



LE POINT SUR...

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT PRÉCOCE DE L'INFECTION À V.I.H.

(Juin 1990)

En février 1990, le ministre de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale demandait au P^r Jean Dormont de présider un groupe d'experts (1) chargé d'établir des recommandations sur les protocoles et modes de soins les plus appropriés au traitement précoce des patients infectés par le V.I.H.

Le rapport, remis en juin 1990, comporte une synthèse dont nous publions le texte. La version intégrale peut être obtenue auprès de la Direction des Hôpitaux, mission SIDA, 1, place de Fontenoy, 75007 Paris.

INTRODUCTION

La contamination par le V.I.H. entraîne une infection chronique dont l'évolution comporte une aggravation progressive, caractérisée à long terme par des phases aiguës entrecoupées de périodes de rémission. Le développement des mesures de prise en charge médicale à un stade précoce permet de ralentir cette évolution et de réduire considérablement la fréquence de certaines complications.

La prise en charge des patients contaminés ne peut pas se limiter aux seuls aspects médicaux. Le développement des traitements précoces conduit inéluctablement à une augmentation des besoins et des demandes de prises en charges globales (médicales, psychologiques et sociales) de l'infection. Il est nécessaire de développer des études permettant l'évaluation de ces besoins.

Ce traitement global devra être adapté aux différents groupes de population touchés par l'infection. Les problèmes spécifiques que rencontrent par exemple les toxicomanes, les enfants, les femmes enceintes, les immigrants, les homosexuels masculins, les détenus, les personnes en situation de précarité doivent être pris en compte à la fois par les différentes catégories d'acteurs sur le terrain et par les pouvoirs publics.

Tout ceci nécessite que soient améliorés l'accès aux soins sociaux et l'accès aux soins psychologiques et impose donc une prise en charge dans le cadre de réseaux multi-disciplinaires.

PROPHYLAXIE PRIMAIRE DE LA PNEUMOCYTOSE (P.P.C.)

En 1990, la prophylaxie primaire de la P.P.C. occupe une place centrale dans la prise en charge précoce des patients infectés par le V.I.H. Il est indispensable qu'elle puisse être appliquée chez tous les patients susceptibles d'en bénéficier. Cela justifie un suivi régulier des personnes séropositives et devrait renforcer les motivations individuelles à se faire dépister.

La prophylaxie primaire de la P.P.C. est indiquée chez tout patient dont le nombre de lymphocytes T_4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$ et/ou en proportion inférieure à 15 %, lors de deux examens successifs, à un mois d'intervalle, que ce patient soit ou non symptomatique. Le choix de l'une ou l'autre des méthodes recommandées (aérosols de pentamidine ou cotrimoxazole *per os*) est laissé à l'appréciation du médecin.

S'agissant des aérosols de pentamidine, le sel de pentamidine qui doit être utilisé est l'iséthionate (Pentacarinat®). Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) en octobre 1989 et a été commercialisé en mai 1990. La posologie recommandée par la commission d'A.M.M. est de 300 mg une fois par mois. Le nébuliseur actuellement recommandé est le Respirgard II® (appareil à usage unique disponible en France). L'administration doit être

conforme aux recommandations de l'A.M.M. et la technique requise doit être rigoureuse. Cet acte médical nouveau doit être individualisé au sein de la nomenclature dans les délais les plus brefs. Tout patient devrait pouvoir accéder à ce traitement prophylactique, soit au niveau des structures hospitalières soit à l'aide des structures privées ou d'associations.

S'agissant du cotrimoxazole, la posologie dont l'efficacité a été démontrée est de 1 600 mg de sulfaméthoxazole associé à 320 mg de triméthoprime, soit un comprimé toutes les douze heures de Bactrim® ou d'Eusaprim® « forte ». Une posologie réduite de moitié semble efficace et entraînerait moins d'effets secondaires; bien que cette posologie n'ait pas été évaluée par des essais cliniques rigoureux, c'est actuellement la plus couramment utilisée. L'intérêt d'associer systématiquement l'acide folinique n'est pas établi. Une surveillance de l'hémogramme est indispensable.

Le groupe considère que la mise en œuvre de la prophylaxie primaire de la P.P.C. devrait rapidement entraîner l'exonération du ticket modérateur chez les patients concernés.

AUTRES PROPHYLAXIES PRIMAIRES

La prophylaxie primaire de la toxoplasmose et celle de la tuberculose font actuellement l'objet d'essais cliniques. Le traitement prophylactique est d'indication discutable pour l'herpès, non réalisable en pratique pour l'infection à cytomégalovirus et non justifié pour les candidoses.

