

teurs de CP sont de plus en plus souvent confrontés à des virus ayant développé une résistance primaire ou secondaire chez un patient-source traité et doivent adapter la CP aux résistances suspectées, au vu du dossier médical ou à l'examen clinique.

Les résultats de cette enquête soulèvent le problème de l'adaptation individuelle de la chimioprophylaxie antirétrovirale après accident exposant au sang chez les personnels de santé. Ils posent la question du choix des antirétroviraux contenus dans les « kits », celle de la formation des Urgentistes et des médecins référents à la prescription de molécules de plus en plus diverses et enfin celle de l'épidémiologie de la résistance des souches virales en cause dans les AES.

Cette étude, terminée en Octobre 1998 se poursuit par l'étude de la sensibilité aux antirétroviraux des souches VIH en cause dans les AES. Le suivi des personnes exposées et des chimioprophylaxies a depuis été instauré par l'Institut de Veille Sanitaire.

REMERCIEMENTS

Les membres du comité de pilotage

Pr E. BOUVET (GERES, Hôpital Bichat, Paris); Dr. A. CERTAIN (Pharmacie Centrale Hôpital Bichat); Dr S. FEGUEUX (DGS; Division SIDA); Dr. L. FLEURY (GERES, AP-HP); Dr C. GOJJARD (Médecine Interne Hôpital de Bicêtre); Dr M-F. LAVILLE (GERES, Médecine du Travail Hôpital Pellegrin, Bordeaux); Dr. F. LOT (InVS); Dr. A. MACHADO (GERES); Dr C. MELMAN (VIH Info Soignants); Dr. B. MIGUERES (GERES); Dr J-M. NADAL (DH, Mission SIDA); Dr M-H. PREVOT (Hôpital Bichat); Dr. C. REKACEWICZ (INSERM); Dr. A. TARANTOLA (GERES); Dr A. TRYLESINSKI (Laboratoires ROCHE) tiennent à remercier

les correspondants de l'étude, les médecins référents, les présidents de CLIN, les médecins du travail, les pharmaciens, les médecins biologistes et toutes les personnes chargées du recueil et de la transmission des données dans les 155 hôpitaux participants. Merci également à Monsieur WYDRYCK du SESI pour son aide dans la gestion du fichier de la Direction de Hôpitaux qui a servi de base au tirage au sort aléatoire des établissements participants.

Cette enquête a pu être réalisée en partie grâce à un soutien des Laboratoires ROCHE et BRISTOL-MYERS-SQUIBB.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Centers for Disease Control: Case-control study on HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood - France, United Kingdom, and United States, January 1988 - August 1994. *MMWR* 1995 ; 44, n° 50.
- [2] Étude cas-témoins sur les séroconversions VIH chez le personnel de santé après exposition percutanée à du sang contaminé. États-Unis, France et Royaume-Uni, janvier 1988 - août 1994. *BEH* n° 18/ 1996.
- [3] Ministère de la Santé. Note d'information DGS/DH/DRT N° 666 du 28 octobre 1996 relative à la Conduite à Tenir, pour la Prophylaxie d'une Contamination par le VIH, en cas d'Accident avec Exposition au Sang ou à un Autre Liquide Biologique chez les Professionnels de Santé.
- [4] Ministère de la Santé. Circulaire DGS/DH/DRT/DSS n° 98/228 du 9 avril 1998 relative aux recommandations de mise en œuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH.

ENQUÊTE

RESTAURATION IMMUNITAIRE ET PROPHYLAXIE DES INFECTIONS OPPORTUNISTES

Chapitre extrait du rapport 1999 du Professeur J.-F. DELFRAISSY :
« *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH* »,
édité chez FLAMMARION, MÉDECINE - SCIENCES, 26, rue Racine, 75006 Paris

Auteurs ayant contribué à ce chapitre :
D. Costagliola¹, S. Matheron², T. May³, F. Raffi⁴, D. Salmon⁵
sous la direction du Pr. P. Morlat, CHU de Bordeaux

Les indications et les modalités de prévention primaire des infections opportunistes dans la prise en charge des patients immuno-déprimés ont peu évolué depuis les recommandations publiées en 1996 [1]. Elles sont schématisées dans le *tableau 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 immunovirologique 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 le cotrimoxa-

1. INSERM SC4
2. Hôpital Bichat - Claude Bernard
3. CHU de Nancy
4. CHU de Nantes
5. Hôpital Cochin

Tableau 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
Cardiose Cryptococcose Infection à <i>Herpès viridae</i>		Prophylaxies primaires non recommandées	

zole 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 anti-génémie 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 1 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/mm³,
- 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/mm³ 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/mm³ 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 atypique dans les premières semaines suivant la mise en route d'une multithérapie antirétrovirale chez des patients ayant des lymphocytes CD4 < 200/mm³ [14].

Cette éventualité impose d'effectuer durant cette période critique en cas de signes d'appel :

- une radiographie du thorax (pneumocystose, tuberculose),

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/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 rétinopathie à CMV cicatricielle est possible si le taux de CD4 est > 100/mm³ depuis au moins 6 mois. Pour les autres infections opportunistes, une interruption des traitements peut être envisagée lorsque les CD4 sont > 200/mm³ depuis plus de 6 mois.

- un fond d'œil et la recherche de marqueurs de réplication du CMV (surtout si le nombre de lymphocytes CD4 est < 100/mm³),
- des hémocultures à mycobactéries si le nombre de lymphocytes CD4 est < 50/mm³.

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.

RÉFÉRENCES

- [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-July 3 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 discontinuation 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.* Immuno-pathology as a result of highly active antiretroviral therapy in HIV1-infected patients. *AIDS*, 1999, 13 : 177-184.