

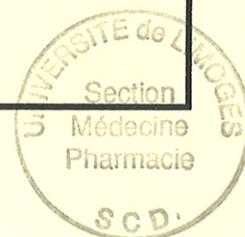
UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de pharmacie

ANNEE 2000

THESE N° 338

**EVOLUTIONS EPIDEMIOLOGIQUE
ET THERAPEUTIQUE
DU SIDA**



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 24 novembre 2000

par

Pierre-Axel ROUX

né le 1^{er} juin 1975
à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame BOSGIRAUD Claudine, Professeur **PRESIDENT**
Monsieur BUXERAUD Jacques, Professeur **JUGE**
Madame RATSIMBAZAFY Voahirana, Pharmacien **JUGE**

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS: Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur COMBY Francis Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

BERNARD Michel PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

BOSGIRAUD Claudine BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PARASITOLOGIE

BROSSARD Claude PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane CHIMIE GENERALE ET MINERALE

DREYFUSS Gilles PARASITOLOGIE

GHESTEM Axel BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

HABRIOUX Gérard BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

LACHATRE Gérard TOXICOLOGIE

MOESCH Christian HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre Président de thèse

Madame BOSGIRAUD,

Professeur des Universités de Bactériologie-Virologie, Parasitologie,

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse,

Soyez remerciée de toute l'aide apportée tout au long de ce travail et de votre disponibilité durant ces années d'études.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A nos juges

Madame RATSIMBAZAFY,

Pharmacien des hôpitaux,

Vous nous faites l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury de thèse,
Nous tenons à vous remercier pour l'intérêt porté à ce travail et pour votre
disponibilité lors de son élaboration.

Soyez assurée de notre profond respect.

Monsieur BUXERAUD,

Professeur des Universités de Chimie Organique et de Chimie Thérapeutique,

L'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail nous touche
profondément.

Soyez assuré de notre respectueuse reconnaissance pour votre enseignement et
de toute notre gratitude.

Madame VERGNOUX ,

Praticien hospitalier

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger
ce travail.

Soyez assurée de notre profond respect.

A mes parents,

A mon frère,

A mes grands parents,

A toute ma famille,

A mes amis,

A grand papa.

PLAN

PREMIERE PARTIE : RAPPELS HISTORIQUES DE LA DECOUVERTE DU SIDA

DEUXIEME PARTIE : EPIDEMIOLOGIE

A – Les différents mode de transmission du virus de l’immunodéficience humaine

1. Transmission par voie sanguine
2. Transmission par voie sexuelle
3. Transmission périnatale

B – Situation épidémiologique de l’infection à VIH/SIDA dans le monde

C – Evolution et situation épidémiologique de l’infection à VIH/SIDA en France au 31 décembre 1999.

1. Système de surveillance du SIDA en France
2. Définition du SIDA
3. L’infection à VIH en France : les principales tendances et caractéristiques au 31 décembre 1999
4. Connaissances, attitudes, croyances et comportements de la population française face à l’infection à VIH et au SIDA
 - a. dans la population générale
 - b. chez les jeunes
 - c. chez les homosexuels/bisexuels
 - d. chez les usagers de drogues

TROISIEME PARTIE : CRITERES DE CHOIX ET STRATEGIES THERAPEUTIQUES.

A – INTRODUCTION

B –LA DECOUVERTE DE LA SEROPOSITIVITE

1. Les circonstances de la découverte
2. Le contrôle des résultats
3. L'annonce du résultat
4. A la fin de la consultation

C –CINETIQUE DES MARQUEURS DE L'INFECTION

1. Surveillance du taux des lymphocytes CD4
2. Système antigène p24 et anticorps anti-p24
3. Interprétation de la virémie

D - LE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

1. Qui doit bénéficier d'un traitement ?
2. Les antirétroviraux

E – LES ECHECS THERAPEUTIQUES

1. Résistance du VIH aux antirétroviraux
2. Les échecs thérapeutiques lors du premier semestre de 1999

F – LA DELIVRANCE DES ANTIRETROVIRAUX A L'OFFICINE

1. L'identification des antirétroviraux
2. Les modalités de prescription
3. Les modalités de délivrance
4. Les résultats à l'officine

ANNEXES : FICHES THERAPEUTIQUES

INTRODUCTION

Le SIDA est une maladie provoquée par le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH appartenant à une sous famille des rétrovirus : les lentivirus.

Le VIH détruit les défenses immunitaires de l'organisme humain et l'expose ainsi à diverses infections opportunistes redoutables entraînant à plus ou moins long terme la mort.

Malgré les connaissances scientifiques et médicales actuelles et d'énormes moyens financiers mis en œuvre dans les pays industrialisés, l'homme n'arrive toujours pas à maîtriser la pandémie du SIDA. Pour cette raison, il nous semble aujourd'hui important de rappeler que le « combat » contre le SIDA est loin d'être fini et que nous devons donc redoubler de vigilance.

Il nous a paru intéressant de faire dans un premier temps un rappel historique sur la maladie et d'évoquer après quels événements et de quelle manière s'est faite la découverte du SIDA.

Nous développerons ensuite les aspects épidémiologiques de cette maladie de façon à mieux comprendre ses différents modes de transmission et son évolution au niveau mondial et en France particulièrement.

Enfin, nous souhaitons, vingt ans après l'apparition de la maladie, faire le point sur les critères de choix et les stratégies thérapeutiques, sur les espoirs d'éradication du virus apportés par leurs succès et les craintes de recrudescence de l'épidémie engendrés par leurs échecs.

PREMIERE PARTIE :



**RAPPELS HISTORIQUES DE LA DECOUVERTE
DU SIDA**

ETATS-UNIS (20)

LOS ANGELES

Fin 1979, un médecin remarque parmi ses patients l'accroissement des cas de syndrome mononucléosique, avec poussées fébriles, amaigrissement et tuméfactions lymphatiques. Une caractéristique commune attire son attention : ses malades sont tous de jeunes homosexuels. Ils présentent des symptômes identiques : toux, essoufflement, difficultés à respirer, fièvre prolongée, diarrhées, muguets oral et anal, et des candidoses. Les examens sanguins montrent une diminution du nombre de lymphocytes et les examens bronchiques permettent le diagnostic de pneumocystose.

Le premier de ces malades meurt en mars 1981.

En mai 1981, le nombre de ce type de malades hospitalisés à Los Angeles est de cinq.

NEW YORK

En **mars 1980**, un jeune homosexuel de New York City, surnommé Nick, commence à souffrir d'un mal qui laisse perplexe ses médecins : épuisement, amaigrissement et poussées fébriles. Devant l'impuissance de la médecine, le malade et son amant se rendent alors dans plusieurs villes américaines à la recherche du remède, distribuant au passage, sans s'en rendre compte, leur maladie mortelle (7).

Les médecins commencent à soupçonner un facteur infectieux lorsqu'un ami new-yorkais du couple tombe malade avec des symptômes semblables.

Nick meurt le 15 janvier 1981, soit moins d'un an après les premiers signes cliniques.

Dès 1980, des cas sévères de pneumocystoses éclatent à New York. Les services fédéraux d'Atlanta les remarquent à cause de la demande accrue d'un médicament particulier, la pentamidine. On utilise ce médicament dans les cas de pneumocystoses résistants aux antibiotiques courants. Entre 1967 et 1979, on ne l'avait délivré que deux fois. En avril 81, neuf demandes provenaient de la seule ville de New York (37).

1979-août 1981, le " gay cancer " :

Pendant cette période, des informations officieuses se répandent selon lesquelles une maladie cancéreuse cutanée rarissime serait apparue dans la communauté homosexuelle de New York City. Il s'agit de sarcomes de Kaposi : ce sont des tumeurs qui se présentent sous forme de

lésions nodulaires, variant de quelques millimètres à plusieurs centimètres, érythémateuses puis violines, souvent hyperpigmentées. Ces lésions peuvent être uniques mais elles sont le plus souvent multiples et disséminées sur l'ensemble du corps.

Pendant l'automne 1979, un médecin du New York University Medical Center examine un homme souffrant du sarcome de Kaposi. Peu après, un collègue l'avertit d'un cas similaire. Les deux patients sont jeunes, homosexuels et, circonstances non négligeables, ont des amis communs.

En mars 81, on connaît déjà au moins **huit cas** particulièrement agressifs de sarcome de Kaposi chez des homosexuels new-yorkais, dont quatre sont déjà morts (23).

Le 5 juin 1981, la première annonce officielle est publiée par l'agence épidémiologique fédérale Centers for Disease Control (C.D.C.) d'Atlanta : elle évoque **cinq cas** graves de pneumonies observées entre octobre 1980 et mai 1981.

A peine une semaine après la publication de ce communiqué, une équipe est formée dans le but de découvrir s'il existe un lien entre les observations faites sur les deux côtes américaines. En effet, les diverses formes malignes du sarcome de Kaposi, de la pneumocystose, du muguet et de la toxoplasmose paraissent être les expressions cliniques d'une seule et même affection.

Le 3 juillet 1981, le New York Times publie un rapport épidémiologique sous le titre " cancer rare vu chez des homosexuels ". C'est ainsi que le public non professionnel est pour la première fois informé par la grande presse de l'apparition d'un phénomène pathologique qui commence à effrayer la communauté « gay » de New York City.

Le 4 juillet 1981 : un deuxième communiqué des CDC annonce que pendant les trente derniers mois (c'est à dire depuis le début de l'année 1979), le sarcome de Kaposi a été diagnostiqué chez **26 hommes**, dont 20 à New York City et six en Californie ; huit de ces malades sont morts dans un délai inférieur à deux ans. Tous étaient homosexuels.

Pendant l'été 81, la presse homosexuelle de New York, San Francisco et Los Angeles annonce que le gay cancer est une invention des médecins homophobes ou, à la rigueur, l'effet d'un facteur environnemental non contagieux et sans lien avec le coït anal.

Le 28 août 1981, les CDC d'Atlanta annoncent que le nombre de cas signalés dépassent la centaine. Cent huit cas sont enregistrés. Parmi ces malades, 40 % sont déjà morts au moment de ce troisième communiqué et les autres s'acheminent inexorablement vers le même sort.

En novembre 81, 159 cas officiels sont comptabilisés et en y incluant les cas suspects, on est proche des 180.

Au début de 1982, les 200 malades sont dépassés. On signale des cas dans 15 états. L'enquête épidémiologique auprès de ces malades provinciaux établit l'enchaînement des contacts qui les relient aux communautés homosexuelles de New York, Los Angeles et San Francisco.

A la recherche du patient zéro :

Au début de l'épidémie, l'équipe d'épidémiologistes mise en place par les CDC découvrent que neuf des 13 malades homosexuels interrogés à Los Angeles forment une sorte de réseau sexuel. Ces neuf malades avaient eu au cours des cinq années précédentes des rapports avec au moins un autre malade du groupe. Des personnes apparemment saines peuvent donc transmettre la maladie. Les enquêteurs voulurent alors remonter jusqu'au patient source, patient qui par recoupement se trouverait à l'origine de la contamination des premiers malades. Au centre de ce diagramme de contacts homosexuels se trouvait un jeune homme. On le surnomma " le patient zéro ".

Cet homme, commissaire de bord pour Air Canada, homosexuel actif et passif, aurait infecté, soit directement, soit par personnes interposées, au moins 40 des 248 malades américains diagnostiqués avant avril 1982. On le retrouve comme partenaire sexuel chez neuf des 19 premiers cas de Los Angeles, chez 22 malades de New York et chez neuf malades dans huit autres villes (Miami, Chicago, etc). Steward en congé, Dugas pouvait se déplacer en avion gratuitement. Grand voyageur, beau garçon et peu avare de ses charmes, il avait semé la maladie et la mort tout au long de ses escales et à la cadence d'environ 250 partenaires par an. Les enquêteurs constatèrent avec horreur qu'il avait été certainement contagieux avant de présenter le moindre symptôme. Atteint en juin 1980 d'un sarcome de Kaposi, Dugas ne voulut pas changer sa façon de vivre. Jusqu'à sa mort le 30 mars 1984, à l'âge de 32 ans, il eut des rapports sexuels sans aucune mesure de protection. Il avisait parfois ses partenaires, mais après le passage à l'acte. Lors d'une interview médicale, il avait déclaré sans aucune fausse honte : " Je l'ai eu ; ils peuvent l'avoir aussi " (37).

Un tel comportement de vengeance ou du moins d'insouciance coupable, a déjà contribué autrefois à l'expansion de la tuberculose et de la syphilis.

Ce cas illustre certaines erreurs initiales commises aussi bien par les responsables de la santé publique que par les organisations d'homosexuels. On craignait toute entrave au libre exercice du "droit à la sexualité". Plus tard, à partir de 1985, plusieurs auteurs ont souligné "l'irresponsabilité" des politiciens et des leaders de la communauté homosexuelle face aux premiers signes de l'extension épidémique. Les premiers n'ont pas assuré immédiatement des moyens financiers adéquats, ni su imposer certaines contraintes légales ; les seconds n'ont pas plaidé pour la modération des mœurs, ni admis la "médicalisation" de la sexualité de groupe.

EN EUROPE

Les agents pathogènes profitent du perfectionnement des moyens de transport : le rayon de leur diffusion dépend du réseau des voies de communication et la rapidité de leur expansion coïncide avec celle de l'acheminement du courrier. Les porteurs de germes qui prenaient autrefois la diligence, puis les bateaux au long cours et les trains, empruntent maintenant les routes du ciel : une maladie infectieuse peut ainsi en une seule journée traverser un continent ou même sauter d'un continent à l'autre.

