccinal), soit gardée dans le dossier de médecine du travail et remise au soignant afin qu'il puisse s'y référer et la produire en cas d'AES.

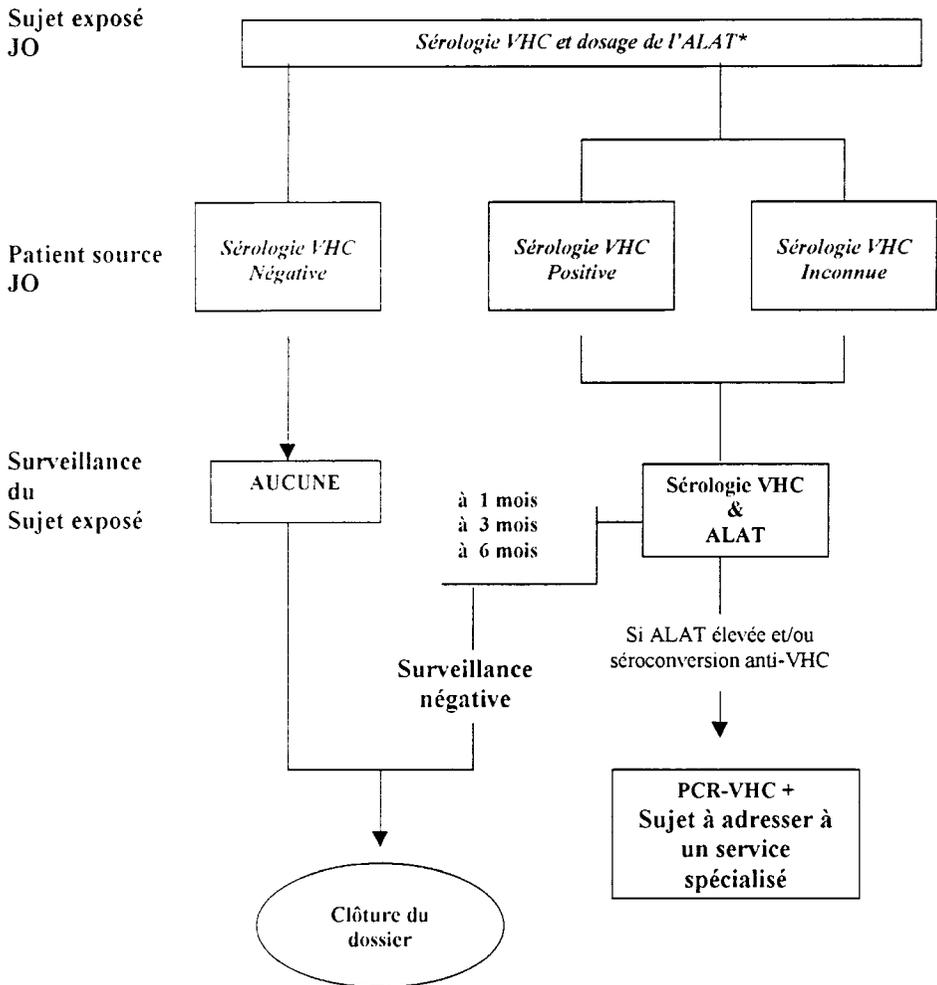
* Si le sujet exposé a été vacciné à l'âge de moins de 25 ans, aucune surveillance n'est recommandée.

** La sérovaccination (1 dose de vaccin HB et 500 UI d'IG anti-HBs le même jour en deux sites) est entreprise dès que possible après l'AES, sans attendre le statut sérologique du patient source.

*** À contrôler sur un second prélèvement.

- Suivi d'une personne non traitée. Afin d'affirmer l'absence d'infection, le suivi repose sur les examens suivants :
 - sérologie VIH initiale,
 - 3 à 6 semaines après l'exposition : sérologie VIH, dosage de l'antigénémie p24 ou ARN-VIH plasmatique si ce test est disponible,
 - la confirmation définitive de non-infection se fera trois mois après l'exposition par une dernière sérologie VIH (sauf pour les accidents du travail où elle sera également réalisée à 6 mois pour des raisons médico-légales).

Figure 16-2 Modalités de surveillance biologique après une exposition au VHC (d'après les recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France)



* Si la sérologie VHC est positive, le patient doit être adressé à un service spécialisé.

- Suivi d'une personne traitée. Afin de diagnostiquer une séro-conversion par le VIH qui se produirait malgré le traitement ou, à l'inverse, affirmer l'absence d'infection*, le suivi repose sur les examens suivants :
 - sérologie VIH initiale,
 - 3 à 6 semaines après l'arrêt du traitement : sérologie VIH, dosage de l'antigénémie p24 ou ARN-VIH plasmatique si ce test est disponible,
 - puis trois mois après l'arrêt du traitement, nouvelle sérologie VIH. Cette recherche supplémentaire s'explique par le risque potentiel de retard d'apparition des anticorps du fait du traitement. Pour les accidents du travail, elle sera également réalisée à 6 mois pour des raisons médico-légales.

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

ÉVALUATION

Dans un contexte de données limitées, d'une part sur l'efficacité des antirétroviraux dans cette indication, et d'autre part sur la tolérance et l'observance du traitement chez les personnes exposées, une évaluation nationale est proposée. Celle-ci sera gérée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

Elle sera réalisée sur la base d'un questionnaire de déclaration à remplir pour toute personne venant consulter après un risque d'exposition au VIH. Quatre parties de déclaration sont disponibles et correspondent aux étapes successives de la prise en charge d'une personne exposée au VIH : consultation initiale, consultation à 1 mois, suivi sérologique dans les premiers 3 mois et suivi sérologique à 6 mois en cas d'accident du travail. L'InVS recommande pour des raisons épidémiologiques une surveillance à 6 mois. Les questionnaires seront complétés durant les consultations par les médecins des urgences, les médecins référents et/ou les médecins du travail et font office de dossier médical.