TRAITEMENT PRÉCOCE PAR LA ZIDOVUDINE

Chez les séropositifs asymptomatiques il est recommandé de prescrire la zidovudine quand les lymphocytes T_4 sont en nombre absolu inférieurs à $200/\text{mm}^3$ et/ou en proportion inférieurs à 15 % des lymphocytes totaux lors de deux examens successifs. Chez des sujets dont le nombre de cellules T_4 se situe entre 200 et $500/\text{mm}^3$, le bénéfice en terme de survie et de confort de vie et le rapport bénéfice/risque étant encore incertain, la décision de commencer le traitement par la zidovudine pourrait tenir compte de facteurs tels que l'apparition de quelques signes cliniques (par exemple candidose buccale persistante après traitement symptomatique), la pente relativement rapide de décroissance du chiffre de lymphocytes T_4 ou l'existence d'autres signes biologiques tels qu'un taux élevé β_2 -microglobuline en l'absence de tout signe clinique intercurrent, la réapparition d'une antigénémie P24 et peut-être dans l'avenir les données obtenues par virémie quantitative.

L'existence de polyadénopathies, d'une splénomégalie modérée ou de signes tels qu'un zona isolé ou une leucoplasie chevelue limitée de la langue, ne sont pas en soi, chez des sujets par ailleurs asymptomatiques, des indications à la prescription de zidovudine. L'existence d'un sarcome de Kaposi n'est pas, non plus, en soi une indication au traitement par la zidovudine.

En revanche ce traitement est indiqué en cas de thrombopénie profonde (moins de $30\,000/\text{mm}^3$) et/ou symptomatique.

La dose de zidovudine préconisée se situe entre 500 mg et 1 g/j. Les études américaines ont prouvé, tant chez les sujets asymptomatiques qu'au cours du SIDA, l'efficacité et la meilleure tolérance d'une dose de 500 à 600 mg/j, par rapport à des doses élevées de l'ordre de 1 500 mg/j (qui entraînent souvent une toxicité hématologique obligeant à diminuer les doses dans ce groupe). Cependant, aucune étude jusqu'à présent n'a comparé l'efficacité d'une dose de 500 mg à une dose de 1 g.

En ce qui concerne la fréquence quotidienne d'administration, la prise nocturne a été abandonnée, même pour ceux qui maintiennent la recommandation de 6 prises dans les 24 heures. La tendance actuelle est de préconiser 3 à 4 prises quotidiennes. La réduction à 2 prises/j nous paraît contestable compte tenu des données disponibles.

L'administration simultanée à la zidovudine d'acide folinique ou de vitamine B₁₂, n'est pas recommandée.

La surveillance hématologique des patients traités par la zidovudine doit être rigoureuse. Il est conseillé de réduire de moitié la dose si le chiffre d'hémoglobine (normal au départ) tombe au-dessous de 10 g/100 ml ou si le chiffre de leucocytes tombe au-dessous de 2 000/mm³ ou si le chiffre de polynucléaires neutrophiles tombe au-dessous de 1 200/mm³. Il est recommandé d'interrompre le traitement et le chiffre d'hémoglobine est inférieur à 7,5 g, celui de leucocytes inférieur à 1 500 ou celui de polynucléaires inférieur à 750. Le traitement peut être repris à demi-dose lorsque ces chiffres remontent au-dessus des valeurs précédentes. Les données hématologiques doivent être vérifiées à deux examens successifs avant toute modification thérapeutique. Le médecin doit faire preuve d'une vigilance accrue en cas d'association à la zidovudine d'un autre médicament pourvu de toxicité hématologique.

L'augmentation prévisible du nombre des indications oblige à adapter l'organisation actuelle de la prescription et de la distribution. Les comités hospitaliers qui sont chargés de leur régulation (appelés aussi « Comités des antiviraux ») doivent continuer de jouer leur rôle décisionnel, mais il est souhaitable que, par leur intermédiaire, la zidovudine puisse être prescrite par les médecins de ville. Dans cet esprit, il serait donc opportun que les médecins de ville puissent être associés à l'activité des comités. En vue de limiter le déplacement des malades, il est recommandé qu'un nombre suffisant de pharmacies hospitalières (actuellement 200) puissent stocker le médicament et qu'il n'y ait pas de difficultés pour le patient d'obtenir le médicament en dehors du lieu de prescription d'origine. Nous ne recommandons pas, dans la situation actuelle, la distribution en officine. Deux moyens complémentaires doivent être prévus pour permettre aux comités et aux pharmacies hospitalières d'accroître leur activité.