Les liaisons dangereuses entre l'Amérique et l'Europe occidentale :

A peine un mois après la publication du premier communiqué des CDC le 5 juin 1981, les enquêteurs américains sont informés de deux cas au Danemark qui font penser au syndrome observé en Californie et à New York (1).

L'un de ces premiers malades européens meurt en septembre 80 à la suite d'une pneumonie interstitielle. Il avait eu des rapports sexuels lors d'un stage professionnel à New York.

Juste après la publication du deuxième communiqué des CDC le 4 juillet 1981, on diagnostique à Copenhague deux autres cas de sarcome de Kaposi chez de jeunes homosexuels. Ils avaient tous eu des rapports sexuels directs ou par personnes interposées avec des homosexuels new yorkais.

Après Copenhague, c'est à Londres, Genève et Paris, capitales européennes des rencontres en tout genre, qu'on s'aperçut de l'apparition de ce mal étrange.

Les médecins du Brompton Hospital de Londres publièrent en décembre 1981 la première observation anglaise d'un cas de pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez un homosexuel

préalablement en bonne santé. Le dernier de ses voyages américains remontait à neuf mois avant la maladie fatale.

En Espagne, un jeune homosexuel de Barcelone décède à la suite d'un sarcome de Kaposi viscéral associé à une cytomégalovirose et à une candidose. Il avait eu des rapports homosexuels à New York en 1974 et en Turquie en 1980 (38).

Dès 1981, c'est le tour de la Suisse, avec trois malades, puis de la RFA avec sept cas apparus en 1982.

D'après les notifications officielles de l'OMS, **à la fin de l'année 1981**, il y a en Europe **36 cas** reconnus de ce syndrome sans nom : 17 en France, six en Belgique, cinq en Suisse, trois au Danemark, deux au Royaume Uni, deux en Allemagne et un cas en Espagne.

EN FRANCE

En juillet 81, un mois à peine après la publication du premier avertissement des CDC d'Atlanta, un homme de 38 ans, homosexuel notoire, est hospitalisé à la suite de diarrhées rebelles, asthénie, perte de poids, toux sèche, d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii* puis d'une candidose muqueuse et d'un herpès anal.

Ce patient, steward sur les lignes aériennes, voyageait dans de nombreux pays d'Amérique et d'Afrique. Adonné à la promiscuité, il avait environ 40 partenaires occasionnels par an (35).

En janvier 82, les quotidiens français commencent à parler du mystérieux cancer chez les homosexuels américains et signalent l'existence d'un malade en observation à Paris.

Au cours du **premier trimestre de 1982**, on comptabilise déjà **cinq malades** suspects hospitalisés à Paris.

Un groupe de réflexion et de coordination est alors constitué à Paris. Une certitude se fait jour et préoccupe de plus en plus les responsables : si le mal est infectieux, il risque de s'évader du milieu homosexuel.

C'est dans le courant de l'année 1982 que les premières enquêtes épidémiologiques démontrent sa transmissibilité par voie sexuelle et sanguine, mais c'est seulement vers la fin de l'été de cette année 1982 que l'infection d'hémophiles ayant reçu des produits sanguins filtrés apporta la preuve de la nature virale de son agent étiologique. Du moment qu'on la savait infectieuse, il fallait craindre que la maladie déborde le cercle restreint des

homosexuels. Néanmoins, la rapidité et surtout l'extension de sa diffusion parmi les hétérosexuels partenaires de personnes atteintes par la maladie, parmi les enfants nés de mères infectées ainsi que les toxicomanes consommateurs de drogues par voie injectable ont surpris et provoqué un véritable choc social.

Le Figaro du **24 juillet 82** s'inquiète : il signale " **onze cas** en France d'une maladie à laquelle on n'a pas encore donné de nom et qui pourrait en fait s'appeler le gay syndrome ". Les onze malades recensés en France, trois avec pneumocystose et huit avec le sarcome de Kaposi, sont tous des homosexuels, mais le Groupe de travail sur cette maladie prévient les journalistes que la menace s'étend aussi sur des hommes hétérosexuels et même sur les femmes.

La surveillance du Sida en France débute en mars 1982. Le nombre de cas passe de 17 en 1981 à 47 en 1982 pour atteindre 180 cas en 1983. A ce moment-là, les homosexuels sont les plus touchés, avec 90% des cas (figure 1).

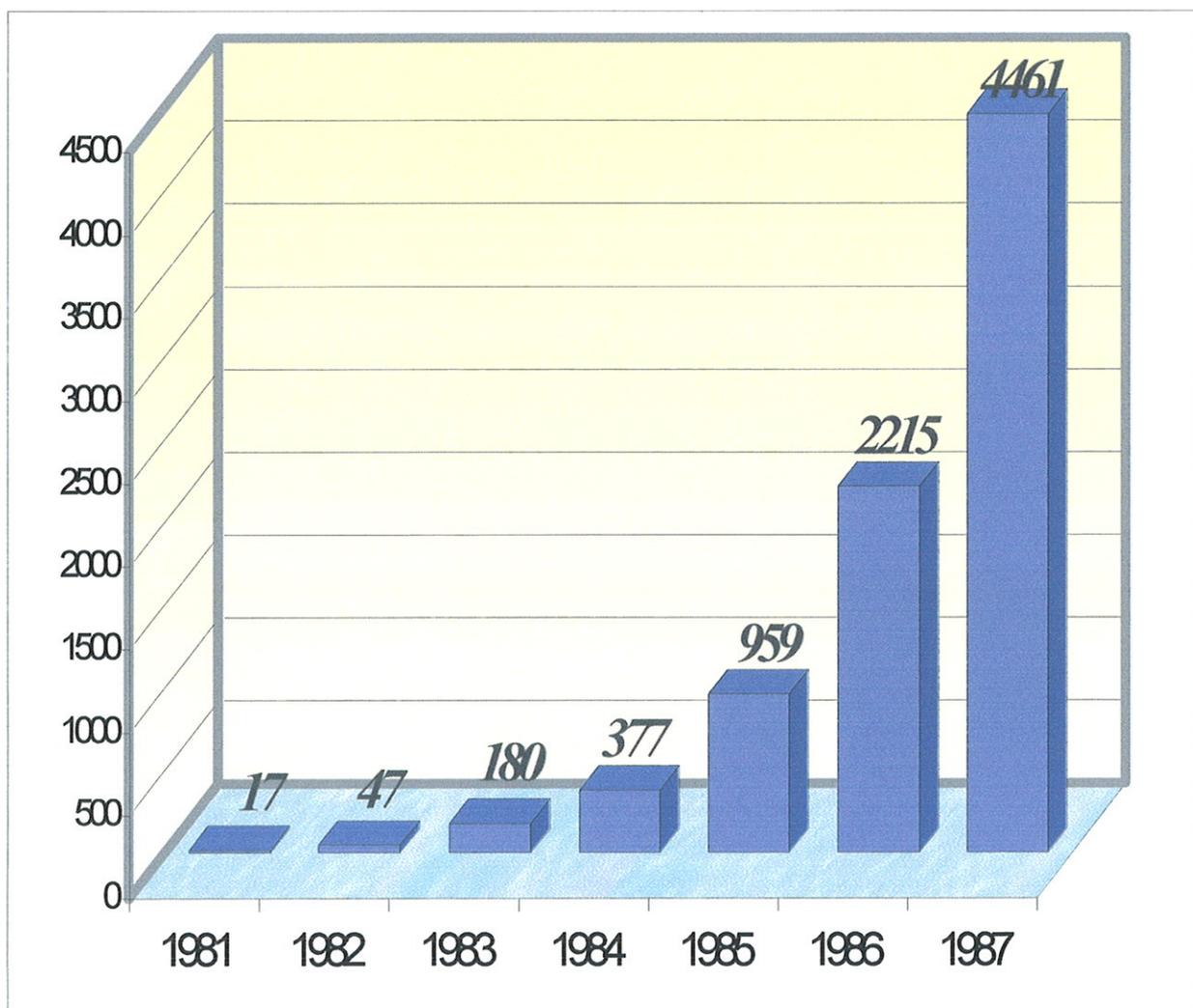


Figure 1 - Evolution du nombre de cas de sida déclaré, cumulé depuis le début de l'épidémie en France.

DENOMINATION DE LA MALADIE

En 1982, les CDC. proposent de baptiser cette nouvelle maladie d'origine inconnue par un sigle : AIDS, abréviation de Acquired Immuno Deficiency Syndrome.

En France, on crée un sigle analogue : SIDA, signifiant Syndrome d'Immuno-Déficiência Acquisée.

L'adoption du nom est désormais définitive, mais on l'a fixé trop tôt ; l'évolution des connaissances l'a rendu impropre. En effet, d'après la nouvelle définition, le sida est un état pathologique dû à l'infection par le virus de l'immunodéficiência humaine. Le SIDA n'est donc plus un syndrome mais une maladie infectieuse à rétrovirus.

DENOMINATION DU VIRUS

En janvier 1983, lorsque l'équipe du Professeur Montagnier notamment mesdames Barré-Sinoussi et Brun-Vénizet isole un virus à partir d'un ganglion d'un patient atteint de sida, il décide de le nommer LAV pour Lymphadénopathy Associated Virus.

En 1984, lorsque le Professeur Gallo isole à son tour le rétrovirus correspondant à ce syndrome, il décide de l'appeler HTLV-III pour Human T Lymphotropic Virus.

En 1986, une dénomination commune sera retenue sous le terme de VIH ou virus de l'immunodéficiência humaine par une commission de nomenclature internationale.

Ce virus est appelé VIH 1 car un deuxième virus appelé VIH 2 est identifié par l'équipe du professeur Montagnier, chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest présentant des sérologies atypiques pour le VIH 1.

A LA DECOUVERTE DE L'AGENT VIRAL DU SIDA (20)

Aux Etats Unis, les recherches fondamentales sur le sida s'effectuèrent dans le cadre de deux institutions gouvernementales, les Centers for Disease Control et les National Institutes of Health.

En Europe, la première place dans l'étude de cette maladie revient sans conteste à une fondation privée, l'Institut Pasteur de Paris.

En 1970, Howard Temin démontre expérimentalement la possibilité de transcription d'ARN en ADN. En effet, un virus ne peut s'intégrer au génome cellulaire que sous la forme d'ADN, mais certains virus à ARN ont résolu cette difficulté grâce à une de leur enzyme spécifique, la transcriptase inverse, qui permet la synthèse d'une chaîne complémentaire d'ADN moulée sur la chaîne d'ARN viral. Ce groupe de virus à ARN parcourt une partie de leur cycle biologique en marche arrière, d'où leur nom de rétrovirus.

Entre 1976 et 1980, l'amélioration des tests de mise en évidence de la transcriptase inverse permettent à l'équipe de Robert Gallo d'augmenter la sensibilité de détection des rétrovirus par biologie moléculaire basée sur l'aspect structural des virus. C'est seulement à partir de ce moment-là que les moyens biologiques et techniques indispensables à l'identification et à l'isolement de l'agent causal du sida furent disponibles.

1978-79 : découverte par Robert Gallo du premier rétrovirus humain chez des patients souffrant de leucémies, après culture de cellules malignes en présence d'interleukine-2 (facteur de croissance des lymphocytes T). Il lui donne le nom de HTLV-I.

En 1982, la même équipe isole un autre rétrovirus de la même famille appelé le HTLV-II chez un homme atteint d'une affection rarissime des lymphocytes T.

Octobre 1982 : le groupe français effectue des recherches du rétrovirus dans les ganglions lymphatiques et non plus dans le sang comme auparavant. En effet, la diminution du nombre de lymphocytes circulants dans le sang montrait que le virus les tuait et devenait ainsi difficilement saisissable à partir de cette source.

Le 3 janvier 1983, Luc Montagnier et son équipe mettent en évidence une activité transcriptase inverse faible à partir d'un prélèvement d'un ganglion cervical chez un homme de 33 ans, homosexuel, présentant les symptômes du sida.

Le 25 janvier, une nouvelle expérience permet d'observer que l'activité de la transcriptase inverse est très faible au départ, augmente jusqu'au quatorzième jour, puis diminue. C'était surprenant et même inquiétant car le HTLV, le seul rétrovirus humain connu jusqu'alors, se comportait différemment. Les photographies au microscope électronique montraient à leur tour des différences morphologiques notables par rapport au virus de Gallo. Montagnier et ses collègues appelèrent leur premier isolat LAV: Lymphadénopathy Associated Virus.

Gallo mit en doute l'appartenance du LAV à la famille des rétrovirus et nia son lien étiologique avec le sida.

Le 24 avril 1984, à son tour, Robert Gallo et son équipe déclarent avoir isolé un virus jusqu'alors inconnu et suspecté comme étant le virus responsable du sida. Ils l'appelèrent HTLV III, affirmant ainsi son appartenance à la famille des HTLV découvert deux ans auparavant.

Après la publication de l'isolement du virus HTLV-III, il fallait établir le rapport entre celui-ci et le virus LAV. Pour cela, il fallait réaliser le séquençage c'est à dire l'établissement exact des séquences nucléotidiques des génomes. Les résultats montrèrent alors que le LAV de Montagnier était très différent du HTLV-I et II, mais aussi que le LAV de Montagnier et le HTLV-III de Gallo étaient identiques...