RECOMMANDATIONS

Quatre études françaises importantes, pour lesquelles des résultats préliminaires sont disponibles, apportent un éclairage impor-

* Une exploration virologique pendant le traitement a peu de chances de montrer l'infection.

tant sur la prise en charge et la chimioprophylaxie des personnes exposées au VIH [7-10].

D'une manière générale, il apparaît que :

- un dispositif de prise en charge se soit réellement mis en place en France, même s'il persiste des inégalités géographiques,
- le délai de mise sous chimiothérapie préventive est court dans les AES professionnels et globalement conforme aux recommandations ; il est plus long dans les accidents sexuels,
- la tolérance et l'observance semblent plutôt bonnes.

Cependant,

- le suivi, qu'il y ait ou non une prescription d'une chimioprophylaxie, est loin d'être satisfaisant,
- la chimioprophylaxie est souvent standardisée. Les informations sur la personne source sont insuffisamment connues, et de ce fait le traitement est insuffisamment adapté.

Il faut également signaler le nombre important de femmes enceintes exposées à un risque de transmission : 3,5 % dans l'enquête nationale du GERES [7].

Les actions à entreprendre ou à développer concernent d'une part la prise en charge des personnes exposées au risque d'infection et d'autre part le dispositif de prise en charge.

Recommandation concernant la prise en charge
des personnes exposées au risque d'infection

Obtenir rapidement le statut sérologique de la personne source

L'obtention rapide d'une sérologie VIH chez la personne source est susceptible d'éviter la mise sous traitement ou de permettre rapidement un arrêt de la chimioprophylaxie. Si les résultats des tests ELISA (qui est l'examen de référence) ne peuvent être obtenus rapidement, l'utilisation de tests « rapides » est possible et doit être disponible au sein des hôpitaux. Dans tous les cas les résultats devront être confirmés rapidement par un test ELISA classique.

Adapter la prescription – mettre à disposition les traitements antirétroviraux aux urgences hospitalières

Né de la première circulaire (kit AZT), le principe des kits est apprécié des médecins des urgences car standardisé. Ils représentent une aide importante pour les cliniciens face à des situations urgentes. Toutefois, ils se limitent pour la plupart à trois molécules et ne permettent donc pas au clinicien d'adapter sa

prescription au cas par cas, en particulier lorsque la personne source est traitée par antirétroviraux. C'est pourquoi il apparaît nécessaire de réaliser plutôt des trousse dans lesquelles seraient disponibles au moins 5 antirétroviraux en proposant cependant des schémas-types de traitement pour guider le clinicien. Ces schémas types doivent être élaborés avec le médecin-référent. Ces trousse doivent contenir un traitement pour un minimum de 72 heures afin de tenir compte des accidents survenus pendant le week-end.

Il faut souligner le danger du déconditionnement des IP, produits instables, qui peuvent perdre leur activité. Les pharmaciens hospitaliers chargés de préparer les trousse doivent donc porter une attention particulière à ce sujet. Le respect des recommandations des fabricants est donc fondamental.

Améliorer le suivi des personnes ayant eu recours au dispositif

Le constat d'un mauvais suivi, notamment après les accidents sexuels, est unanime.

Il convient donc de favoriser toute initiative visant à améliorer le suivi des personnes exposées à un risque de transmission du VIH. Toute personne ayant recours à une structure hospitalière suite à un accident exposant doit recevoir une brochure d'information sur les risques de contamination, les antirétroviraux, leurs effets secondaires, l'importance de l'observance et la nécessité du suivi avec le rythme des consultations attendues. Enfin les médecins doivent accorder une particulière attention à la question de l'observance du traitement et à l'intérêt de son suivi.

Être attentif aux risques de rupture de confidentialité

Compte tenu de la nature de certains accidents, il convient que tous les intervenants soient attentifs au respect du secret professionnel et à tout élément pouvant rompre la confidentialité. Certaines ruptures de confidentialité, liées à des bordereaux de remboursement des antirétroviraux par l'Assurance-Maladie, ont été rapportées.

Évaluer spécifiquement les risques professionnels pour les femmes enceintes et renforcer leur prévention

Lorsqu'un accident avec exposition à risque de transmission du VIH survient chez une femme enceinte, la femme doit être informée en toute objectivité, d'une part, des risques de transmission du VIH et d'autre part, de ceux liés à la prescription d'un traitement antirétroviral. L'avis du médecin-référent est recommandé.

Compte tenu des risques d'un traitement antirétroviral pour l'enfant, les femmes enceintes susceptibles d'être exposées professionnellement au VIH doivent être informées des risques et de la nécessité d'appliquer strictement les mesures de protection. Lorsque l'évaluation montre un risque élevé, le médecin du travail devrait pouvoir proposer des aménagements de poste. Mais le problème va bien au-delà du VIH : c'est le problème de l'ensemble des risques infectieux pour les soignantes enceintes qui est soulevé et qui mériterait une réflexion globale et des dispositions rendant possibles les aménagements des postes nécessaires.