AUTRES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX

Leur utilisation ne peut s'effectuer que dans le cadre d'essais thérapeutiques. La didéoxynosine (ddl) est pour l'instant réservée aux patients atteints d'A.R.C. ou de SIDA intolérants ou devenus insensibles à la zidovudine. La didéoxycytidine (ddC) est en cours d'évaluation ainsi que les associations d'antiviraux.

EXAMENS BIOLOGIQUES

1. Bilans biologiques chez les patients séropositifs asymptomatiques

Le bilan initial doit comprendre au minimum les examens suivants : hémoglobine, numération et formule sanguine, numération des plaquettes, taux de lymphocytes T₄ et T₈, antigénémie P24, contrôle de la sérologie V.I.H. (Elisa et/ou Western blot) ; chaque fois que possible ce bilan sera complété par les examens suivants : β^2 -microglobuline, anticorps anti-P24, transaminases, gamma GT, sérologies de l'hépatite B, de l'hépatite C, de la syphilis et de la toxoplasmose, intradermoréaction tuberculinique à 10 unités, radiographie du thorax. Les bilans ultérieurs pratiqués tous les 6 mois devraient être allégés : il est inutile de refaire la sérologie V.I.H. ainsi que celles de l'hépatite et de la syphilis, la radiographie de thorax ne s'impose pas en l'absence de signes d'appel. Ce bilan semestriel peut donc se limiter aux examens suivants : numération formule sanguine, VS, numération des plaquettes, taux de lymphocytes T₄ et T₈, antigénémie P24, dosage de la β^2 -microglobuline. Chez les sujets dont le taux de T₄ est inférieur à 350, les bilans seront réalisés tous les 3 mois. Chez les patients traités par zidovudine un hémogramme mensuel est nécessaire, le reste du bilan s'effectuant tous les trimestres.

2. « Bonnes pratiques » biologiques concernant la détermination du taux des lymphocytes T₄

Les recommandations suivantes sont proposées pour éviter les principales erreurs : réaliser la mesure dans un délai de moins de 24 heures après le prélèvement ; assurer la numération et la formule lymphocytaire dans des conditions rigoureuses (beaucoup d'erreurs portent en effet sur la détermination du nombre de lymphocytes totaux/mm³) ; ne fonder les décisions thérapeutiques que sur 2 mesures successives des T₄.

3. Contrôles de qualité

L'importance de plusieurs examens biologiques, et notamment de la détermination du taux des lymphocytes T₄, dans les décisions thérapeutiques, fait recommander le développement de contrôles de qualité dans tous les laboratoires publics ou privés réalisant ces examens.

VACCINATIONS

La plupart des vaccinations ne posent pas de problèmes particuliers de tolérance à l'exception des vaccins par des organismes vivants, notamment la vaccination par le B.C.G. et la vaccination contre la fièvre jaune. S'agissant du B.C.G., les réserves émises sont liées à la crainte d'une éventuelle bécégite. Il apparaît au groupe que les obligations de vaccination par le B.C.G. chez l'adulte (étudiants, militaires, obligations professionnelles) doivent être revues dans un sens restrictif. Pour les catégories d'adultes pour lesquelles les indications seraient maintenues, la réalisation d'un test sérologique préalable à la vaccination est justifiée.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

1. Développement des essais

Il faut accélérer en France le développement d'essais cliniques rigoureux ayant pour but d'évaluer des médicaments potentiellement utiles dans le traitement de l'infection par le V.I.H. De tels essais constituent en effet le seul moyen de prouver l'efficacité d'un nouveau médicament, d'en préciser les indications, d'en mesurer les risques. Cette évaluation ne doit pas être conduite de manière approximative car le résultat en serait triplement inacceptable : laisser échapper un traitement efficace, ou, au contraire recommander un traitement inefficace, dans tous les cas accroître le risque d'accidents toxiques. Il est donc évident qu'une évaluation mal conduite est contraire aux règles de l'éthique.

2. Protection des personnes

Les personnes contaminées par le V.I.H., qui acceptent volontairement d'entrer dans un essai sont des acteurs essentiels de la recherche et, sans leur participation active, véritable « coresponsabilité », aucun progrès n'est possible. Le patient doit bénéficier de plusieurs garanties permanentes : garanties d'information, de qualité et de confidentialité.

La loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée par la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990, relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, définit les conditions dans lesquelles les essais cliniques doivent désormais être mis en œuvre. L'article L. 209-12 prévoit notamment que le promoteur transmette au ministre chargé de la Santé une lettre d'intention accompagnée de l'avis du Comité consultatif pour la protection des personnes. Dans le cas des essais concernant l'infection par le V.I.H., le souci d'optimiser l'utilisation des ressources humaines et financières, doit conduire à veiller tout particulièrement à la pertinence, à la faisabilité et à la coordination des essais thérapeutiques. À cet effet, le ministre peut s'appuyer sur l'avis d'experts notamment ceux de l'A.N.R.S.