Les intérêts en jeu :

L'isolement du germe responsable d'une maladie infectieuse présente un triple intérêt pratique : il ouvre la voie au diagnostic sérologique, à la prévention vaccinale et à la chimiothérapie. Appliquées au virus nouvellement découvert du sida, les méthodes usuelles devaient décevoir du côté de la préparation des vaccins et des médicaments mais allaient conduire rapidement à la mise au point de tests diagnostiques très efficaces. Des résultats très encourageants furent obtenus dès juin 1983 par la radio-immunoprécipitation (test RIPA) et, en vue d'un usage courant, par la technique appelée ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay). Ces procédés confirment ou infirment la présence des anticorps dirigés contre certaines protéines spécifiques du virus.

En décembre 1983, l'Institut Pasteur dépose aux Etats-Unis une demande de brevet pour une trousse de diagnostic qui utilise le test ELISA. La demande est dûment enregistrée et mise à l'étude.

En avril 1984, les National Institutes of Health (NIH), l'administration dont dépend le laboratoire de Gallo, déposent à leur tour une demande de brevet sur la trousse de diagnostic sérologique du sida. Ce brevet leur sera accordé à peine un an plus tard alors que la demande française restait toujours en suspens et que les troussees produites à partir du virus américain n'étaient pas plus efficaces que celles produites à la même époque à partir du virus français. En effet, les comparaisons effectuées en Angleterre et en Australie donnaient des résultats en

faveur des troussees faites à partir du virus pasteurien. Cela attribuait aux NIH le droit de percevoir des redevances sur la vente dans les pays du marché américain de toutes les troussees de diagnostic du sida. On estimait à 5 millions de dollars le montant annuel de ces redevances. En fait, le montant a rapidement atteint 8 millions de dollars et ne cessera de croître.

C'est dans un contexte où la rivalité entre scientifiques (la course au prix Nobel) se doublait de la compétition industrielle, que l'Institut Pasteur, un an après le dépôt de sa demande de brevet, porte plainte en justice contre le Gouvernement américain. Les Français arguaient de la priorité de leur demande de brevet et accusent Gallo d'avoir utilisé un isolat de LAV obtenu de l'Institut Pasteur sous condition explicite de n'en faire aucun usage commercial.

Sous la pression des avocats de la partie française, Gallo reconnut en avril 1986 que le virus LAV avait été utilisé dans ses recherches avant la publication de la découverte du HTLV-III. Il révéla même que le montage des photographies au microscope électronique publiées dans le numéro de la revue Science du 4 mai 1984 présentait en réalité des particules du virus LAV et non pas, comme le disait la légende, le virus nouvellement isolé par l'équipe américaine.

Un compromis politique :

La dispute entre les deux camps se solde le 31 mars 1987 par un accord à l'amiable entre le US Department Of Health and Human Service et l'Institut Pasteur. Sa portée politique était telle que la signature de l'accord fut annoncée à Washington par une déclaration commune du président des Etats-Unis Ronald Reagan et du chef du gouvernement français Jacques Chirac. Les Français renoncent à la poursuite judiciaire et au dédommagement pour les redevances déjà encaissées par la partie adverse ; les Américains acceptent que, dans leur brevet, le nom de Montagnier soit ajouté à celui de Gallo, que le test sérologique y soit présenté comme une invention commune et que les deux parties partagent à égalité les droits. Dans l'avenir, chaque partie pourra librement utiliser les réalisations technologiques de l'autre. Chaque partie versera 80% des gains à une fondation commune dont le but sera le financement des recherches sur le sida et sur d'autres maladies provoquées par les rétrovirus humains. On estimait à plus de 4 millions de dollars le premier revenu annuel de cette nouvelle fondation (32).

DEUXIEME PARTIE:

~

EPIDEMIOLOGIE

A - LES DIFFERENTS MODES DE TRANSMISSION DU VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE

1. Transmission par voie sanguine (11)

La transmission du VIH par des transfusions sanguines ou par des produits dérivés du sang a été suspectée dès le début de l'épidémie. L'exclusion des donneurs à risque d'infection par le VIH et la mise en place d'un dépistage obligatoire de tous les dons de sang en France à partir de 1985 ont permis de réduire considérablement le risque de transmission du VIH par transfusion de produits sanguins.

Il persiste cependant un risque résiduel de transmission du VIH, lié principalement à l'existence d'une fenêtre sérologique (délai entre la contamination par le VIH et la présence d'anticorps détectables). L'amélioration constante, d'une part, de la sélection des donneurs de sang et, d'autre part, de la sensibilité des tests de dépistage permettant un raccourcissement de la fenêtre sérologique, explique la diminution progressive du risque résiduel de transmission du VIH par transfusion de produits sanguins.

Le risque de prélever du sang chez un donneur en phase de séroconversion est actuellement très faible et a été estimé en France en 1995 à 1,75 pour un million de dons.

Le risque de transmission du VIH par les concentrés de facteurs de coagulation est devenu pratiquement nul depuis que ces produits sont soumis à des techniques d'inactivation et/ou d'élimination physiques ou chimiques des virus.

La transmission par injection de drogues est liée à l'utilisation de matériel d'injection, seringues et aiguilles, qui ont été préalablement contaminés par un autre utilisateur. La prise en charge de la toxicomanie dans le cadre d'un programme de substitution par la méthadone et par la buprénorphine par exemple est le meilleur moyen de prévention chez les consommateurs de drogues par voie intraveineuse.

Le danger de transmission par inoculation parentérale a été étudiée principalement chez le personnel soignant. Le risque de contamination après une exposition percutanée à du sang infecté par le VIH a été estimé, à partir d'études prospectives, à environ 0,3 %.

Les circonstances d'exposition percutanée à du sang infecté par le VIH présentant le risque de transmission le plus élevé ont été identifiées : il s'agit des blessures profondes, des piqûres ou coupures avec du matériel sur lequel le sang du patient source est visible ou avec une aiguille creuse ayant été utilisée par voie intraveineuse ou intra-artérielle directe, et d'une

exposition percutanée à du sang d'un patient source à un stade évolué de l'infection en raison d'une charge virale plus importante.

Bien qu'aucun cas de contamination impliquant un liquide biologique autre que le sang n'ait été décrit à ce jour, le liquide céphalorachidien, le liquide pleural, le liquide amniotique, le sperme et les sécrétions vaginales sont considérés comme des sources potentielles de contamination professionnelle.

Aucun cas de transmission au cours de greffes d'organes ou de tissus n'a été relevé jusqu'à présent.

2. Transmission par voie sexuelle

La voie sexuelle est le mode de transmission le plus fréquent dans le monde.

Le risque de transmission du VIH lors de rapports sexuels avec un partenaire infecté par le VIH dépend de trois types de facteurs : le type de pratiques sexuelles, le degré d'infectivité du patient source et le degré de susceptibilité du partenaire non infecté.

- Les pratiques sexuelles
 - les pratiques sexuelles à haut risque :

Toute pénétration, anale ou vaginale, comporte un risque important de transmission du VIH.

Le risque lié aux rapports vaginaux a pu être mesuré par le suivi de partenaires hétérosexuels de personnes infectées par le VIH. Le taux de transmission de l'homme à la femme est estimé à 20 %. Mais ce risque de 20 % ne concerne pas des rapports sexuels uniques ; il a été mesuré au sein de couples stables ayant eu de nombreux rapports potentiellement contaminants.

Comme pour la plupart des maladies sexuellement transmissibles, le risque de transmission de la femme à l'homme semble être plus faible que le risque de transmission de l'homme à la femme. Au sein de couples stables, la proportion de partenaires masculins infectés est d'environ 10 %, soit un risque deux fois moins important que dans le sens homme-femme.

La pénétration anale d'une personne séronégative homme ou femme par un homme infecté par le VIH est la pratique sexuelle qui comporte le plus haut risque de transmission du VIH. Le risque de transmission, au sein de couples hétérosexuels ayant ce type de rapports, est environ cinq fois plus élevé qu'au sein de couples n'ayant que des rapports sexuels avec pénétration vaginale.

- les pratiques sexuelles à moindre risque :

Quelques cas (une dizaine au total) de transmission du VIH par des rapports orogénitaux exclusifs ont été publiés dans la littérature. Dans une étude de cohorte américaine portant sur plus de 2000 homosexuels initialement séronégatifs et qui provenaient d'une population où la prévalence du VIH était très élevée, le taux de séroconversion était de 0,2 % par an chez les personnes qui ont déclaré ne pas avoir de rapports anaux mais qui pouvaient avoir des rapports orogénitaux non protégés. Dans une étude européenne où 39 couples hétérosexuels, dont l'un des partenaires était infecté par le VIH et qui ont déclaré avoir des rapports sexuels systématiquement protégés, à l'exception des rapports orogénitaux, aucune séroconversion n'a été observée au cours du suivi qui a duré deux ans.

En conclusion, si on ne peut exclure la possibilité de risque de transmission du VIH par des rapports orogénitaux, on sait que ce risque est très faible.

- autres pratiques sexuelles à risque potentiel :

Des pratiques, autres que les pénétrations anales ou vaginales par un sexe masculin ou les rapports orogénitaux, sont potentiellement contaminantes. Les jeux sexuels impliquant la pénétration par un objet plus ou moins traumatisant pour les muqueuses et souillé par du sang ou des sécrétions génitales du partenaire infecté par le VIH ont par exemple été incriminés dans un cas de transmission entre deux femmes homosexuelles.

- L'infectivité du partenaire source et la susceptibilité du partenaire non infecté

Il est maintenant établi que le degré d'infectivité varie au cours du temps et augmente avec l'atteinte immunitaire. L'infectivité semble par ailleurs être très élevée pendant la phase précoce de l'infection, c'est à dire pendant la phase de séroconversion alors que les anticorps ne sont pas encore détectables dans le sérum.

Chez le patient source, le sang étant le liquide biologique contenant le plus de virus, tout saignement est susceptible d'augmenter son degré d'infectivité : les règles chez la femme, un rapport sexuel traumatisant (défloration ou viol), une plaie ou une ulcération d'origine infectieuse... Il est également possible que, même en l'absence de saignements, une inflammation locale, quelle qu'en soit la cause (infection ou irritation), provoque un afflux de virus au niveau de la lésion.

Chez le partenaire non infecté, la susceptibilité pourrait également être augmentée lorsqu'il existe des irritations des muqueuses génitales ou anales, qu'elles soient d'origine infectieuse ou liées à un traumatisme de la muqueuse au moment du rapport sexuel.

Ainsi, la prévention de la transmission sexuelle est avant tout basée sur **l'utilisation du préservatif** qui n'est cependant pas infaillible. Les épisodes de glissements et de ruptures sont d'autant plus rares que les utilisateurs sont correctement informés. L'encouragement au test de dépistage en cas de situation à risque peut favoriser l'adoption de comportements « à moindre risque » et est l'occasion de conseils individualisés.

3. Transmission périnatale

Le VIH peut se transmettre d'une mère à son enfant par voie transplacentaire en fin de grossesse ou au moment de l'accouchement et par l'allaitement maternel. Le taux de transmission de la mère à l'enfant, en l'absence de traitement, a été estimé dans une étude de cohorte française à 20 %. Il augmente avec l'âge de la mère et avec la profondeur de son immunodépression. Chez les femmes n'ayant jamais reçu avant la grossesse de traitement antirétroviral, le risque de transmission est diminué de deux tiers par la prise de zidovudine dès la douzième semaine d'aménorrhée et au cours de l'accouchement. De nouveaux protocoles associant la zidovudine à d'autres médicaments antirétroviraux et/ou une césarienne programmée ont permis d'abaisser encore ce taux à 2 % dans les pays industrialisés.

La possibilité de transmission par l'allaitement impose, dans les pays industrialisés, de recommander à une femme infectée par le VIH de ne pas allaiter son enfant. Toutefois, dans les pays en voie de développement, cette recommandation peut être difficile à appliquer par manque de moyens thérapeutiques, par pratique coutumière ou religieuse ou en raison du risque majeur d'infections liées au manque général d'hygiène et à celui de l'eau en particulier.

B - SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE L'INFECTION A VIH/SIDA DANS LE MONDE

Le SIDA a fait son apparition dès les années cinquante en Afrique Centrale, mais ces quelques cas sporadiques sont passés inaperçus. Les premiers groupes de patients, suffisant

pour définir un syndrome nouveau, furent identifiés en Californie et à New York en 1981. Deux ans plus tard, l'origine virale de cette affection et les principaux modes de transmission étaient connus. Depuis, ce qui semblait n'être qu'une épidémie touchant la population homosexuelle américaine est devenue l'une des pandémies les plus graves du XX^{ème} siècle (22).

A la fin de l'année 1999, **33,6 millions de personnes** soient 32,4 millions d'adultes et 1,2 millions d'enfants dans le monde vivaient avec le VIH. Au cours de l'année 1999, 5,6 millions de nouvelles contaminations et 2,6 millions de décès ont été enregistrés. Au total, depuis le début de l'épidémie, le SIDA a tué **16,3 millions de personnes** sur la planète et en a infecté **50 millions**. Globalement, 95 % des personnes infectées vivent dans des pays en voie de développement, principalement en Afrique subsaharienne (figure 2) (6).