Recommandations concernant les dispositifs de prise en charge

Former les médecins hospitaliers

Il convient de former, en priorité, les médecins référents. L'importance du rôle des CISIH en matière d'information et de formation des acteurs hospitaliers à l'échelon régional doit être rappelée et soulignée. Les médecins des urgences étant souvent les premiers consultés, leur formation à la prise en charge des personnes exposées à un risque d'infection est également fondamentale. Il convient, par ailleurs, de développer des formations au sein des établissements de santé sur la prévention des risques liés au sang et la conduite à tenir en cas d'accident. Il s'agit de diminuer certaines inégalités régionales dans l'accès au dispositif.

D'une manière générale, il est souhaitable que les recommandations sur la conduite à tenir en cas d'exposition au risque de transmission du VIH soient disponibles aux urgences de tous les établissements de santé et que les grilles d'aide à la décision et à la prescription soient affichées ou facilement accessibles.

Une attention toute particulière devra être portée aux dispositifs régionaux d'accueil et de prise en charge des personnes victimes de violences sexuelles (circulaire DGS/DH n° 97/380 du 27 mai 1997) et à la formation des soignants chargés de l'accueil et de la prise en charge de ces victimes.

Améliorer la visibilité du dispositif

Même si le nombre de recours post-exposition est croissant dans les hôpitaux, le dispositif reste mal connu en dehors des établissements hospitaliers. Il s'agit donc de mieux le faire connaître auprès du public. Un effort particulier doit être réalisé en direction de certaines populations particulièrement exposées : les conjoints de partenaires infectés, les toxicomanes, les homosexuels à par-

tenaires multiples... Les services hospitaliers qui prennent en charge des patients infectés par le VIH doivent mettre à leur disposition des brochures d'information sur la conduite à tenir en cas d'exposition au VIH et au VHC.

Promouvoir, à travers le dispositif, les actions de prévention

Le dispositif ne doit pas se limiter à fournir une réponse thérapeutique, il doit être l'occasion de soutenir la personne en situation de stress et de renforcer les messages de prévention qu'il s'agisse de pratiques professionnelles ou sexuelles. Il est nécessaire de développer un dialogue sur les risques, de promouvoir la prévention du risque lié au sang et au sexe pour éviter que la chimioprophylaxie ne soit vécue comme une « pilule du lendemain ». Il apparaît souhaitable que les programmes de formation des médecins intègrent outre les questions relatives à la chimioprophylaxie, le « counseling » (accompagnement) et la prévention.

Points forts

En cas d'exposition à un risque d'infection, le choix du traitement antirétroviral doit se faire au cas par cas en tenant compte en premier lieu du type d'exposition, de sa sévérité et du traitement éventuellement reçu par la personne source. L'évaluation du risque d'infection ne doit pas se limiter à l'infection par le VIH et doit être élargie aux hépatites.

Il est recommandé :

- que des trousseaux contenant au moins cinq antirétroviraux soient mis à disposition des services d'urgences afin que les médecins puissent adapter au mieux leurs prescriptions,
- que l'évaluation du risque prenne en compte les infections par les virus des hépatites B et C.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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 un autre liquide biologique.
2. Prise en charge des personnes atteintes par le VIH. Rapport d'experts 1996 sous la présidence de J. Dormont. Flammarion Médecine-Science, Paris, 1996.

3. Rapport du groupe de travail sur le diagnostic précoce de l'infection par le VIH au directeur général de la santé. Février 1998. Ministère de l'emploi et de la solidarité – Secrétariat à la santé.
4. Infections professionnelles par le VIH en France chez le personnel de santé – Le point au 30 juin 1998. F. Lot, A.C. de Benoist et D. Abiteboul. BEH n° 18/1999.
5. PERDUE B. et al. HIV-1 transmission by a needle-stick injury despite rapid initiation of four drug postexposure prophylaxis. Abstract 210. Chicago 1999.
6. ROUZIOUX C. Suivi des marqueurs virologiques après exposition. Colloque « les accidents d'exposition au VIH ». Colloque BMS du 11 mars 1999 à Paris.
7. Prise en charge et chimioprophylaxie des expositions au VIH à l'AP-HP – Premier bilan 1997-1998. Direction de la politique médicale.
8. Pratiques de chimioprophylaxie après AES chez les personnels soignants dans 155 hôpitaux français en 1998 – résultats préliminaires. A. Tarentola et coll. Colloque « les accidents d'exposition au VIH ». Colloque BMS du 11 mars 1999 à Paris.
9. PROVOT M.H. Prise en charge des expositions sexuelles accidentelles au VIH : l'expérience de l'hôpital Bichat-Claude Bernard. Colloque « les accidents d'exposition au VIH ». Colloque BMS du 11 mars 1999 à Paris.
10. DEBAB Y. et al. Prise en charge des AES dans 22 CHU. Colloque « les accidents d'exposition au VIH ». Colloque BMS du 11 mars 1999 à Paris.

Toxicomanie : substitution et antirétroviraux

Pour les patients toxicomanes atteints par le VIH, la décision de débiter un traitement antirétroviral pose deux questions très différentes. Il s'agit d'abord de l'accès de ces patients aux antirétroviraux et ensuite des interactions pharmacologiques que pourraient avoir les antirétroviraux avec les produits consommés et les médicaments de substitution.

Il n'y a aucune raison de limiter l'accès d'une personne toxicomane atteinte par le VIH au traitement par les antirétroviraux. La décision de traiter doit tenir compte du bilan clinique, immuno-virologique, de la demande du patient, de ses difficultés psychiques (notamment l'angoisse et la dépression, si fréquentes) et de ses difficultés sociales. La stratégie de traitement s'efforcera de faciliter l'accès aux soins, une bonne observance et une surveillance régulière.