3. Méthodologie

La méthodologie des essais comparatifs est encore insuffisamment connue. Il sera important que leurs règles soient mieux connues non seulement des médecins mais des patients, de leur entourage, des associations et de la presse. Rappelons en particulier les règles suivantes : définir soigneusement les objectifs de l'essai, les groupes à comparer et les critères majeurs de jugement ; recruter des groupes comparables (la seule méthode éprouvée est le tirage au sort) ; maintenir la comparabilité entre les groupes pendant toute la durée de l'essai (ce qui exige le plus souvent de recourir à une procédure de double insu) ; utiliser un test statistique.

Il est nécessaire que les promoteurs — industriels ou non — s'assurent de la collaboration de méthodologistes entraînés. À l'échelon national, le potentiel de ces spécialistes devrait être accru pour aider les cliniciens à concevoir et à conduire des essais de qualité.

4. Coordination

La coordination nationale et même internationale doit être développée dans le but d'établir des priorités, d'éviter les duplications, d'accélérer la conduite des essais en faisant participer un nombre suffisant de centres à chaque essai. Cette coordination va être de plus en plus nécessaire avec l'arrivée de nouvelles molécules et elle constitue une exigence éthique au regard des patients. L'A.N.R.S. est l'instance la mieux placée pour développer et favoriser cette coordination, mais elle y parviendra plus vite si elle bénéficie d'une étroite collaboration avec le ministère chargé de la Santé et du consensus actif des investigateurs et des associations.

5. Bonnes pratiques cliniques

Depuis une dizaine d'années, un ensemble de règles a été adopté dans de nombreux pays pour garantir la validité et l'authenticité des données issues des essais cliniques. Cet ensemble connu sous le nom de Bonnes pratiques cliniques (B.P.C.) a été publié en 1987 par le ministère des Affaires sociales et de l'Emploi. Une version européenne (G.C.P.-E.E.C. : Good Clinical Practice-European Economic Community) est en voie de parution.

Il est bon d'insister sur le respect des points suivants : l'importance des réunions d'information sur le protocole et la conduite de l'essai ; le rôle essentiel du moniteur qui visite les sites cliniques et vérifie les données ; l'importance

des contrôles de qualité des examens de laboratoire; la vigilance indispensable pour notifier en temps réel les effets indésirables; le recours souhaitable à des instances de conseil ou de contrôle extérieures à l'essai (procédures d'audit, comités indépendants, développement d'une procédure d'inspection).

6. Moyens et organisation

Le développement de la recherche et sa coordination ne peuvent se réaliser sans moyens. En particulier, la fonction des C.I.S.I.H. devrait être valorisée et des moyens publics complémentaires devraient être attribués en fonction de leur participation à des essais approuvés par les instances scientifiques nationales. Ainsi, il serait souhaitable que l'A.N.R.S. et la direction des Hôpitaux mettent en place une politique concertée de créations de moyens, notamment de bourses destinées à des moniteurs d'études cliniques et d'emplois de techniciens d'études cliniques.

La participation de médecins de ville à des essais cliniques est possible et souhaitable. Elle doit être développée dans le cadre de « réseaux ville-hôpital » ayant une fonction d'information, de formation et de recherche. Un réseau devrait normalement s'appuyer sur un ou plusieurs C.I.S.I.H.

Actuellement l'évaluation des médicaments repose surtout sur des critères cliniques, si les critères virologiques confirmaient leur importance, il faudrait accroître considérablement le potentiel national en virologie clinique.

INFORMATION ET COMMUNICATION

Une meilleure information des patients, des associations et des agents de santé, une meilleure information-formation des médecins sont essentielles. Il convient en particulier de développer la fonction d'information et de communication dans chacune des structures qui sont parties prenantes dans le domaine du médicament et des essais thérapeutiques liés à l'infection par le V.I.H. Par ailleurs, les modalités nouvelles de prise en charge devraient être portées à la connaissance de la population, car elles constituent une nouvelle motivation individuelle à se faire dépister.

PRISE EN CHARGE ET ORGANISATION DES SOINS

Une gestion optimisée des soins repose non seulement sur la définition des pratiques diagnostiques et thérapeutiques, mais aussi sur la mise en œuvre d'un certain nombre d'actions d'accompagnement. Les modalités de couverture financière constitue un volet essentiel. Les formes symptomatiques de l'infection due au V.I.H. sont d'ores et déjà prises en charge à 100 % pour les assurés sociaux. Cette disposition devrait être étendue aussi rapidement que possible aux patients asymptomatiques justifiant d'un traitement par la zidovudine. Le groupe de travail considère qu'à la différence d'autres maladies impliquant des charges financières du même ordre, le caractère épidémique de l'infection par le V.I.H. appelle la recherche pour les sujets non symptomatiques d'un élargissement de prise en charge, pouvant aller jusqu'à la prise en charge à 100 %.