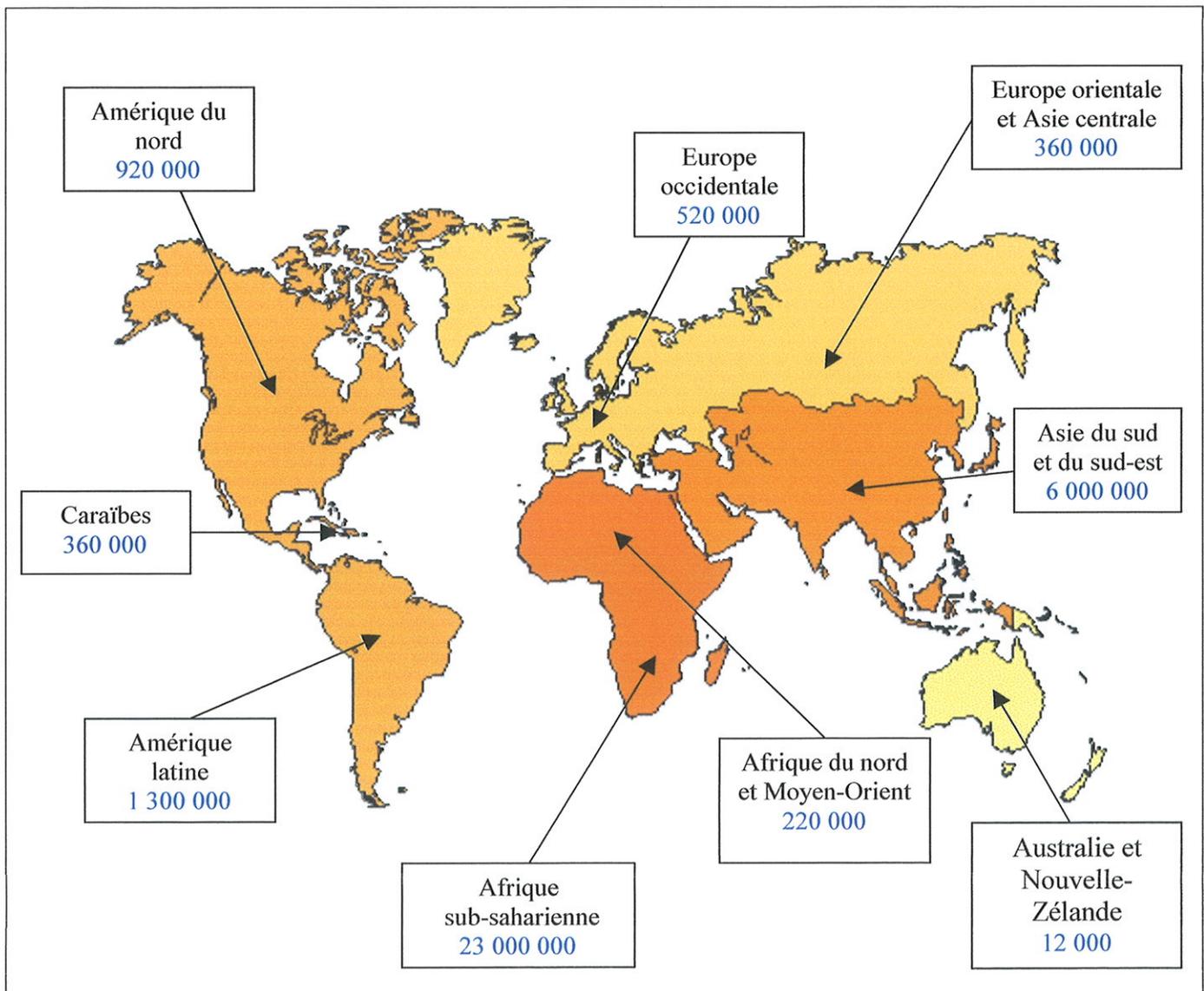


Figure 2 - Répartition des personnes atteintes du SIDA dans le monde.

L'Afrique est la région du monde la plus affectée : 67 % des personnes et 90 % des enfants infectés vivent sur ce continent où la transmission est presque exclusivement sexuelle. C'est en Afrique subsaharienne que la situation est la plus critique : cette région, qui compte à peine 10 % de la population du globe, regroupe 70 % des personnes touchées par le virus. Dans ces pays, cette épidémie va entraîner un retour en arrière catastrophique : en Afrique australe, l'espérance de vie était passée de 44 ans au début des années 50 à 59 ans au début des années 90. Entre 2005 et 2010, elle devrait retomber à 45 ans à cause du SIDA.

Avec 360 000 personnes touchées à la fin de 1999, **le bassin des caraïbes** connaît l'une des plus graves épidémies de VIH hors de l'Afrique subsaharienne.

Aux Etats-Unis, entre 650 000 et 900 000 personnes seraient infectées par le VIH, et 200 000 ne le sauraient pas. Les nouveaux cas américains résultent aujourd'hui largement de l'utilisation des drogues par voie intra-veineuse et de contacts hétérosexuels.

L'épidémie est plus récente **en Asie** qu'en Afrique et rares sont les pays de ce continent qui ont mis au point des systèmes sophistiqués pour la surveillance de la propagation du VIH. Si bien qu'en Asie, les estimations sont souvent élaborées avec moins d'informations que pour les autres continents. Plus de la moitié de la population mondiale vivant dans ces pays, de petites variations de taux correspondent à des différences considérables en nombre absolu de personnes infectées. On pense qu'au total, 6 000 000 de personnes contaminées par le VIH vivent actuellement en Asie. Les pays les plus touchés par l'épidémie sont la Chine qui connaît aujourd'hui deux grandes épidémies, l'une touchant les usagers de drogues par voie intra-veineuse, l'autre plus récente émerge parmi les hétérosexuels où la prostitution réapparaît, l'Inde où les taux d'infection inférieurs à 1 % de la population adulte représentent malgré tout trois à cinq millions d'individus et la Thaïlande qui avec 750 000 personnes infectées enregistre maintenant une chute du nombre des nouvelles infections notamment chez les professionnels du sexe et leurs clients (36).

En Europe, l'épidémie s'est initialement propagée dans les pays d'Europe de l'Ouest : France, Espagne et Italie. Le mode de contamination le plus courant est l'injection de drogues en Europe du sud (Espagne et Italie) et les rapports homosexuels dans les autres pays. La contamination suite à des rapports hétérosexuels est en constante augmentation dans la plupart des pays européens et tend même à dépasser les contaminations par voie homosexuelle. Depuis quatre ans, on observe une stabilisation de l'épidémie et même un ralentissement attribuables à la diffusion depuis 1996 d'associations efficaces d'antirétroviraux, de préservatifs et de seringues. Les cas de SIDA diagnostiqués en 1997 en

Europe de l'Ouest représentent néanmoins encore plus de 90 % des cas recensés en Europe (6).

En Europe orientale, l'incidence de l'infection à VIH reste encore basse mais on observe actuellement des foyers épidémiques en Pologne, Ukraine et Russie. Depuis 1995, on constate dans ces pays une augmentation très rapide du nombre de personnes dépistées séropositives. La situation est particulièrement inquiétante dans l'ex-Union soviétique où le nombre d'infections a été multiplié par deux entre 1997 et 1999. La majorité de ces nouvelles infections a touché des toxicomanes, principalement dans deux pays, la Fédération de Russie et l'Ukraine, mais il existe aussi un risque majeur de propagation par voie sexuelle. En effet, si les taux d'infection à VIH dans la population générale restent bas, les dépistages réalisés chez les femmes enceintes et les donneurs de sang montrent néanmoins que le virus s'installe dans l'ensemble de la population. A Moscou, plus de 27 000 contaminations ont été notifiées au cours des neuf premiers mois de 1999, soit trois fois plus que pendant toutes les années précédentes (17).

En ce qui concerne les traitements, on ne peut que constater l'effroyable fossé qui continue de séparer les pays riches des pays pauvres. Il est toutefois important de noter qu'en Amérique latine qui compte 1,3 millions de personnes atteintes par le VIH, plusieurs pays dont l'Argentine et le Brésil offrent désormais un traitement antirétroviral aux personnes touchées. Le Brésil par exemple, a dépensé environ 300 millions de dollars en 1999 pour traiter près de 75 000 personnes ; une dépense élevée mais qui est en partie compensée par les économies réalisées sur les frais d'hospitalisation et les soins dispensés aux malades. Entre 1997 et 1998, on estime en effet que le Brésil a économisé environ 136 millions de dollars uniquement en coûts hospitaliers et thérapeutiques pour des personnes infectées par le VIH.

D'un point de vue économique, l'avancée de l'épidémie va inévitablement avoir des effets sur l'activité de certains pays. L'OMS estime que le gouffre entre les pays riches et les pays pauvres et plus particulièrement entre l'Afrique et le reste du monde pourrait bien se creuser encore au cours du siècle à venir.

C - EVOLUTION ET SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE L'INFECTION A VIH/SIDA EN FRANCE AU 31 DECEMBRE 1999

1. Système de surveillance du SIDA en France (5 et 34)

Le système de surveillance du SIDA, mis en place en 1982, repose sur la déclaration obligatoire faite par les praticiens (décret du 10 juin 1986). La déclaration est fondée sur la définition OMS/CDC du SIDA, révisée en 1993. Le décès d'un cas de SIDA est, en vertu de l'article L-12 du code de la santé publique, à déclaration obligatoire. La surveillance est coordonnée au niveau du département par le médecin inspecteur de la santé publique et au niveau national par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

2. Définition du SIDA (3 et 12)

La déclaration est basée sur la définition OMS/CDC du SIDA, établie à l'origine en septembre 1982, et modifiée en juin 1985 puis en août 1987. Pour les adultes et les adolescents, la définition a été de nouveau modifiée en janvier 1993.

Classification aux Etats-Unis

Classification clinique

Les CDC ont mis en place trois catégories, A, B et C, de gravité croissante.

Un sujet classé dans une catégorie reste dans cette dernière même à la disparition des signes cliniques de la catégorie.

Les catégories cliniques :

- Catégorie A

Elle concerne les adultes et les adolescents infectés par le VIH présentant un ou plusieurs des critères listés ci-dessous, s'il n'existe aucun des critères de la catégorie B ou C :

- infection à VIH asymptomatique,
- lymphadénopathie persistante généralisée,
- primo-infection symptomatique.

- Catégorie B

Elle regroupe des manifestations qualifiées de « mineures » ou « d'intermédiaires » et correspond aux manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté

par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à une des conditions suivantes : manifestations liées au VIH ou indicatrices d'un déficit immunitaire, ayant une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée.

Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B (la liste n'est pas limitative) :

- candidose oropharyngée,
- candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal à un traitement,
- dysplasie du col (modérée ou grave),
- syndrome constitutionnel : fièvre (38,5°) ou diarrhée persistante (supérieure à un mois),
- leucoplasie chevelue de la langue,
- zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome,
- purpura thrombopénique...

• Catégorie C :

Cette catégorie correspond à la **définition du SIDA**. Lorsqu'un sujet a présenté l'une des pathologies de cette liste, il est classé directement dans la catégorie C :

- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire,
- candidose de l'œsophage,
- cancer du col invasif (pathologie ajoutée en 1993),
- coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire,
- cryptococcose extrapulmonaire,
- infection à Cytomégalovirus (CMV), autre que foie, rate ou ganglion,
- rétinite à CMV,
- encéphalopathie due au VIH,
- infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à un mois,
- histoplasmosse disséminée ou extra pulmonaire,
- isosporidiose intestinale chronique (plus d'un mois),
- sarcome de Kaposi,
- lymphome de Burkitt,
- lymphome immunoblastique,
- lymphome cérébral primitif,

- infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii*, disséminée ou extra pulmonaire,
- infection à *Mycobacterium tuberculosis*, que le site soit pulmonaire (pathologie ajoutée en 1993) ou extra pulmonaire,
- pneumonie à *Pneumocystis carinii*,
- pneumonie bactérienne récurrente (pathologie ajoutée en 1993),
- leuco-encéphalopathie multifocale progressive,
- septicémie à *Salmonelle* récurrente,
- toxoplasmose cérébrale,
- syndrome cachectique dû au VIH.

Classification biologique

Elle repose sur la mesure du nombre des lymphocytes CD4. On distingue trois catégories : 1, 2 et 3 de gravité croissante. Comme pour les classifications cliniques, il n'y a pas de retour en arrière possible donc c'est le nombre le plus faible de CD4 qui est pris en compte et non nécessairement le nombre de CD4 de l'analyse la plus récente.

- catégorie 1 : lymphocytes CD4 > 500/mm³,
- catégorie 2 : 200/mm³ < lymphocytes CD4 < 499/mm³,
- catégorie 3 : lymphocytes < 200/mm³.

En combinant la classification clinique et la classification biologique, on obtient neuf groupes :

- A1, A2, A3
- B1, B2, B3
- C1, C2, C3

Selon la classification américaine, les manifestations de la catégorie C sont classantes SIDA, de même qu'un taux de CD4 inférieur à 200 par millimètre cube, quel que soit l'état clinique du malade.

Classification en France

Le critère biologique lymphocytes CD4 < 200/mm³ n'a pas été retenu en France comme classant SIDA pour plusieurs raisons :

- les autres pays européens l'ont rejeté,

- il constitue un impact psychologique et social négatif pour les patients,
- il existe des difficultés à identifier tous les cas du fait de l'élargissement à des cas asymptomatiques,
- des patients pourraient être considérés comme atteints du SIDA en raison d'un compte inexact de CD4 (sans possibilité de retour en arrière comme le précise les CDC).

Malgré la nouvelle révision de 1993, aucun consensus n'a encore été trouvé au niveau mondial. Un accord permettrait de gros progrès, aussi bien au niveau épidémiologique qu'au niveau thérapeutique. Mais les grandes disparités de développement médical entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement rendent toute définition applicable mondialement très difficile.