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

L'effet de la consommation de toxiques sur la pharmacologie des antirétroviraux est mal connu. L'existence d'une hépatopathie chronique, notamment alcoolique (souvent aggravée par une hépatite virale C concomitante), fragilise considérablement les patients et rend plus aléatoire la tolérance des antirétroviraux et notamment des IP et des INN.

Le traitement de patients infectés par le VIH et recevant des produits de substitution pour le sevrage de la toxicomanie, pose le problème des interactions médicamenteuses. Les produits de substitution utilisés en France, sont la méthadone, la buprénorphine (Subutex®) ou dans de plus rares cas la morphine.

Méthadone et buprénorphine sont métabolisées par le cytochrome P450 (CYP), la méthadone par les CYP3A4, CYP2D6 [1], la buprénorphine par le CYP3A [1, 2]. Compte tenu de ce métabolisme, des interactions avec les IP ou INN sont donc très probables.

MÉTHADONE

L'effet des antirétroviraux sur les concentrations de méthadone est résumé tableau 17-1. Parmi les IP, le ritonavir et le nelfinavir sont inducteurs et diminuent les concentrations de méthadone et agissent par leurs propriétés inductrices enzymatiques [3]. Par contre, l'indinavir et le saquinavir ne modifient pas les concentrations de méthadone. Ces résultats ont été obtenus chez un petit nombre de patients. Les INN (névirapine et éfavirenz) sont inducteurs et diminuent les concentrations de méthadone conduisant à des syndromes de sevrage [4-6]. Même si les concentrations de

Tableau 17-1 Effets des antirétroviraux sur les concentrations de méthadone

Antirétroviraux	Effet sur les concentrations de méthadone
Analogues nucléosidiques	Aucun ou non étudié [7]
Inhibiteurs de protéase Ritonavir Nelfinavir Indinavir Saquinavir Amprénavir	Diminution (60 % 1 patient) [3] Diminution (50 à 60 % 2 patients) [3] Aucun chez 6 patients [3] Aucun (1 patient) [3] Non étudié
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse Névirapine Éfavirenz Delavirdine	Concentrations faibles, syndrome de sevrage [4, 5] Diminution probable ; nécessité d'augmenter les doses décrites [6] Non étudié

méthadone « efficaces » n'ont pas été clairement définies, il est possible dans certains centres d'effectuer une mesure des concentrations plasmatiques, afin de faciliter l'individualisation de la posologie.

La méthadone de par ses effets digestifs peut modifier la pharmacocinétique des antirétroviraux ; il a été rapporté des diminutions de concentrations de la ddl (60 %) et de la d4T (18 %). Il y a donc lieu d'être vigilant et probablement de ne pas prescrire simultanément ddl et méthadone. Par contre l'augmentation des concentrations d'AZT de 40 % est expliquée par un effet inhibiteur de la méthadone sur la glucuroconjugaison de l'AZT [7] sans conséquences cliniques.

BUPRÉNORPHINE

Le métabolisme de la buprénorphine n'est pas connu en totalité. Il semble que le CYP3A joue un rôle important dans la formation du principal métabolite, la norbuprénorphine [8]. In vitro, des propriétés inhibitrices du ritonavir et à un moindre degré de l'indinavir ont été démontrées [1]. Cependant, on ne dispose pas d'information sur les interactions médicamenteuses in vivo. Il faut noter que les concentrations de buprénorphine sont faibles et donc difficile à doser, ce qui explique au moins en partie l'absence d'étude à ce jour.

MORPHINE

La morphine est métabolisée par glucuroconjugaison. Par contre, il est possible qu'une diminution modeste des concentrations puisse survenir lors de l'association avec des antirétroviraux « inducteurs enzymatiques » tels que ritonavir, nelfinavir, névirapine et éfavirenz. Les conséquences thérapeutiques sont difficiles à prévoir.

CONCLUSION

Les risques d'interactions entre médicaments de substitution et antirétroviraux sont encore mal connus. Les données actuelles

montrent qu'il existe un risque de survenue de syndrome de sevrage lorsque ritonavir, nelfinavir, la névirapine et l'éfavirenz sont associés à la méthadone, nécessitant une augmentation de la posologie. La mesure de la concentration de méthadone avant et après mise sous médicament antirétroviral inducteur enzymatique peut être une aide pour le prescripteur.

Points forts

Il existe des interactions entre le ritonavir, le nelfinavir, la névirapine, l'éfavirenz et la méthadone réduisant la concentration de méthadone. Cette diminution conduit à un symptôme de sevrage. Les interactions avec la buprénorphine sont moindres.

Il est recommandé une attention particulière aux prescriptions d'antirétroviraux chez les patients recevant de la méthadone. Un dosage plasmatique de la méthadone peut être utile afin de faciliter l'individualisation de la prescription.

BIBLIOGRAPHIE

1. IRIBARNE C., BERTHOU F., CARLHANT D. et al. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylations by three HIV-1 protease inhibitors. *Drug Metab. Dispos.*, 1998, 26 : 257-260.
2. EAP C.B., BERTSCHY G., POWELL K., BAUMANN P. Fluvoxamine and fluoxetine do not interact in the same way with the metabolism of the enantiomers of methadone. *J. Clin. Psychopharm.*, 1997, 17 : 113-117.
3. BEAUVERIE P., TABURET A.M., DESSALLES M.C. et al. Therapeutic drug monitoring of methadone in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *AIDS*, 1998, 12 : 2510-2511.
4. ALTICE F.L., FRIEDLAND G.H., COONEY E.L. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS*, 1999, 13 : 957-962.
5. OTERO M.J., FUERTES A., SANCHEZ R., LUNA G. Nevirapine induced withdrawal symptoms in HIV patients on methadone maintenance programme : an alert. *AIDS*, 1999, 13 : 1004-1005.
6. TASHIMA K., BOSE T., GORMLEY J. et al. The potential impact of efavirenz on methadone maintenance. 9Th Eur Conference

of clinical microbiology and infectious diseases. Abst
n° P0552.