L'accès à la sécurité sociale, quel qu'en soit le régime, est largement ouvert en France. Dès la constatation de la séropositivité, les médecins devraient s'assurer de la qualité de la couverture sociale de leur patient, et les orienter vers les services sociaux susceptibles de les aider à accomplir les démarches nécessaires.

Les caractéristiques cliniques de l'infection imposent la mise en œuvre, à tous les stades de la maladie, d'un suivi coordonné associant la médecine de ville et l'hôpital mais aussi des paramédicaux, des services sociaux et des associations spécialisées dans le soin à domicile. Le ministère chargé de la Santé devrait aider les administrations locales à mettre en place des projets de soins programmés, décentralisés fonctionnant en réseaux multidisciplinaires, permettant une prise en charge globale.

(1) Pr J. Dormont, président (hôpital A.-Béclère); Pr C. Bazin (C.H.R.U., Caen); Pr J.F. Delfraissy (C.I.S.I.H., Paris-Sud); Pr P. Dellamonica (C.I.S.I.H., Nice); Dr P.M. Girard (C.I.S.I.H., Claude-Bernard); Pr C. Mayaud (C.I.S.I.H., Tenon); Dr J.F. Mettetal (Arcat-SIDA); Pr B. Regnier (direction de la Pharmacie et du Médicament); Pr W. Rozenbaum (C.I.S.I.H., Rotschild); Pr M. Seligmann (C.I.S.I.H., Saint-Louis); Dr D. Smadja (A.I.D.E.S.). Rapporteurs : Dr R. Demeulemeester (direction des Hôpitaux); Dr J.-B. Brunet (direction générale de la Santé).

INFORMATION

SITUATION TRIMESTRIELLE DU SIDA EN FRANCE

Compte tenu des difficultés actuelles de transmission des données de surveillance (voir encart sur la 6^e page), la Direction générale de la Santé n'est pas en mesure de fournir les résultats de la surveillance du SIDA au 30 juin 1990.

PREMIÈRE CONFÉRENCE DE CONSENSUS EN THÉRAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE

LA PNEUMOCYSTOSE AU COURS DE L'INFECTION À V.I.H. (Résumé)

Comité du consensus : Président : Cl. BAZIN (Caen)

M. BARY (Paris),
P. CHOUTET (Tours),
H. GALLAIS (Marseille),
S. KERNBAUM (Paris),
Ch. MAYAUD (Paris),
P. PETITPREZ (Clamart),
D. PEYRAMOND (Lyon),
P. VEYSSIER (Compiègne).

Organisation : Professeur : A.-G. SAIMOT et la Société de pathologie infectieuse de langue française.

INTRODUCTION

Dans l'histoire naturelle de l'infection par le V.I.H., la pneumocystose inaugure en France 35 % des passages au stade SIDA et survient chez 60 % des patients dans le cours de la maladie : la létalité du premier épisode se situe entre 5 et 30 %. En absence de prophylaxie efficace, le nombre prévisible de patients atteints de pneumocystose sera en France de 2 000 en 1990, 2 500 en 1991 et 3 000 en 1992. De ce fait, la pneumocystose pose dès aujourd'hui et plus encore demain des problèmes de santé publique. En ce qui concerne le diagnostic, les efforts doivent tendre vers le développement de méthodes fiables peu invasives. Les efforts de thérapeutique curative doivent tendre à réduire la mortalité liée à l'insuffisance respiratoire, surtout il existe une prophylaxie efficace qui devrait être généralisée à tous les patients susceptibles de développer une pneumocystose.

1^{re} QUESTION

Quelles sont les indications, les impératifs techniques, la sensibilité et le bénéfice de l'expectoration induite dans le diagnostic de la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* (P.P.C.) ?

Le diagnostic de pneumocystose doit être de certitude. Il est actuellement obtenu en France par la mise en évidence du parasite dans le produit de lavage broncho-alvéolaire (L.B.A.), geste relativement invasif dont la demande croissante risque de dépasser les possibilités des centres d'endoscopie.

L'expectoration induite vise à obtenir du matériel d'origine alvéolaire en déclenchant un phénomène de toux par inhalation de soluté hypertonique. Elle autorise, lorsqu'elle retrouve le *Pneumocystis*, à éviter le L.B.A., en sachant qu'elle peut méconnaître un éventuel agent infectieux associé.