3. L'infection à VIH en France : principales tendances et caractéristiques au 31 décembre 1999 (4, 33 et 34)

Depuis le début de l'épidémie, **51 641 cas** de SIDA ont été déclarés en France, dont environ 60 % sont décédés. Ainsi, au 31 décembre 1999, le nombre de personnes vivantes atteintes est estimé entre 21 000 et 23 000 et le nombre total de décès depuis le début de l'épidémie entre 35 500 et 38 500.

Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués au stade SIDA au cours de l'année 1998 est estimé à 1 800 et au cours de l'année 1999 à 1 500.

Le nombre de décès de personnes atteintes du SIDA est estimé à 700 en 1998 et à 600 en 1999.

Tableau 1 – Evolution du nombre de cas de SIDA diagnostiqués, décédés et vivants au 31 décembre de chaque année

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Nombre de cas de SIDA par année de diagnostic	5 178	5 504	5 723	5 238	3 934	2 262	1 829	1 586
Variation par rapport à l'année précédente	+10%	+6%	+4%	-8,5%	-25%	-43%	-19%	-14%
Nombre de cas de SIDA décédés par année de décès	3 485	3 758	4 139	3 881	2 833	1 097	699	556
Variation par rapport à l'année précédente	+12%	+7,5%	+9%	-8,3%	-27%	-61%	-36%	-20%
Nombre de cas de SIDA vivants cumulés à la fin de chaque période	11 624	13 370	14 954	16 311	17 412	18 577	19 707	20 737

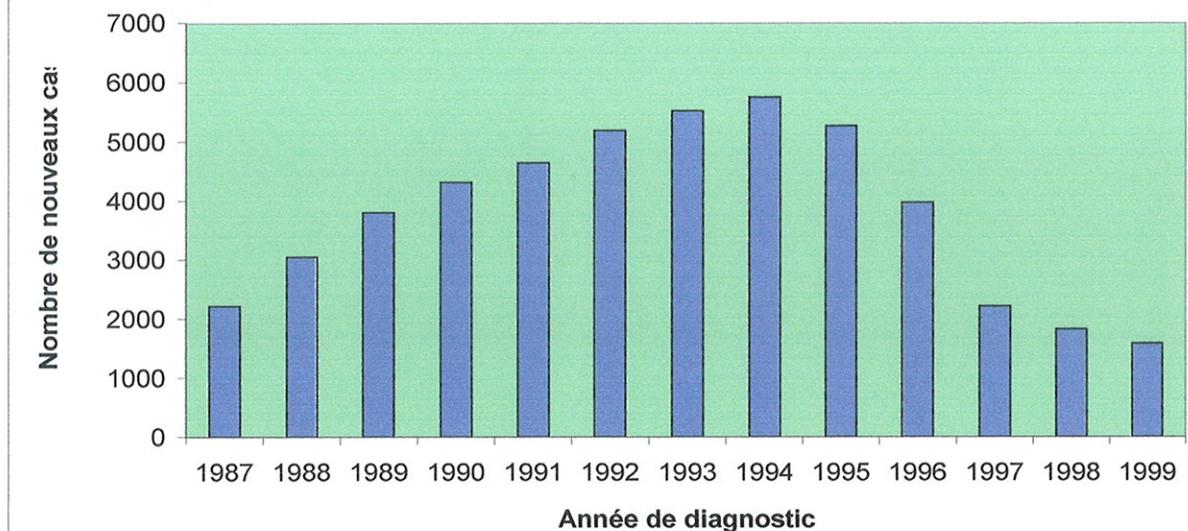
Le nombre de personnes vivantes ayant développé un SIDA continue d'augmenter, la progression est d'environ 5 % par an entre 1997 et 1999.

Diminution du nombre de nouveaux cas de SIDA (figure 2)

Particulièrement brutale depuis le début du second semestre 1996, la baisse du nombre de nouveaux cas se poursuit, mais à des vitesses plus faibles.

La diminution a débuté à partir de 1994 : moins 8,5 % de nouveaux cas en 1995, moins 25 % en 1996, moins 43 % en 1997, moins 19 % en 1998 et moins 14 % en 1999.

Figure 2 - Evolution du nombre de nouveaux cas de SIDA en France



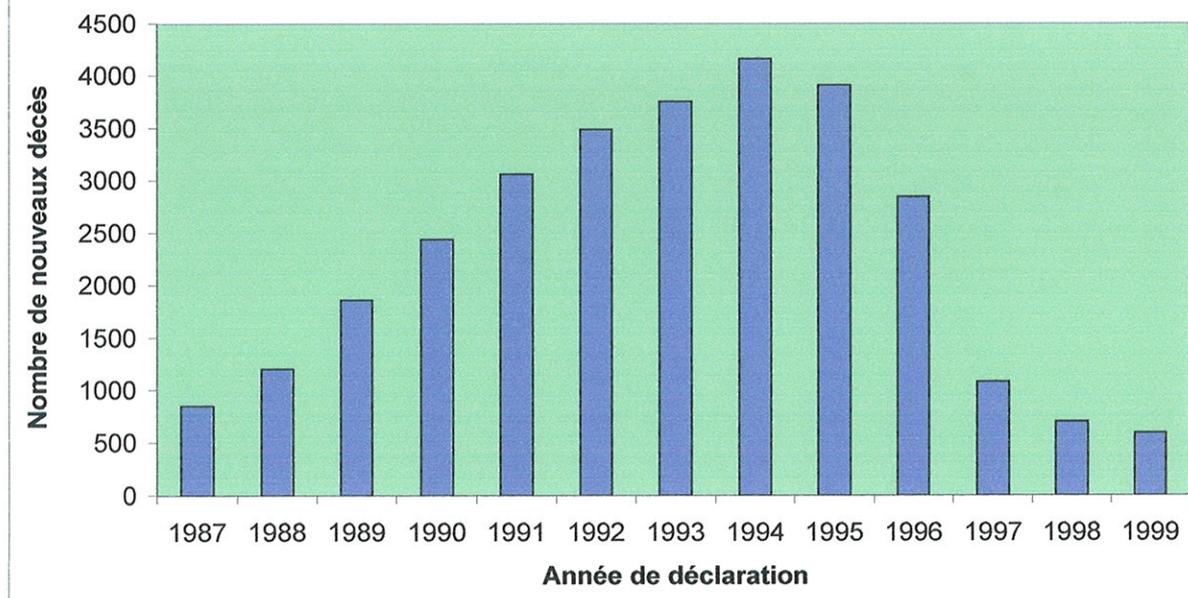
Augmentation de l'espérance de vie (figure 3).

La diminution des décès par SIDA est encore plus importante que la diminution du nombre de nouveaux cas, ce qui explique que le nombre de personnes vivantes ayant développé un SIDA continue d'augmenter.

C'est en 1994 qu'il y a eu le plus grand nombre de décès par SIDA, avec 4139 morts.

La baisse a débuté en 1995 avec une diminution de 8,3 % puis de 27 % en 1996, de 61 % en 1997, de 36 % en 1998 et enfin de 20 % en 1999.

Figure 3 - Evolution du nombre de décès par SIDA en France



Malgré une féminisation croissante des cas, les nouveaux séropositifs sont essentiellement des hommes, et sont de plus en plus âgés

En 1997, il y avait 2,8 hommes séropositifs pour une femme. Cependant, ce rapport tend à diminuer au fil des années, la proportion de femmes dépistées séropositives augmentant.

On observe également un vieillissement des sujets séropositifs au cours du temps : l'âge médian des sujets testés séropositifs est passé, pour les hommes, de 31,8 ans en 1989 à 35 ans en 1997 et pour les femmes de 29,5 ans en 1989 à 32 ans en 1997. La proportion de patients de moins de 30 ans diminue chaque année depuis 1989. Entre 1996 et 1997, on a surtout observé une augmentation de la proportion des patients de plus de 35 ans.

Analyse de la diminution du nombre de nouveaux cas par groupe de transmission (tableau 2)

Tableau 2 – Evolution du nombre de cas de SIDA par semestre et par groupe de transmission de 1994 à 1999

Nombre de cas par semestre de diagnostic	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Nombre de cas chez les homo/bisexuels	2 366	2 064	1 458	758	548	429
variation		- 13 %	- 30 %	- 48 %	- 28 %	- 22 %
Nombre de cas chez les hétérosexuels	1 304	1 285	1 121	780	690	604
variation		- 1,5 %	- 13 %	- 30 %	- 12 %	- 12,5 %
Nombre de cas chez les toxicomanes	1 373	1 313	957	417	330	234
variation		- 4,5 %	- 27 %	- 57 %	- 21 %	- 30 %

L'analyse par groupe de transmission montre que chez les homosexuels/bisexuels, le nombre de nouveaux cas de SIDA continue de diminuer, mais dans des proportions moindres comparées aux années précédentes. Les homosexuels/bisexuels représentent **29 % des cas** de SIDA diagnostiqués au cours de l'année 1999 avec **429 nouveaux cas**.

Chez les hétérosexuels, le nombre de nouveaux cas de SIDA a diminué lentement au cours des années par rapport aux autres catégories atteintes. Les hétérosexuels représentent **41 % des cas** diagnostiqués au cours de l'année 99 avec **604 nouveaux cas**. C'est en 1998 que pour la première fois depuis le début de l'épidémie, le nombre de nouveaux cas diagnostiqué chez les hétérosexuels a été supérieur à celui diagnostiqué chez les homosexuels.

Enfin, une diminution constante du nombre de nouveaux cas chez les usagers de drogues est observée depuis 1993. En 1999, cette baisse aura été plus forte que pour les autres groupes de transmission. Les usagers de drogues injectables représentent **16 % des cas** diagnostiqués au cours du premier semestre de 1998 avec **234 nouveaux cas**.

Pour toutes les catégories atteintes, c'est en 1997 que la baisse aura été la plus importante avec une diminution de 48 % pour les homosexuels/bisexuels, de 30 % pour les homosexuels et de 57 % pour les toxicomanes.

Ces trois groupes de transmission représentent la majorité des cas de SIDA déclarés en France. Les autres cas sont :

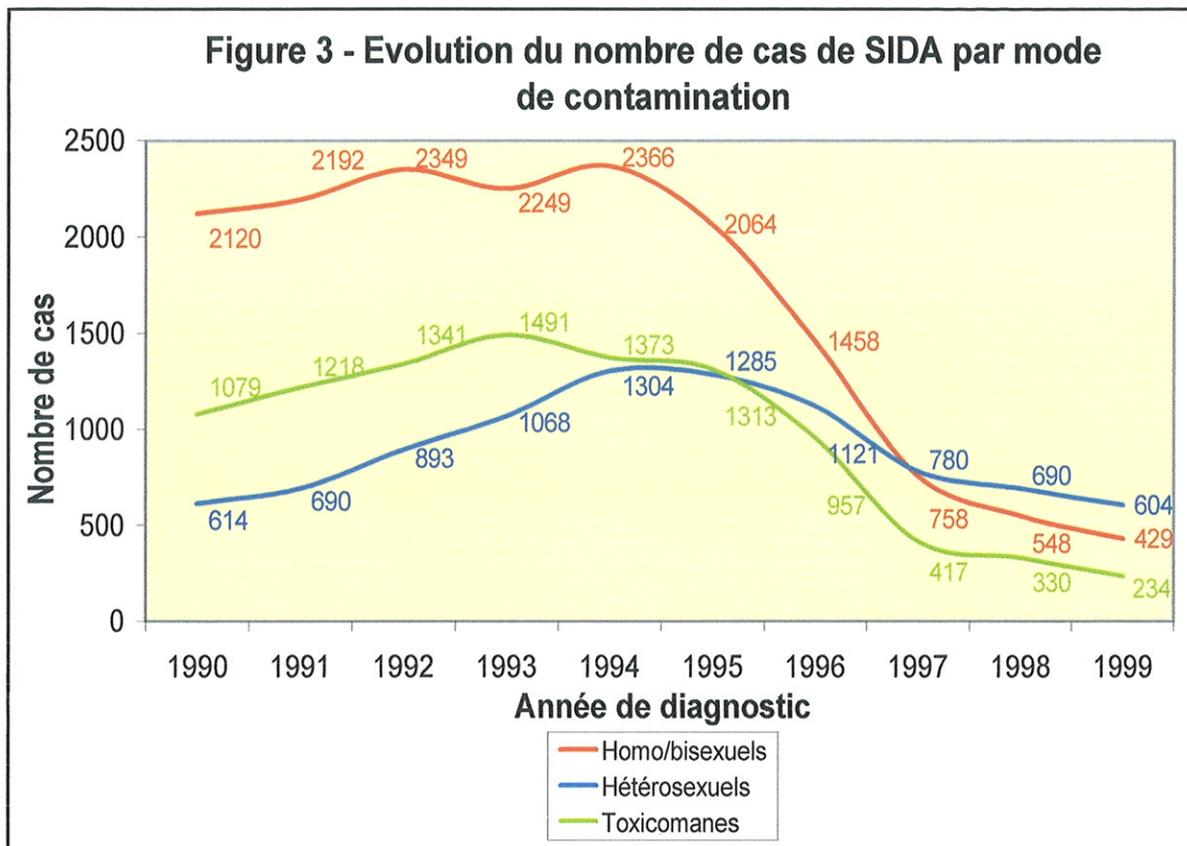
- les hémophiles (0,4 % avec 6 cas),
- les transfusés (1,1 % avec 16 cas),
- les enfants nés de mères séropositives (0,2 % avec 3 cas),
- autres, inconnus (12 % avec 177 cas).