7. GOUREVITCH M.N., FRIEDLAND G. Méthadone et traitements anti-rétroviraux (partie I). *AIDS Clinical Care*, 1999, 11 : 30-31.
 8. IRIBARNE C., PICART D., DREANO Y. et al. Involvement of cytochrome P4503A4 in N-dealkylation of buprenorphine in human liver microsomes. *Life Sci.*, 1997, 22 : 1953-1964.
- KREEK M.J., GARFIELD J.W., GUTJAHR C.L., GIUSTI L.M. Rifampicin induced methadone withdrawal. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294 : 1104-1106.
- TONG T.G., POND S.M., KREEK M.J. Phenytoin induced methadone withdrawal. *Ann. Intern. Med.*, 1981, 94 : 349-351.

18

L'infection par le VIH-2

Le potentiel évolutif de l'infection par le VIH-2 est plus lent que par le VIH-1. La durée de latence clinique est plus longue que pour le VIH-1. Toutes les manifestations cliniques survenant au cours de l'infection par le VIH-1 ont été décrites au cours de l'infection par le VIH-2 : qu'il s'agisse de pathologies liées au déficit immunitaire ou au virus lui-même.

Les marqueurs prédictifs de l'évolution sont les signes cliniques, le nombre ainsi que le pourcentage de lymphocytes CD4. Il n'existe pas de test permettant de quantifier l'ARN-VIH-2 plasmatique. La seule mesure possible est celle des virémies cellulaires et plasmatiques, mais ces techniques ne sont pas disponibles en routine.

L'indication du traitement antirétroviral et de la prophylaxie des infections opportunistes est posée sur des critères cliniques et sur le nombre de pourcentage de lymphocytes CD4. La constatation, lorsqu'elle est possible, d'une virémie cellulaire positive et a fortiori d'une virémie plasmatique positive renforce l'indication d'un traitement antirétroviral car la fréquence de sa séropositivité est inversement proportionnelle au nombre de lymphocytes CD4. Le choix des antirétroviraux obéit aux mêmes critères que lors de l'infection par le VIH-1, en dehors des INN, dont l'absence d'efficacité sur le VIH-2 a été démontrée *in vitro*.

La transmission materno-fœtale du VIH-2 est possible même si sa fréquence est moins élevée que celle du VIH-1 (<5 %). Sa prévention par l'AZT est recommandée.

Une étude de cohorte multicentrique et nationale, concernant l'histoire naturelle de l'infection par le VIH-2, a été mise en place en France en 1994, sous l'égide de l'ANRS.

Points forts

L'infection par le VIH-2 évolue plus lentement que l'infection par le VIH-1. Il n'existe pas de test permettant de quantifier l'ARN-VIH-2.

Il est recommandé de se baser sur des critères clinique et immunologique pour poser l'indication d'un traitement antirétroviral et préventif des infections opportunistes.

19

Accompagnement à l'adhésion au traitement

La complexité des stratégies thérapeutiques actuelles et l'évolution de la maladie VIH vers la chronicité conduisent à mettre particulièrement en lumière la façon dont les traitements sont effectivement suivis par les patients. Des études, ces deux dernières années, ont montré que les échecs des traitements sont liés en partie à des problèmes d'observance des prescriptions. Celle-ci, surtout dans le cas de traitements chroniques et contraignants, ne peut pratiquement jamais être totale. Il importe de saisir la manière dont les patients arrivent, ou non, à s'appropriier et à suivre ces traitements, à y adhérer.

On peut distinguer :

- l'adhésion, qui est la capacité du patient à adopter une démarche active, à faire sien le traitement et à en devenir partie prenante ;
- l'observance, qui est le strict respect des prescriptions, des signes de traitement.

Cette question n'est pas nouvelle en médecine, en particulier dans le champ des maladies chroniques. Elle est complexe : la question de l'adhésion aux traitements remet aussi bien l'accent sur les conditions matérielles et sociales qui la favorisent, que sur la relation entre les soignants et le patient, ou encore sur ce qui la motive – la représentation que se fait un sujet de sa maladie, de son traitement et de ce qu'il croit pouvoir en attendre.

Outre ces facteurs, l'adhésion au traitement dépend encore de nombreux paramètres, parmi lesquels la durée du traitement, avec les risques d'usure ou de relâchement qu'elle entraîne. Il ne s'agit pas de culpabiliser les patients. Comme toujours dans le domaine clinique, la généralisation doit céder devant la singularité de chaque cas, et les conseils d'ensemble s'effacer devant l'essentiel : un rapport entre soignant et patient basé sur l'écoute, l'échange et le respect réciproque.

CONTEXTE ET ENJEUX

La prise en charge actuelle nécessite un accompagnement et un soutien aux personnes pour une adhésion volontaire aux démarches de prévention, de diagnostic et de traitement.