La réalisation nécessite une méthodologie rigoureuse qui passe par des étapes incontournables. L'induction est indispensable, réalisée à l'aide d'un aérosol obtenu par un nébuliseur le plus souvent de type ultra-sonique. Elle nécessite le concours d'un personnel formé intervenant aussi dans le recueil de l'expectoration qui doit être traitée rapidement au laboratoire : fluidification, centrifugation, coloration (Giemsa, Musto ou bleu de toluidine) et/ou anticorps monoclonaux en immunofluorescence. La réponse doit être rapide, car si la lecture montre le parasite elle affirme le diagnostic et légitime le traitement ; à l'inverse si l'examen est négatif il faut réaliser le L.B.A.

Les résultats de la littérature évalués par rapport à ceux du L.B.A. donnent une spécificité de 100 % pour les équipes entraînées et une sensibilité qui varie selon les colorations utilisées et l'expérience des auteurs de 29 à plus de 95 %. Il apparaît que les pourcentages de L.B.A. ainsi évités dans 2 séries françaises seraient respectivement de 19 et 31 %. Il faut rappeler qu'une expectoration induite n'élimine en aucun cas le diagnostic de pneumocystose et nécessite donc la réalisation du L.B.A.

Il nous paraît que l'expectoration induite est intéressante à réaliser sous certaines conditions :

- indications strictement limitées aux malades suspects de pneumocystose chez lesquels un L.B.A. serait de toute façon réalisé ;
- absence de contre-indication : épanchement pleural, antécédent de pneumothorax, insuffisance respiratoire sévère, asthénie importante, trouble de la conscience ;

— infrastructure permanente permettant de réaliser le prélèvement, son traitement et le L.B.A. en cas de négativité, donc une structure lourde de type hospitalier bénéficiant d'un personnel disponible et formé, toutes les études soulignant le lien étroit unissant la sensibilité et l'expérience pratique.

Compte tenu de ces contraintes, l'exportabilité de la technique ne se conçoit que pour les centres traitant un nombre important de patients.

Pour l'avenir, la promotion de l'expectoration induite sera subordonnée à 2 éléments :

- le nombre de pneumocystoses à venir qui dépendra de l'efficacité de la prophylaxie ;
- sa sensibilité au cours des échecs de la prophylaxie où tout laisse présager un moindre parasitisme et un risque accru d'infection(s) associée(s).

2^e QUESTION

Quels sont les facteurs de gravité initiaux et secondaires, quelles sont les indications du transfert en réanimation, selon quelles modalités modifie-t-on le traitement ?

La pneumocystose est une maladie mortelle chez un quart des patients par insuffisance respiratoire. Disposer de critères de gravité initiale utilisables par tous les médecins permettrait une orientation précoce des patients vers les structures médicales adaptées à la gravité de leur état. Les principaux critères utilisables en pratique sont la fréquence respiratoire et la gazométrie artérielle en air ambiant. La grande dispersion des valeurs individuelles de ces paramètres n'autorise pas au plan du pronostic une prédiction pour un patient donné, toutefois, lorsqu'elles sont peu perturbées et que le cliché thoracique est normal leur principal intérêt est de prédire une évolution favorable.

Il est indispensable de construire et d'évaluer un indice de gravité adapté à la spécificité de la pneumocystose dans le cadre de l'infection V.I.H.

Le passage en réanimation des pneumocystoses graves est aujourd'hui justifié par l'amélioration du pronostic immédiat. Il suppose deux préalables : son acceptation par un patient informé et l'appréciation du pronostic à court terme de l'infection V.I.H. ; seul un passage précoce permet au patient de bénéficier au mieux des différentes modalités techniques d'amélioration de l'hématose.

Une cause extrapulmonaire étant exclue, le facteur de gravité secondaire de la P.P.C. est l'absence de contrôle durable de l'insuffisance respiratoire. La non-décroissance d'un taux de L.D.H. initialement élevé ou son ascension apparaît comme un élément de mauvais pronostic.

Une modification thérapeutique sera envisagée lorsque la pneumocystose n'évolue pas favorablement dans un délai de 7 ± 2 jours. Les hypothèses principales sont une infection associée (essentiellement à cytomégalovirus) une évolution fibrosante précoce ou un échec microbiologique, plus difficile à apprécier. La démarche diagnostique est dominée par la réalisation d'un L.B.A. associé à un prélèvement bronchique distal protégé. S'il affirme de façon non équivoque la responsabilité d'un microorganisme associé, celui-ci doit être traité. En son absence, une modification du traitement anti-*Pneumocystis* peut être proposée : elle est discutée et habituellement peu efficace. Si l'on remplace par la pentamidine parentérale le cotrimoxazole, celui-ci doit être maintenu pendant 5 jours.