Un mode de contamination de plus en plus souvent hétérosexuel (figure 3)

En 1997, la moitié des découvertes de séropositivité a concerné des personnes contaminées lors de relations hétérosexuelles.

En 1999, c'est **quatre personnes sur dix** qui ont été contaminées au cours de relations **hétérosexuelles** contre trois sur dix au cours de relations homosexuelles.

D'une manière générale, il est intéressant de constater que c'est la chute du nombre de toxicomanes et d'homosexuels parmi les personnes découvrant leur séropositivité entre 1989 et 1999 qui est à l'origine de la forte augmentation de la proportion de personnes contaminées par voie hétérosexuelle.



Infections professionnelles par le VIH chez le personnel de santé (29)

La surveillance des infections professionnelles par le VIH chez le personnel de santé en France, mise en place depuis 1990, permet de connaître leur nombre, leurs tendances évolutives et leurs caractéristiques et aide à l'identification des pratiques et des procédures à risque.

- Définition des cas

Dans un but de surveillance, une séroconversion professionnelle **documentée** chez un personnel de santé est définie par l'ensemble des critères suivants :

- une exposition professionnelle percutanée ou cutanéomuqueuse précise,
- une sérologie VIH chez le personnel de santé négative entre huit jours avant et quatre semaines après l'accident,
- une séroconversion VIH entre quatre semaines et six mois après l'accident.

Une infection professionnelle **présumée** est définie par l'association des critères suivants :

- la découverte d'une séropositivité VIH chez un personnel de santé,
- l'absence d'un autre mode de contamination,

- la notion d'une exposition professionnelle (lors de soins ou d'un accident exposant au sang) au contact de patients dont le statut sérologique VIH n'est pas toujours connu.

- Résultats

Au total, 42 cas d'infection professionnelle chez le personnel de santé ont été recensés en France depuis le début de l'épidémie. Parmi ces 42 cas, 13 sont des séroconversions documentées et 29 sont des infections présumées.

Les infirmières représentent la presque totalité des séroconversions documentées (12 cas sur 13) et 38 % des infections présumées (11 cas sur 29). Ces séroconversions font toutes suite à une blessure par piqûre, qualifiée de profonde dans cinq cas. Elles concernent 12 infirmières et un interne en médecine. Les circonstances montrent qu'au moins sept accidents sont survenus « après le geste », lors du recapuchonnage de l'aiguille, du ramassage du matériel ou avec des aiguilles « traînantes ». Les patients sources étaient tous séropositifs pour le VIH et le plus souvent au stade SIDA, avec parfois la notion d'une phase terminale. Dans un cas, le patient source était en phase de séroconversion après une contamination transfusionnelle.

- Ainsi, même si les infirmières sont toujours les plus concernées par les contaminations professionnelles, on constate peu de nouveaux cas sur les dernières années, ce qui pourrait s'expliquer par les facteurs suivants :
 - une diminution du nombre d'accidents exposant au sang (AES),
 - une diminution de la charge virale chez les patients infectés grâce aux nouvelles stratégies thérapeutiques,
 - et l'effet des prophylaxies post-exposition par trithérapie.

L'impact des nouveaux traitements sur le dépistage du VIH (33)

Le nombre de patients développant un SIDA sans connaître leur séropositivité au moment du diagnostic ne diminue que très faiblement depuis 1994. Cette diminution ne s'est pas accélérée avec l'arrivée, en 1996, des nouveaux traitements. Les dépistages tardifs concernent davantage les personnes hétérosexuelles alors que la baisse du nombre de nouveaux cas est plus importante chez les homosexuels/bisexuels et chez les usagers de drogues. Cela s'explique, en partie, par le fait que ces personnes ne se sont jamais considérées comme exposées au risque d'infection à VIH et n'ont donc pas eu recours au test de

dépistage. L'information sur l'efficacité des nouveaux traitements n'a eu aucun impact sur leur comportement.

Impact des nouveaux traitements sur la prise en charge des séropositifs connus à un stade avancé de l'infection

Le nombre de nouveaux cas de SIDA chez des patients séropositifs n'ayant pas bénéficié d'un traitement antirétroviral pré-SIDA diminue depuis 1994 et de façon plus marquée depuis 1996. L'annonce de l'efficacité des nouveaux traitements a probablement incité certains patients qui connaissaient leur séropositivité à avoir recours au système de soins pour bénéficier de ces traitements. Ceci est vrai pour les homosexuels/bisexuels et les usagers de drogues mais l'est moins pour les hétérosexuels.

La diminution la plus importante du nombre de nouveaux cas de SIDA entre le premier semestre 1996 et le premier semestre 1998 concerne principalement des patients qui connaissaient leur séropositivité et bénéficiaient d'un traitement antirétroviral pré-SIDA. Ceci s'explique par l'efficacité supérieure des nouvelles associations comportant une antiprotéase.

D'une manière générale, les nouveaux traitements ont eu un impact différent selon les trois principaux groupes de transmission. La baisse du nombre de nouveaux cas de SIDA plus importante chez les homosexuels/bisexuels et les usagers de drogues s'explique par une meilleure connaissance de leur séropositivité que les hétérosexuels et un accès plus précoce au traitement.

Situation géographique

Si l'on tient compte du nombre de cas cumulés depuis 1978, c'est la région de l'Île de France qui est la plus touchée avec 23 409 cas, suivie par la région Provence Alpes Côte d'Azur avec 6 606 cas, l'Aquitaine avec 2 344 cas et la région Midi-Pyrénées avec 1 711 cas.

Le Limousin comptabilise 420 cas depuis le début de l'épidémie (4).

4. Connaissances, attitudes, croyances et comportements de la population française face à l'infection à VIH et au SIDA (2)

Depuis le début des années 1990, les connaissances, attitudes, croyances et comportements de la population française enregistrés périodiquement par les enquêtes se sont largement modifiés. Cette évolution a été particulièrement marquée en 1994 par une progression des connaissances, notamment sur les modes de transmission de la maladie. Une progression nette de la tolérance à l'égard des personnes séropositives avait été également

mise en évidence, même s'il émergeait des attitudes diffuses en faveur de mesures de surveillances de la population (dépistage obligatoire par exemple). Les comportements de prévention s'adaptèrent au risque de l'infection à VIH par une augmentation de l'utilisation des préservatifs mais aussi l'émergence de stratégies diversifiées combinant par exemple une sélection des partenaires et la pratique du dépistage. L'enquête réalisée en 1998 a confirmé la bonne connaissance des modes de transmission du virus malgré une augmentation des fausses croyances. Elle a également montré une attitude plus indifférente à l'égard des personnes contaminées. Les comportements sexuels sont apparus stables ; aucune modification nette de l'utilisation du préservatif ni de son image n'a été enregistrée en 1998. Enfin, la période 1994-1998 a été marquée par une nette diminution du recours au test de dépistage du VIH.

D'une manière générale, les jeunes de 15-18 ans sont apparus aussi bien informés que leurs aînés et se montrent plus tolérants vis-à-vis des personnes contaminées. L'arrivée du VIH n'a pas modifié le calendrier de l'entrée dans la vie sexuelle. Les changements massifs induits par la menace du SIDA ont davantage porté sur les modalités de protection des relations sexuelles, se traduisant par une augmentation croissante de l'utilisation des préservatifs lors du premier rapport chez les 15-18 ans depuis le début des années 90.

Les homo/bisexuels masculins ont su mettre en place des stratégies de gestion du risque parfois très complexes combinant la réduction du nombre de partenaires, l'abandon des pratiques sexuelles les plus à risque sans préservatif et le recours au test de dépistage. En 1997, le *safe sex* semblait bien résister à l'introduction des nouveaux traitements porteurs d'espoirs de contrôle de la maladie. Cependant, des prises de risque importantes observées dans certains sous-groupes incitent à rester prudent.

Chez les toxicomanes, depuis la libéralisation de la vente des seringues, le non partage de la seringue s'est clairement imposé comme une norme. Mais, dans le même temps, la réutilisation des seringues et le partage du reste du matériel d'injection sont restés des pratiques majoritaires. Il existe également dans cette population une exposition importante aux risques sexuels consécutive à une faible utilisation du préservatif.

a) Dans la population générale

Les résultats présentés ci-dessous sont issus des enquêtes KABP (Knowledge, Attitudes, Beliefs and Practices) de 1992, 1994 et 1998 réalisées par téléphone auprès de 2 000 français dont l'âge était compris entre 15 et 75 ans.

Evolution des connaissances sur les modes de transmission du VIH (tableau 3)

Les principales circonstances de transmission du SIDA (transmission sexuelle et lors de l'injection d'une drogue par voie intraveineuse avec du matériel contaminé) étaient largement connues en 1992 et 1994. Elles le restent en 1998, avec environ 99 % de réponses exactes.

Les personnes interrogées connaissent moins bien les circonstances ou les actes de la vie quotidienne qui ne permettent pas la transmission du virus. Ainsi, respectivement 24 % et 14 % des répondants pensent pouvoir attraper le virus dans les toilettes publiques ou en buvant dans le verre d'une personne contaminée. En 1998, les personnes interrogées redeviennent plus nombreuses à croire que le virus peut se transmettre par une piqûre de moustique ou en étant hospitalisé dans le même service qu'une personne infectée. La même tendance est observée pour ce que l'on appelle les « circonstances incertaines de transmission » : en utilisant le rasoir mécanique d'une personne contaminée (69 %), au cours de soins dentaires (57 %), ou encore lors de séances d'acupuncture (52 %).

D'une manière générale, les modes de transmission sont d'autant moins bien connus que la personne est âgée ou que son niveau d'étude est faible.

Tableau 3 – Réponses en pourcentage des interviewés sur les modes de transmission déclarés possibles dans l'enquête KABP

Modes de transmission	1992	1998	Evolution
Lors de rapports sexuels	98,9	99,1	↗
Lors d'une piqûre intraveineuse de drogue	97,3	97,9	↗
En recevant du sang	90,3	88,7	↘
En donnant du sang	50,2	50	↘
En buvant dans le verre d'une personne contaminée	17,3	13,6	↘
Par une piqûre de moustique	26,4	22,9	↘
Dans les toilettes publiques	27,5	24,1	↘
Par la salive d'une personne contaminée	33,3	26,5	↘
Au cours de soins dentaires	64,8	57,3	↘

Connaissances de l'existence des nouveaux traitements

Les questions relatives aux multithérapies sont apparues pour la première fois dans l'enquête de 1998. Les traitements étaient alors disponibles en France depuis environ deux ans.

Au moment de l'enquête, deux personnes sur trois avaient entendu parler des nouveaux traitements contre le SIDA, soit beaucoup plus que dans les pays voisins.

Les personnes diplômées et celles qui ne pratiquent pas régulièrement une religion ont davantage entendu parler des nouveaux traitements que les autres. De même, les personnes âgées paraissent mieux informées de ces traitements que les plus jeunes.

Crainte du SIDA

La crainte du SIDA a notablement diminué puisqu'en 1998, seulement 21 % des répondants « craignaient beaucoup le SIDA » contre 32 % en 1994. Les personnes interrogées qui le craignent sont moins nombreuses à connaître l'existence des nouveaux traitements.

Attitudes à l'égard des personnes séropositives ou atteintes du SIDA

Les attitudes à l'égard des personnes séropositives ont peu évolué entre 1994 et 1998. Une même proportion élevée de la population accepterait de continuer à fréquenter une personne séropositive (91,2 %) et de partir en vacances avec elle (81,5 %). Les réponses sont moins affirmées lorsqu'il s'agit de laisser ses enfants ou petits-enfants aux côtés d'une personne séropositive ou de travailler avec elle. En général, plus les circonstances impliquent un degré d'intimité élevé, moins les répondants ont une attitude positive.

Opinions des répondants sur certaines mesures coercitives

Les attitudes favorables à la ségrégation des personnes séropositives sont minoritaires mais stables. Ainsi, un peu moins de 6 % des personnes interrogées pensent qu'il faut « isoler les malades du SIDA du reste de la population ».

Une évolution favorable envers certains groupes exposés au virus a également été enregistrée. En 1998, 75 % des personnes interrogées considéraient désormais que les homosexuels sont « des gens comme les autres ».

L'opposition aux mesures coercitives se constate surtout chez les plus jeunes et les plus diplômés.

L'idée d'un dépistage obligatoire pour l'ensemble de la population comme pour certains groupes reste très forte en 1998. Une grande majorité se déclare pour un dépistage des étrangers aux frontières, à l'armée, pour les femmes enceintes, les toxicomanes et les

prostituées. L'idée du dépistage obligatoire chez les médecins n'a cessé de croître depuis 1992. Les personnes interrogées répondent ainsi en raison de leur exposition au risque du SIDA et de leur contact avec les patients.

En 1998, 84 % des répondants considéraient que les résultats du test doivent être accessibles au conjoint ou au partenaire sexuel régulier. Inversement, une large majorité reste opposée à la communication des résultats des tests de dépistage à des tiers comme l'employeur (88,3 %), les assurances (86,4 %) ou la sécurité sociale (62,1 %).

Opinion sur les préservatifs (tableau 4)

L'image du préservatif reste positive mais la part des personnes sans opinion est en nette progression sur une série de questions, pouvant traduire un certain désintérêt ou une certaine désaffection à l'égard du préservatif. Les réticences s'expriment à travers l'idée qu'il diminue le plaisir sexuel (38 %) et qu'il crée des doutes chez le partenaire (23 %). Près d'un enquêté sur quatre pense également qu'il n'est « d'aucune utilité lorsqu'on est amoureux ».