Cet accompagnement doit se concevoir très précocement, en amont de la décision thérapeutique. Il est nécessaire pour créer les conditions de l'observance et de son maintien, aussi bien pour les traitements après exposition que pour ceux de l'infection confirmée. Il doit pouvoir être renforcé aux étapes-clé du suivi, ce qui exige une vigilance particulière de l'ensemble des personnes impliquées dans la prise en charge. Initié dès la démarche de dépistage, il se poursuit auprès des personnes infectées par le VIH non encore traitées afin de les aider à construire le processus psychologique complexe qui leur permettra de collaborer au traitement. Enfin, il permet d'aider les personnes traitées à lutter contre les difficultés et la lassitude.

Défini au sens large, l'accompagnement comprend un soutien individuel et le soutien des proches, une prise en charge psychologique et sociale, l'information et l'éducation du patient.

Pour des thérapeutiques complexes sur un très long terme, l'adhésion aux traitements est une condition essentielle de leur efficacité. Les enjeux se situent à plusieurs niveaux :

- du patient lui-même en terme de qualité et d'espérance de vie ;
- de la pratique médicale (en anticipant la qualité de l'adhésion qu'ils pensent obtenir, les médecins risquent de biaiser les prescriptions et la prise en charge de certains types de patients réputés « mal observants ») ;
- de l'égalité des soins (les risques de mauvaise adhésion aggravant encore le risque d'exclusion sociale et/ou économique des soins) ;
- de la santé publique (une mauvaise observance favorise l'émergence de virus résistants, avec un risque de transmissions ultérieures de souches résistantes).

DIFFICULTÉS

Les recherches sur l'adhésion au traitement de l'infection à VIH se répartissent en trois principales catégories :

- les études portant sur l'évaluation de l'observance ;
- celles cherchant à établir les raisons d'une bonne, ou mauvaise observance et l'importance relative des facteurs y contribuant (facteurs économiques, sociaux, culturels, imaginaires, psychologiques, etc.) ainsi que la valeur prédictive de ceux-ci ;

– celles recherchant les moyens de l’optimiser, et les méthodes à employer préférentiellement (éducation des patients, formation des soignants...).

De l’ensemble de ces études, aux résultats en partie contradictoires, il ressort quelques données établies rejoignant les études réalisées dans d’autres maladies chroniques (diabète, tuberculose...) :

- l’évaluation de l’observance est difficile ; il n’y a pas de méthode de référence pour la mesurer ; en particulier, les médecins se font une idée fautive de l’observance de leur patient, dans les deux sens ;
- cette évaluation est souvent approximative, mais elle indique que l’observance est globalement assez médiocre ;
- les facteurs d’observance sont nombreux et complexes, et c’est leur synthèse qui détermine, dans chaque cas, la conduite du sujet ; les facteurs véritablement prédictifs d’une mauvaise observance sont rares (dépression, alcoolisme et parfois difficultés sociales) ;
- les méthodes permettant d’améliorer l’adhésion au traitement sont classiques ; elles consistent à permettre aux patients d’investir au maximum les traitements proposés et à s’en faire partie prenante, aux soignants d’améliorer leur écoute et leur disponibilité face à eux (que ce soit par le biais d’entretiens individuels, de groupes d’éducation, d’intervention des pairs, etc.).

Lors de la prise en charge, les difficultés des patients se situent à plusieurs niveaux

- Le traitement

Les effets secondaires sont variables dans leur sévérité et leur conséquence, et les patients en général insuffisamment informés de leur éventuelle survenue. Les médicaments doivent être pris régulièrement et à vie dans l’état actuel des connaissances, ce qui implique un équilibre entre le nécessaire (prise de traitement) et le tolérable (effets secondaires).

- Le patient et son entourage

La représentation de la maladie est variable dans ses dimensions psychologiques et culturelles ; la difficulté de compréhension de la maladie et de ses enjeux détermine la relation du patient à sa maladie et son éventuelle non-acceptation.

Il est difficile de parler de sa pathologie et de son vécu dans l’environnement familial, professionnel et social, par peur de la stigmatisation et d’un éventuel rejet par l’entourage.

Le projet de vie est difficile à imaginer et à construire avec des répercussions négatives de la pathologie sur la vie de couple, sur

la vie professionnelle, sur la vie sociale. L'isolement, l'absence de soutien social, la solitude sont des facteurs à ne pas négliger.

La prise en charge de la maladie ne peut reposer complètement sur l'entourage qui risque de s'user et se décourager.

En cas de pathologies associées, notamment dépression, alcoolisme, toxicomanie, hépatites virales, l'accompagnement doit, encore plus, être réfléchi et organisé.

- La relation du patient avec les soignants

La prise en charge relationnelle, au-delà des aspects techniques (CD4, ARN-VIH), est fondamentale. Elle fonde la confiance mutuelle patient/soignant ; elle nécessite une disponibilité des différentes catégories de soignants à l'écoute des difficultés du patient et dans un constant souci de confidentialité. L'éducation du patient et une information claire dont on s'assure de la compréhension sont deux éléments importants de la relation.

- Il faut, par ailleurs s'assurer que l'accessibilité des lieux de soins réponde bien aux besoins des consultants (proximité, horaires). Les procédures administratives sont parfois trop lourdes et une aide doit être apportée aux patients en difficulté.

La désocialisation grandissante de certaines populations fait apparaître de plus en plus de personnes désinsérées, isolées, en grande difficulté psychosociale et vulnérables. Malgré une demande médicale certaine, le mode de vie de ces personnes, cantonnées dans l'urgence et la survie, ne leur permet pas d'accéder aux structures habituelles de prise en charge. Certains d'entre eux fréquentent un réseau de structures d'accueil, associations caritatives, lieux d'accueil social, voire médico-social. D'autre nouent des contacts avec des équipes de terrain. Il convient donc, que des liens soient noués entre les structures sociales et médicales.