3^e QUESTION

Quelle est la place de la corticothérapie dans le traitement de la pneumocystose ?

Dans le P.P.C. de nombreuses études ont été consacrées à l'utilisation des corticoïdes dans les formes avec insuffisance respiratoire modérée ou majeure. Actuellement, aucune d'entre elles ne permet de conclure sur l'intérêt et la place de ce traitement, toutefois, les corticoïdes ne semblent pas aggraver l'évolution de la maladie.

Dans les formes avec insuffisance respiratoire majeure ($\text{PaO}_2 \leq 50$ torr en air ambiant), une étude ouverte utilisant la méthyl-prednisolone par voie intraveineuse à la dose de 240 mg par jour pendant 3 jours, puis 120 mg par jour pendant 3 jours et 60 mg par jour pendant 3 jours, indique un abaissement du taux de mortalité à 33 %. Par contre, une étude randomisée à double insu, réalisée dans les mêmes conditions, ne retrouve pas de différence avec le groupe témoin.

Dans les formes avec insuffisance respiratoire modérée (PaO_2 entre 50 et 70 torr en air ambiant), 2 études randomisées à double insu (60 mg de prednisolone ou équivalent *per os* par jour pendant 7 jours) suggèrent que les patients recevant une corticothérapie évoluent moins souvent vers une insuffisance respiratoire majeure, mais elles ne permettent pas d'évaluer la réduction de la mortalité.

Compte tenu du risque infectieux potentiel, les corticoïdes ne peuvent se justifier, même au stade d'insuffisance respiratoire aiguë, qu'au cours d'une pathologie pulmonaire identifiée et sur un temps très court chez des patients dont on aurait établi les critères de gravité.

En attendant les résultats des travaux en cours, il paraît souhaitable que l'utilisation de la corticothérapie, surtout dans les formes avec insuffisance respiratoire modérée, fasse l'objet d'une évaluation, éthiquement acceptable, qui soit rapidement coordonnée à l'échelon national. En cas de pneumocystose non hypoxémiant ($\text{PaO}_2 > 70$ torr en air ambiant) l'utilisation des corticoïdes n'est pas justifiée.

4^e QUESTION

Quelles sont les indications de la prophylaxie de la pneumocystose, quelles en sont les méthodes et comment les choisir ?

L'intérêt de la prophylaxie de la P.P.C. tant primaire que secondaire ne se discute pas.

La prophylaxie primaire vise à prévenir la manifestation infectieuse inaugurale la plus fréquente du SIDA et ses conséquences vitales et à en déjouer les incidences néfastes sur l'insertion socioprofessionnelle et le vécu psychologique.

Une étude prospective portant sur plus de 1 500 patients a permis de corréler l'incidence de la P.P.C. au nombre absolu de lymphocytes T 4 et à leur pourcentage par rapport au nombre total de lymphocytes : pour les patients ayant moins de 200 lymphocytes T 4/mm³ elle est de 8 % dans les 6 mois, de 18 % dans l'année et de 33 % dans les 3 ans à venir. Il en découle l'indication d'une prophylaxie primaire chez les patients dont le nombre de lymphocytes T 4 est égal ou inférieur à 200 mm³ ou dont le pourcentage est égal ou inférieur à 15 % des lymphocytes totaux, chiffre que nous proposons, cela en dehors de toute infection intercurrente et dans la mesure où le nombre absolu de lymphocytes T 4 est inférieur à 350 mm³. Il est souhaitable de disposer de 2 examens successifs à un mois d'intervalle.

De telles conclusions justifient un suivi régulier des sujets séropositifs et sont une motivation individuelle supplémentaire à se faire dépister ; elles exigent une mesure fiable de lymphocytes T 4 en veillant spécialement à l'effet délétère du délai compris entre le prélèvement et l'examen par suite de transfert d'un laboratoire à un autre.

La survenue d'une autre infection opportuniste doit faire débiter une prophylaxie primaire de la pneumocystose. Pour des taux de lymphocytes T 4 voisins de 200/mm³ ou discordants, devant une chute rapide du nombre des lymphocytes T 4, il faut prendre en compte les données cliniques : fièvre prolongée, candidose buccale résistante (et non seulement linguale), un amaigrissement de 10 %, une impression clinique d'évolutivité constatée par le même praticien par exemple, pour débiter plus tôt la prophylaxie. Une prophylaxie primaire doit également être proposée au patient atteint de sarcome de Kaposi ou de lymphome soumis à une chimiothérapie antitumorale ainsi qu'à ceux devant recevoir une corticothérapie.