Tableau 4 - Evolution des opinions sur les préservatifs

Pourcentage de personnes en accord avec les affirmations suivantes :	1992	1998	Evolution
Quand on s'aime on n'a pas besoin de préservatifs	32,1	23,9	↘↘
Le préservatif c'est pour les jeunes	22,5	18,7	↘
Le préservatif c'est compliqué à utiliser	13,1	12,1	↘
Le préservatif diminue le plaisir sexuel	41,6	38,2	↘
Le préservatif crée des doutes sur le partenaire	33,6	23,3	↘↘
Si le préservatif était moins cher, on en achèterai plus facilement	49,4	52,5	↗

Utilisation du préservatif

Dans l'ensemble de l'échantillon interrogé en 1998, 19,5 % des hommes et 19,3 % des femmes ont déclaré avoir utilisé un préservatif lors de leur premier rapport sexuel. Ces pourcentages sont d'autant plus élevés que les premiers rapports sexuels se situent après le début de l'épidémie et des premières campagnes de prévention. On ne trouve, en effet, que 7 % d'utilisateurs lorsque le premier rapport se situe avant 1985 ; cette proportion passe à

34 % pour les hommes et 25 % pour les femmes dont le premier rapport a eu lieu entre 1985 et 1990 et à environ 75 % pour les deux sexes lorsqu'il remonte au début des années 1990.

Opinion sur les nouveaux traitements

Au moment de l'enquête, les personnes interrogées affichaient un degré de confiance limité quant à l'efficacité des traitements pour empêcher la transmission du virus. Si l'opinion selon laquelle, grâce aux nouveaux traitements les malades du SIDA vivent plus longtemps révèle du consensus, la grande majorité des répondants reste très prudente sur les autres « *items* » : guérison définitive ou absence de contamination après un rapport sexuel à risque.

Pratique du test de dépistage du VIH

En 1998, 64 % des personnes interrogées n'avaient jamais fait de test de dépistage pour le virus du SIDA. La principale raison évoquée était l'absence de risque (83 % en 1998 contre 79 % en 1994).

Seuls 8,8 % des personnes interrogées ont déclaré avoir effectué un ou plusieurs tests dans les douze derniers mois, contre 15 % en 1994. Cette diminution est plus sensible chez les hommes, les jeunes de moins de 30 ans et les mono partenaires.

La pratique du test est avant tout liée à une grossesse chez les femmes (34 %) et à un don de sang chez les hommes (18 %).

b) Chez les jeunes

Réalisée en 1994, l'enquête ACSJ (Analyse des Comportements Sexuels des Jeunes) s'est intéressée aux jeunes de 15 à 18 ans.

Opinion sur les modes de transmission

L'enquête ACSJ a mis en évidence le bon niveau de connaissances des 15-18 ans sur la transmission du VIH. Les rapports sexuels, l'usage de seringues et la transfusion sanguine étaient bien identifiés, puisqu'ils ont reçu des réponses positives dans plus de 90 % des cas.

La fréquence de la croyance en la transmission par simple contact ou par le partage de mêmes lieux est moins importante que dans la population adulte.

Comportements et activité sexuelle

Parmi les sujets âgés de 15 à 18 ans, 47 % des garçons et 41 % des filles avaient eu des rapports sexuels au moment de l'enquête. L'âge médian du premier rapport était de 17 ans

et trois mois pour les garçons et de 17 ans et six mois pour les filles. La comparaison de ces chiffres à ceux d'autres enquêtes montre que la précocité sexuelle ne s'est pratiquement pas accrue depuis une trentaine d'année.

En 1994, plus des trois quarts des garçons et des filles ont déclaré avoir utilisé un préservatif lors de leur premier rapport sexuel. En 1998, ils sont plus de 87 % à le déclarer. La hausse de cette utilisation dans le temps est remarquable. En effet, parmi ceux qui ont eu leur premier rapport en 1989, environ 58 % des garçons et 56 % des filles avaient utilisé un préservatif. En 1993, on atteint respectivement 88 % et 82 %.

c) Chez les homosexuels/bisexuels

Depuis 1985, des enquêtes périodiques ont été menées auprès des lecteurs de la presse homosexuelle. La dernière a été réalisée en 1997 et elle a permis de recueillir 3 300 questionnaires.

Une adaptation rapide et multiforme à l'épidémie de SIDA

Alors qu'en 1985, seulement 44 % des homosexuels déclaraient que le SIDA avait influencé leur sexualité, plus de huit homosexuels sur dix l'affirmaient dès 1989-90. Plusieurs étapes peuvent être distinguées dans l'histoire de cette adaptation à l'épidémie.

La première adaptation au risque, repérée dès l'enquête de 1985, a consisté, pour de nombreux hommes, à réduire le nombre de leurs partenaires sexuels, à éviter certains lieux de rencontres ou encore à abandonner les pratiques sexuelles les plus à risque comme la pénétration anale. L'usage du préservatif ne s'est diffusé que dans un second temps pour se stabiliser dès le tournant des années 1989-1990 à un niveau très élevé.

Les années 1990 ont marqué une seconde phase dans l'histoire de l'adaptation à l'épidémie de SIDA avec un réengagement dans la sexualité. La proportion d'individus déclarant plus de dix partenaires sexuels dans l'année est ainsi passée de 27 % en 1991 à 32,5 % en 1995.

Evolution des comportements sexuels et préventifs entre 1995 et 1997

L'introduction, à partir de janvier 1996, des nouveaux traitements antirétroviraux a fait craindre des effets négatifs sur les comportements de prévention mais l'enquête « presse gay » menée à l'automne 1997 a montré que même si la tendance au réengagement dans la sexualité, amorcée depuis le début des années 1990, se poursuivait, l'évolution entre 1995 et

1997 du taux de répondants déclarant plus de 10 partenaires dans les douze derniers mois était faible (32,5 % en 1995 *versus* 34,4 % en 1997).

De la même manière, aucune évolution marquante n'a été notée concernant la fréquence de l'utilisation des préservatifs lors d'une pénétration anale. Parmi les répondants ayant eu un partenaire stable au cours des douze derniers mois, la proportion de ceux qui déclaraient soit ne pas pratiquer la pénétration anale avec lui, soit la pratiquer en utilisant systématiquement un préservatif était de 55 % en 1995 et de 53 % en 1997.

Parmi les répondants ayant eu un ou des partenaires occasionnels au cours des douze derniers mois, 16 % déclaraient « au moins un rapport anal non protégé dans l'année » avec eux. Ce pourcentage était de 13 % chez les homosexuels ayant déclaré moins de dix partenaires et de 21 % chez ceux qui en ont eu plus de dix. Ainsi, même si les hommes les plus actifs sont le plus souvent des adeptes du « *safe sex* », ils continuent de s'exposer aux risques VIH et MST plus souvent que les autres : le fait d'avoir une activité sexuelle avec de nombreux partenaires rend, en effet, difficile le maintien de comportements préventifs parfaitement efficaces dans toutes les situations.

Autre facteur déterminant : le statut sérologique. Un quart des homosexuels séropositifs ont déclaré des pénétrations anales non protégées dans les douze derniers mois avec un partenaire occasionnel, contre 15 % des séronégatifs ou de statut sérologique inconnu.

Perception de l'efficacité des nouveaux traitements et de leur impact en terme de prévention

A l'automne 1997, la quasi-totalité des répondants (93 %) déclaraient avoir entendu parler des nouveaux traitements contre le virus du SIDA. Parmi les hommes ayant entendu parler des nouveaux traitements, la plupart (95 %) pensaient qu'ils prolongeaient la survie des personnes atteintes. Les progrès médicaux contribuaient certes à alimenter l'optimisme mais celui-ci restait mesuré. Ainsi, la croyance en une absence d'infectiosité des personnes recevant les nouveaux traitements était peu présente : seuls 6 % considéraient qu'il était possible que les séropositifs traités ne transmettent pas le virus. Les connaissances erronées étaient minoritaires : seuls 8 % croyaient qu'il était désormais possible de guérir du SIDA. Cette notion était associée à un âge supérieur à 30 ans et à un faible niveau d'éducation.

d) Chez les usagers de drogues

Cette partie présente les résultats de trois enquêtes sur les toxicomanes. La première a été réalisée auprès des toxicomanes rencontrés dans la rue, la seconde n'a concerné que les usagers de drogues fréquentant les programmes d'échange de seringues en 1998 et la troisième, les usagers de drogue de la cohorte multicentrique MANIF 2000 qui regroupait 467 sujets entre le premier juillet 1995 et le premier juillet 1998.

Information des toxicomanes

Les usagers ont déclaré être convenablement informés en ce qui concerne le SIDA (79 %), et moins bien informés en ce qui concerne les hépatites (39 %).

Leur information provient de la télévision et de la radio. Leur impact a pu être mesuré avec le point concernant l'utilisation de l'eau de javel pour la désinfection des seringues. Ce produit a été cité dans 82 % des cas comme un produit efficace en 1996, contre 18 % en 1990-1991.

Provenance des seringues

L'achat des seringues dans les officines pharmaceutiques est le mode d'approvisionnement le plus courant (de 90 % à 97 %). L'achat des seringues en Stéribox a également été rapporté par 59 % des usagers. Les Stéribox sont des troussees vendues en pharmacie pour 7 francs contenant : deux seringues à insuline, une compresse imprégnée d'alcool à 90° et un préservatif.

Dans les sept jours qui ont précédé l'enquête, 75 % des usagers avaient réutilisé leur propre seringue, et chaque seringue avait été utilisée deux fois en moyenne. La réutilisation de sa propre seringue reste un phénomène majoritaire et quasi inchangé depuis 1998. La seule modification notable concerne le nombre de réutilisations : en 1998, une seringue était utilisée quatre à cinq fois, trois à quatre fois en 1991 et deux fois en 1996.

Pour les usagers, la seringue est l'objet le moins partagé (13 %), tandis que le produit, la cuillère, le coton, le citron et l'eau sont décrits comme étant largement partagés (de 54 % à 70 %). Lors de leur dernière injection, 78 % des usagers avaient utilisé une seringue neuve alors que 20 % avaient utilisé une seringue usagée. Il s'agissait d'une seringue « non personnelle » dans 14 % des cas. La réutilisation de cette seringue avait donné lieu à un « nettoyage » (79 %) et plus rarement à une « désinfection ».

La prostitution

La prostitution est l'une des ressources les plus immédiatement accessibles pour les usagers de drogues, dont la vie est dominée par la précarité. Un travail sexuel, présent ou passé, a été déclaré par 12 % de l'échantillon. Cette proportion est légèrement inférieure à celle observée en 1990-1991 (17 %). L'activité est déclarée régulière dans 55 % des cas et concerne majoritairement les femmes. Le nombre de clients déclarés était de quatre en moyenne par séance de travail ; l'utilisation du préservatif, systématique dans 76 % des cas.

TROISIEME PARTIE :

~

LE TRAITEMENT

A - INTRODUCTION

Des progrès considérables ont été réalisés ces quatre dernières années dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, suscitant des espoirs réels de freiner durablement cette infection. Ces améliorations ont pu être accomplies grâce à la conjonction de deux avancées majeures :

- la mise à disposition en routine de tests de mesures sensibles et reproductibles de la charge virale plasmatique qui quantifient le nombre de copies d'ARN du VIH dans le plasma, lequel est un bon reflet de la charge virale globale dans l'organisme. Ceci a été rendu possible par les méthodes d'amplifications des acides nucléiques (généralement mentionnées sous l'abréviation PCR pour le terme anglais Polymérase Chain Réaction). Ces méthodes **ne sont pas validées pour une utilisation diagnostique**, car un très faible pourcentage (moins de 0,2 %) des malades ont des séquences virales particulières qui font que les tests PCR sont négatifs en dépit d'une infection par le virus. D'autre part, les tests sont négatifs chez un certain pourcentage des malades traités. Dans la pratique, les tests d'amplification de l'ADN sont utilisés en complément des tests anticorps dans un but diagnostique uniquement chez les malades avec une infection aiguë, avant l'apparition des anticorps, ou chez les nouveau-nés qui possèdent des anticorps transmis par la mère pendant plusieurs mois,

- la découverte d'une nouvelle famille de molécules antirétrovirales, les inhibiteurs de la protéase virale. La disponibilité de ces molécules a permis de mettre au point des stratégies thérapeutiques reposant sur des associations d'antirétroviraux, en particulier des trithérapies, qui sont capables d'inhiber presque complètement la réplication du VIH chez de nombreuses personnes infectées et ceci de façon prolongée (30).

Evolution historique du traitement (19)

1986 : les premiers espoirs apportés par l'AZT.

La molécule d'azidothymidine ou AZT a été découverte en 1964.

Elle a d'abord été utilisée comme agent anti-cancéreux puis c'est à partir de 1974 que son activité antirétrovirale a été démontrée chez l'animal (25).

En 1986, la zidovudine (DCI) a soulevé les premiers espoirs en montrant en monothérapie une efficacité transitoire dans le traitement de l'infection à VIH chez des patients ayant un déficit immunitaire profond (nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200 par mm³) et ayant déjà présenté des infections opportunistes ou des signes cliniques (fièvre persistante, perte de poids, sueurs nocturnes, diarrhées, candidose ou zona).

En 1987, l'AZT obtient son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Début 1990 : la perception des limites de la monothérapie.