Ainsi, il est nécessaire d'organiser autour du patient le soutien et l'accompagnement dont il aura besoin à court, moyen et long terme, en fonction de son mode de vie propre, pour obtenir la meilleure adhésion possible au traitement, tout en sachant que même une motivation initiale forte ne suffit pas toujours à entretenir à long terme l'intérêt pour ce traitement.

MOYENS D'OPTIMISATION

Créer le lien entre le dépistage et la prise en charge

Les professionnels réalisant des consultations de dépistage doivent pouvoir assumer un rôle de suivi et/ou d'accompagnement des consultants à :

- l'acceptation d'un diagnostic d'infection à VIH ;
- la transition vers une prise en charge dans une structure de soins ;
- l'éventualité d'un traitement.

Ils peuvent assurer un suivi transitoire, de soutien avant le début des soins, en réponse à la demande éventuelle d'un consultant avec lequel une relation privilégiée serait établie.

Le dépistage est souvent réalisé par un médecin généraliste et les modalités de suivi (lieux, personnes...) doivent être définies au cas par cas, en s'adaptant à la situation de chaque patient.

Créer le lien entre découverte de la séropositivité et prise en charge nécessite une vigilance toute particulière lorsque le diagnostic est fait dans des contextes spécifiques, notamment au cours d'une grossesse, chez des victimes d'agression, lors de difficultés ou de désinsertion sociales, en cas d'identité culturelle marquée, chez une personne mineure.

Dans tous les cas, il faut pouvoir dispenser la meilleure information possible, tout en respectant la confidentialité et adresser la personne à une équipe référente VIH en relation avec le médecin traitant.

Organiser la prise en charge

Organisation médico-sociale

Le préalable est d'avoir une protection sociale, un toit et un entourage. Les structures existantes doivent être utilisées au mieux. Des permanences d'accès aux soins de santé dans les hôpitaux ont été créées par la loi du 29 juillet 1998 pour permettre aux personnes démunies l'accès aux soins mais il existe également des réseaux institutionnels ou associatifs de soins, d'accueil et d'accompagnement social. Des structures comme l'hospitalisation à domicile, et les appartements thérapeutiques sont des lieux d'accompagnement et d'instauration, de réaménagement et de formation au traitement pour des personnes en grande difficulté.

Organisation du traitement et du suivi

Un même patient sera plus ou moins adhérent au cours du temps ; il faut donc une vigilance et une écoute permanentes par l'ensemble des intervenants (soignants et non soignants) : infirmières, aides-soignants, psychologues, assistants sociaux, pharmaciens, diététiciens, médecins...

Démarche générale

Des améliorations peuvent être obtenues par différents moyens :

- sensibiliser les équipes (formation, approche interdisciplinaire),
- faciliter l'accès aux consultations (horaires adaptés, accueil des enfants, dépannage des patients sans rendez-vous),
- améliorer les outils d'aide destinés aux patients (présentation des médicaments, ordonnances imagées...) et pour le soignant (guide d'entretien,...).

Démarche du médecin

L'éducation et la formation du patient à sa maladie et à son traitement nécessitent du temps.

La préparation pour la première mise sous traitement est une étape particulière.

La démarche préparatoire est plus ou moins importante et plus ou moins longue selon les patients. La phase explicative doit être adaptée à chaque patient. Il faut expliquer les objectifs du traitement, ses effets secondaires, le rythme de la surveillance, définir les lieux de suivi, insister sur le caractère évolutif de ce suivi. Tout cela peut nécessiter l'aide de documents, de brochures d'information, voire de groupes de parole. Plusieurs consultations, d'une durée longue sont souvent indispensables. Il peut être nécessaire de remettre à une date ultérieure le début du traitement, si la préparation du patient est insuffisante. Rappelons que, sauf cas particulier, il n'y a pas d'urgence à débiter un traitement antirétroviral. Une bonne observance sur le long terme est probablement meilleure lorsque le patient est convaincu du bien-fondé de la nécessité de débiter un traitement.

Lors des changements de traitement et pour le suivi au long terme, une nouvelle motivation à l'adhésion et des réadaptations sont nécessaires pour lutter contre la lassitude.

Chez les femmes une information et une discussion doivent être engagées concernant la grossesse, y compris avant d'engager un traitement.

Il faut permettre au patient d'exprimer ses difficultés, y compris d'oser dire qu'il ne suit pas le traitement prescrit. Les effets secondaires et les difficultés de prise de médicament doivent être pris en compte. Les effets secondaires décrits ces dernières années, en particulier les modifications de la répartition des graisses peuvent amener le patient à arrêter son traitement. Il ne faut pas en négliger l'impact sur le patient.

Les résultats cliniques et biologiques doivent être clairement expliqués au patient ; ils ne doivent pas être le seul sujet de discussion au cours des consultations.

Rôle des différents acteurs

La prise en charge ne se conçoit que dans une équipe, le médecin doit s'appuyer sur d'autres professionnels et d'autres intervenants

La coordination et la relation de confiance entre le référent hospitalier et le médecin de ville doivent être bonnes pour éviter que le patient ne soit pas suivi exclusivement à l'hôpital, après la mise en route du traitement. Il faut déterminer avec chaque patient la personne la plus appropriée pour le suivre, que ce soit en ville ou à l'hôpital, avec une réévaluation régulière de ses besoins. Le choix du patient doit être respecté.