MÉTHODES

La voie locale utilise les aérosols d'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) réalisés avec un aérosolisateur pneumatique type Respigard II qui donne une pénétration alvéolaire de 6,5 à 10 % de la dose en évitant au mieux les dépôts au niveau des voies aériennes supérieures. Tout nouvel appareil de nébulisation ultra-sonique ou pneumatique devra être validé en clinique. Pour prétendre à une efficacité optimum, la technique doit être rigoureuse : 300 mg de pentamidine dans 6 ml d'eau distillée avec un débit minimum de 6 l/min en 30 minutes assuré par prise murale ou à domicile par compresseur dont les performances ont été validées. Le malade dont l'éducation permet, grâce à la position assise, puis en décubitus dorsal et latéral, la bonne distribution du produit, sait interrompre le traitement sans diffusion dans l'environnement. L'aérosol de 300 mg chaque mois a une efficacité démontrée, les incidents sont rares et les bêta 2 mimétiques peuvent éviter le bronchospasme. Les contre-indications sont : la tuberculose, l'asthme traité, l'allergie au produit. Le taux d'échec de cette prophylaxie n'est pas négligeable (9 à 24 %) à 10 mois, en prophylaxie secondaire. Il n'est pas évalué en prophylaxie primaire. Les avantages sont importants avec une bonne observance qui ne doit pas être compromise par des impératifs d'horaires incompatibles avec l'activité professionnelle ; les effets secondaires sont peu fréquents et il n'y a pas d'interférences médicamenteuses.

La voie orale utilise surtout le cotrimoxazole qui a prouvé son efficacité en prophylaxie primaire et secondaire à la dose de 1 600 mg de S.M.X. et 320 mg de T.M.P. par 24 heures soit 2 comprimés de cotrimoxazole dans son dosage fort. Il semble qu'une diminution de la posologie à 1 comprimé/jour soit sans conséquence sur l'efficacité et puisse réduire la toxicité. Les effets secondaires sont en effet fréquents (17 à 50 %), mais imposent rarement l'arrêt définitif du traitement. L'inconvénient majeur reste la leucopénie qui peut interférer avec l'A.Z.T. et les complications hémato-poïétiques liées au V.I.H. Mais la méthode a pour elle sa simplicité, son faible coût et son efficacité.

D'autres molécules ont été proposées. Parmi elles la dapsone (50-100 mg/j) semble efficace, serait moins toxique que la cotrimoxazole et aurait l'avantage d'être également active sur *Toxoplasma gondii* et *Mycobacterium avium*. Une étude randomisée est nécessaire.

CHOIX DU MODE DE PROPHYLAXIE

En prophylaxie secondaire, le choix est conditionné par l'état clinique ou biologique du patient pouvant entraîner une mauvaise compliance aux aérosols, une mauvaise tolérance au cotrimoxazole.

L'association adiazine-pyriméthamine prescrite pour une prophylaxie secondaire de la toxoplasmose prévient probablement la P.P.C. Elle interdit le cotrimoxazole et rend probablement inutiles les aérosols prophylactiques.

En prophylaxie primaire, le choix dépend :

- de la préférence du patient ;
- des contre-indications respectives des méthodes ;
- des contingences techniques liées aux aérosols ;
- des thérapeutiques associées, notamment antirétrovirales.

Il sera sans doute nécessaire de moduler le traitement en fonction de l'évolution de la maladie chez un patient donné, de changer les indications si apparaissent de nouvelles formes cliniques non prévenues par l'un des modes de prophylaxie, et de prendre en compte toute étude d'un traitement susceptible d'assurer la prophylaxie simultanée de plusieurs infections opportunistes.

Le texte intégral de la conférence sera publié dans un numéro spécial de la revue *Médecine et maladies infectieuses*.

INFORMATION

POUR TOUT SAVOIR SUR LA QUALITÉ MICROBIOLOGIQUE DES EAUX DE BAINADE
(mer et eau douce)

MINITEL 3616 IDEAL (rubrique INFO-PLAGE)

Alimenté par les D.D.A.S.S., le serveur est mis à jour deux fois par semaine, en cours de saison

Par suite d'un mouvement de protestation des médecins inspecteurs de la santé lancé le 2 avril dernier, les Directions départementales des Affaires sanitaires et sociales ne sont pas en mesure de communiquer normalement à la Direction générale de la santé les relevés hebdomadaires de déclarations obligatoires de maladies.

Dans ces conditions, la publication des données relatives à la situation épidémiologique hebdomadaire des maladies transmissibles est suspendue.