L'éducation du patient est un élément important de l'accompagnement. Elle est d'abord réalisée par le médecin dans le cadre de sa consultation. Des personnes ressources dans les centres hospitaliers, notamment des infirmières, peuvent répondre sans délai aux questions des patients. Cela nécessite que du temps y soit consacré spécifiquement.

Infirmiers et psychologues ont également un rôle essentiel ; l'organisation de consultations orientées sur l'accompagnement thérapeutique nécessite une reconnaissance des actes et donc la mise à disposition de moyens financiers. Cela est aussi vrai pour la reconnaissance des actes des diététiciens. Les conseils hygiéno-diététiques sont en effet un élément important de la prise en charge, renforcé récemment par les signes d'effets secondaires du traitement.

Les pharmaciens, qu'ils travaillent en ville ou à l'hôpital, ont un rôle important à jouer dans l'explication des traitements, des effets secondaires possibles, et leur gestion quotidienne. Ils peuvent remettre des documents adaptés. Ils devraient participer aux séances de formation des personnes intervenant dans l'accompagnement et l'adhésion au traitement, ainsi que dans les séances d'éducation organisées pour les patients.

Les associations de personnes atteintes qui organisent des groupes d'auto-support, des séances et des séminaires de formations sur les traitements, des lignes d'écoute et des entretiens individuels et qui éditent de nombreux documents, sont un élément important de ce travail en réseau. L'éducation par les pairs est un élément reconnu comme important, favorisant l'adhésion, pour les patients qui le souhaitent.

Il est important de mettre en place pour les soignants des formations à l'écoute et l'éducation.

Le travail en réseau entre les différents intervenants est un outil à privilégier. Si la relation entre médecin et malade est centrale, la prise en charge psychologique et sociale doit être faite égale-

ment avec le concours des autres intervenants : pharmaciens, infirmiers, psychologues, travailleurs sociaux, hospitaliers ou libéraux, acteurs associatifs. L'ensemble des intervenants doit être attentif au respect continu de la confidentialité.

CONCLUSION

La recherche dans le domaine des sciences humaines autour du VIH doit être renforcée. Les expériences en cours doivent être évaluées. Les patients en échec thérapeutique doivent faire l'objet de recherche particulière.

L'important n'est pas seulement de prescrire, mais d'abord d'aider chaque patient à prendre conscience des données de sa maladie et des enjeux du traitement dans sa propre stratégie de vie. Il s'agit d'optimiser au maximum les conditions médicales, psychologiques et sociales, en accompagnant le patient dès le dépistage, au moment de la mise en route du traitement et tout au long du suivi. Il faut permettre à chaque sujet d'adhérer au traitement qui lui est proposé, avec ses moyens et ses capacités de mobilisation propres.

Points forts

Les contraintes des stratégies thérapeutiques actuelles sont importantes : prise de nombreux médicaments effets secondaires, traitement à vie, observance stricte des prescriptions... Elles nécessitent que les soignants accompagnent au mieux les personnes infectées par le VIH à l'adhésion au traitement. L'évaluation des actions menées dans ce domaine et des outils utilisés pourra permettre d'améliorer la prise en charge des patients.

Il est recommandé une attention particulière :

- à la préparation au traitement, puis à la réévaluation permanente des difficultés rencontrées par le patient,
- au dialogue et à l'instauration d'une écoute attentive,
- à la coopération entre les différents intervenants, centrée sur les besoins de la personne. Ce point est particulièrement important pour les personnes en situation précaire.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELHAUSER A. La « compliance » en question. Cliniques méditerranéennes, 1999, 59-60 : 41-93.
- BESCH C.L. Compliance in clinical trials. AIDS, 1995, 9 : 1-10.
- BLACKWELL B. Treatment adherence : a contemporary review. Psychosomatics, 1979, 20 (1) : 163-182.
- CHESNEY M.A., FOLKMAN S. Psychological impact of HIV disease and implications for intervention. Psychiatric Clinic of North America, 1994, 17 (1) : 163-182.
- CRESPO-FIERRO M. Compliance/adherence and care management in HIV disease. J. Assoc. Nurses AIDS Care, 1997, 8 (4) : 43-54.
- METHA S., MOORE R.D., GRAHAM N.M.H. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. AIDS, 1997, 11 (14) : 1665-1670.
- MOATTI J.P., SOUVILLE M. L'observance des thérapeutiques antirétrovirales de l'infection à VIH ; 1998 ou l'année de prise de conscience. La lettre de l'infectiologie, 1999, 3, suppl 3 : 44-46.
- MORIN M. Prise en charge thérapeutique du sida et observance. ANRS information, 1998, 24 : 49-51.
- MORIN M., MOATTI J.P. Observance et essais thérapeutiques : obstacle psychosociaux dans la recherche sur le traitement de l'infection par le VIH. Natures Sciences Sociétés, 1996, 4 (3) : 228-240.
- MUNZENBERGER N., CASSUTO J.P., GASTAUT J.A. et al. L'observance au cours des essais thérapeutiques dans l'infection à VIH, une discontinuité entre l'histoire de patients et la logique des essais. La Presse Médicale, 1997, 26 (8) : 358-365.
- Rapport de la DGS (coordonné par D. Bessette, MISP à la division sida) – Accompagnement des personnes atteintes par l'infection à VIH pour une meilleure adhésion aux traitements antirétroviraux. 1999.
- SALICRU R. Compliance ou adhésion ? Le Journal du SIDA, 1997, 101 : 18-20.