Le début des années 1990 a fait place à une certaine morosité devant les limites de l'AZT utilisée en monothérapie, en raison de la survenue de résistances. De plus, L'AZT administrée précocement en monothérapie chez les personnes asymptomatiques s'est révélée inefficace. L'intérêt de nouvelles molécules de la même classe thérapeutique comme la didanosine (ddI) et la zalcitabine (ddC), utilisées en relais de l'AZT est apparu limité.

Fin 1995 : la supériorité démontrée des bithérapies.

C'est à partir de 1992 que des essais de traitement par bithérapie se sont mis en place.

A la fin de l'année 1995, les premiers résultats des associations AZT+ddI et AZT+ddC dont les essais étaient en cours depuis trois ans ont montré la supériorité des bithérapies par rapport aux monothérapies, permettant de réduire la mortalité et la survenue d'infections opportunistes de façon significative.

Parallèlement, la technique de quantification de la charge virale a été mise au point et standardisée.

1996 : l'ère des antiprotéases.

L'arrivée des inhibiteurs de protéases en 1996 a confirmé l'espoir né des bithérapies. En effet, l'association d'une antiprotéase et de deux inhibiteurs nucléosidiques permet d'obtenir des résultats spectaculaires : c'est le début de la trithérapie.

L'effet bénéfique du ritonavir et de l'indinavir, les deux premières molécules utilisées, a même été démontré à un stade évolué de la maladie chez des patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 50 par mm³ et ayant déjà reçu des traitements antiviraux multiples.

1998 : la perception des limites de la trithérapie.

Les espoirs d'éradication virale avec les traitements actuels s'éloignent, la mise en évidence des effets indésirables des antiprotéases à court et moyen termes et l'émergence des résistances posent de difficiles problèmes stratégiques.

B - LA DECOUVERTE DE LA SEROPOSITIVITE

1. Les circonstances de la découverte (21)

Trois situations peuvent se présenter :

- Le sujet vient de lui-même demander un dépistage, soit au centre de dépistage anonyme soit à son médecin traitant. Il viendra chercher les résultats en toute connaissance de cause puisque c'est lui qui fait la démarche.
- Le patient est hospitalisé pour un problème médical particulier sans altération des fonctions intellectuelles ni de la conscience. Dans un but diagnostique ou étiologique, il est parfois indiqué de réaliser une sérologie du VIH. Toutefois, le patient devra être averti préalablement de la réalisation du prélèvement sanguin, pour obtenir de principe son accord verbal. L'annonce d'une éventuelle séropositivité sera plus aisée et ainsi le médecin ne sera pas exposé aux revendications justifiées du patient.
- Le patient est hospitalisé et présente une altération de la conscience. Dans ce contexte, il n'est pas licite d'attendre le retour à la conscience du patient pour envisager avec lui la réalisation de la sérologie.

2. Le contrôle des résultats (31)

Le **diagnostic** d'infection à VIH est **posé suite à la détection d'anticorps spécifiques** dirigés contre le virus. Vu les conséquences d'un tel diagnostic, il est nécessaire de vérifier systématiquement un premier résultat positif, à l'aide d'un second prélèvement, afin d'éliminer le risque d'erreurs lié au prélèvement et à la transcription des résultats.

Si les tests dits de dépistage des anticorps sont extrêmement sensibles et spécifiques, il n'en demeure pas moins qu'il existe un faible nombre de tests faussement positifs, moins de 1 pour 1000 actuellement. Pour cette raison, on recourt systématiquement à des tests de confirmation de la méthode ELISA par une autre méthode appelée Western blot. Les critères de positivité de ce test sont bien établis et le recours à cette technique permet de confirmer ou d'infirmer sans équivoque le diagnostic.

La méthode **ELISA** ne demande que quelques heures et donne des résultats spécifiques, sa sensibilité est excellente. Il existe exceptionnellement des faux négatifs. Le

résultat peut être obtenu en quatre heures. Le test de dépistage est remboursé à 100 % par la Sécurité Sociale et le coût se situe autour de 125 francs.

Le **Western-Blot** permet d'identifier les anticorps dirigés contre les différentes protéines virales. En pratique, le Western-Blot se présente sous forme de bandes, chacune d'entre elles signalant spécifiquement la présence d'une réaction entre les anticorps du patient et des protéines virales homologues. Un résultat est négatif quand aucune bande ne correspond à une protéine virale du VIH. Les critères de positivité sont les suivants : présence au minimum de deux bandes correspondant aux glycoprotéines d'enveloppe et d'une autre bande spécifique de protéines enzymatiques ou de la capsid du virus. Un Western-Blot est indéterminé quand il est ni positif, ni négatif. Ce résultat évoque des situations particulières : une séroconversion pour le VIH 1 ou encore une réaction croisée avec le VIH 2 auquel cas il faut effectuer un Western-Blot spécifique du VIH 2. Le coût se situe autour des 250 francs.

3. L'annonce du résultat

Seul le médecin traitant est habilité à rendre le résultat au patient au cours d'une consultation. Le rendu téléphonique des résultats est formellement proscrit.

La consultation au cours de laquelle le patient va apprendre sa séropositivité est un moment délicat qu'il ne convient en aucun cas d'écourter. La nature psychologique du patient doit être prise en compte et cette consultation doit :

- répondre aux questions, dans la mesure du possible,
- expliquer qu'une prise en charge médicale continue va être entreprise,
- assurer au patient sa disponibilité pour tout événement ultérieur,
- sensibiliser le patient sur la transmission du virus et promouvoir l'utilisation des préservatifs,
- rassurer le patient sur son avenir lié aux progrès technologiques et médicaux.

L'annonce d'une séropositivité peut entraîner un syndrome dépressif réactionnel qui pourra nécessiter l'appui de psychologues ou de psychiatres (21).

4. A la fin de la consultation

Un calendrier de prise en charge doit être établi avec :

- la réalisation dans les plus brefs délais d'un bilan biologique initial,

- un rendez-vous rapide pour faire le point sur l'évolution de la maladie et la proposition éventuelle d'un traitement en fonction de la virémie, du degré d'immunosuppression et des signes ou symptômes cliniques,
- la détermination du rythme des bilans cliniques et biologiques de surveillance.

C – CINÉTIQUE DES MARQUEURS DE L'INFECTION

En plus du nombre de lymphocytes CD4 circulants, deux marqueurs virologiques sont ou ont été utilisés en routine médicale comme marqueurs prédictifs indépendants les uns des autres, qui possèdent une certaine valeur pronostique à moyen terme ; la concentration de la protéine de p24 dans le sérum et des anticorps anti-p24 circulants ainsi que la charge virale plasmatiques du VIH.

1. Surveillance du taux des lymphocytes CD4

C'est la persistance de la réplication virale qui est la cause directe et indirecte de la destruction des lymphocytes T CD4, et donc de la dégradation du système immunitaire qui favorise la survenue d'infections opportunistes, c'est-à-dire la progression vers le SIDA. La numération des lymphocytes CD4 est actuellement le meilleur marqueur pronostique de l'infection à VIH. Chez le sujet sain, leur taux varie entre 500 et 1500 par millimètre cube (mm^3). Le risque de progression vers la maladie est d'autant plus élevé que le taux de lymphocytes CD4 est bas. Ainsi, chez les patients présentant plus de 500 lymphocytes CD4 par mm^3 , le taux de progression vers la maladie au cours des trois prochaines années est estimé à 16 %. Chez les patients présentant un taux de CD4 compris entre 200 et 500 par mm^3 , le risque de progression à trois ans est estimé à 46 %. Avec un taux de CD4 inférieur à 200, ce risque s'élève à 87 %.

2. Systèmes antigène p24 et anticorps anti-p24

L'antigénémie p24 témoigne d'une réplication virale *in vivo*. Elle traduit un excès d'antigène viral libre et circulant plutôt qu'un déficit en anticorps anti-p24. En présence d'anticorps anti-p24, l'antigène p24 forme un complexe immun avec son anticorps spécifique (antigène p24 dit « complexé »). Elle est élevée au cours de la primo-infection et devient ensuite négative pendant la phase de latence clinique puis lorsque la réplication virale excède la production d'anticorps anti-p24, l'antigénémie dite libre redevient détectable (15).

Quarante pour cent des individus non antigénémiques ayant des anticorps anti-p24 circulants ont une antigénémie p24 détectable après dissociation des complexes immuns par traitement acide du sérum, suggérant ainsi que l'antigénémie p24 est présente chez plus de la moitié des sujets infectés, mais en général sous forme complexée (21).

La détection dans le sérum de l'antigène p24 du VIH-1 est effectuée par la technique ELISA.

L'antigénémie p24 libre ou de préférence après dissociation des immuns complexes a été le marqueur de réplication virale le plus utilisé pour le suivi des patients et l'évaluation des traitements. Son utilisation en pratique médicale courante a été peu à peu supplantée par l'utilisation de la charge virale plasmatique mais la détection de l'antigénémie p24 reste utilisable, à titre diagnostique, au cours de la phase d'invasion de l'infection par le VIH.

Chez les malades atteints de SIDA déclaré, les anticorps dirigés contre la protéine p24 du VIH-1 peuvent être diminués ou absents. La négativité de la détection des anticorps anti p24, ou encore une décroissance rapide du titre des anticorps anti p24, semblent corrélées avec une progression plus rapide de la maladie, et avec un risque plus important de survenue d'infections opportunistes, avant même la décroissance du taux des lymphocytes CD4 circulants. Cependant, la détection et la détermination du titre des anticorps anti p24 ne sont plus conseillés dans le cadre du bilan de l'infection à VIH.

3. Interprétation de la virémie

- le marqueur prévisionnel d'évolution de l'infection

La charge virale correspond à la quantité de virus répliatif ou latent présente chez un individu infecté par le VIH. Elle constitue actuellement un marqueur prévisionnel d'évolution, indépendant des autres marqueurs biologiques, et plus précoce que la variation du taux des lymphocytes CD4 circulants pour prédire une évolution défavorable. Elle varie selon les individus et le stade de l'infection de quelques dizaines de copies par millilitre (ml) à plusieurs millions.

Un faible niveau de charge virale plasmatique restant en plateau après la primo-infection semble prédictif d'une évolution lente, alors que la persistance d'un niveau élevé de la virémie plasmatique, témoignant d'un taux de réplication important du virus dans les organes lymphoïdes, apparaît prédictif d'une évolution moins favorable.

La chute du taux de lymphocytes CD4, ainsi que le pronostic clinique, sont directement liés à la virémie. Ainsi, lorsque la virémie est inférieure à 100 copies/ml, la

probabilité de développer un SIDA dans les cinq ans est pratiquement nulle. A l'inverse, les patients développant un SIDA ont en général une virémie très élevée.

- la quantification de la charge virale et le suivi thérapeutique des malades

Les techniques d'amplification de l'ARN viral dans le sang (virémie) se sont améliorées ces dernières années et permettent de détecter actuellement 20 copies/ml de sang. Il est déjà possible en dehors des tests de routine, de détecter une copie/ml. L'avantage sur l'évolution thérapeutique de ces techniques ultrasensibles, comparé aux techniques actuelles mesurant 100 copies, est encore incertain. Cependant il paraît très probable qu'un patient ayant une virémie supérieure à 20 copies / ml par opposition à un patient avec une virémie inférieure à 20 copies /ml a au fil du temps, un risque plus élevé d'échapper au traitement et de développer une résistance (22).

Pratiquement, en l'absence de traitement, une virémie basse est une virémie inférieure à 5 000 copies / ml, une virémie supérieure à 10 000 copies / ml est moyenne à élevée et très élevée dès 100 000 copies / ml. En l'absence de thérapie, la majorité des patients asymptomatiques ont des virémies inférieures à 10 000 copies / ml ; les patients développant un SIDA ont souvent des virémies supérieures à 100 000 copies par ml. La virémie est un paramètre fiable et reproductible, mais des variations de trois fois la valeur de base sont fréquentes sans traitement, liées à la méthode et aux variations biologiques. Certaines infections intercurrentes et vaccinations sont associées à des élévations transitoires. Une variation de virémie est considérée comme significative si elle est de 0,5 à 1 logarithme, c'est à dire plus ou moins cinq à dix fois la valeur de base. Il faut également remarquer que la virémie n'est pas utilisée dans la classification actuelle des stades de l'infection à VIH.

Correspondance copies / logarithmes	
Copies/ml	Log 10
10	1
50	1,7
100	2
200	2,3
500	2,7
1 000	3
5 000	3,7
10 000	4
100 000	5

- évaluation de l'efficacité d'un traitement

On peut affirmer qu'un traitement antirétroviral est très efficace s'il permet une réduction de la virémie d'au moins 2 à 3 logarithmes, c'est à dire une diminution de 100 à 1 000 fois du nombre de copies d'ARN décelables par millilitre de sang. Le but initial d'une thérapie est d'obtenir une virémie inférieure au seuil de détectabilité, en général entre 20 et 100 copies / ml. La réascension de la charge virale plasmatique doit faire évoquer un échappement au traitement antirétroviral.

D – LE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

Depuis 1986, date de l'introduction de la première thérapie anti-VIH avec l'AZT, les perspectives thérapeutiques ont radicalement évolué. Nous disposons aujourd'hui d'un large éventail d'antirétroviraux appartenant à trois classes différentes : les inhibiteurs nucléosidiques et non-nucléosidiques de la rétrotranscriptase et les antiprotéases. Le nombre de substances disponibles n'a cessé de croître et en 2000, près d'une quinzaine de molécules exploitée par neuf laboratoires sont utilisables. Ce nombre peut paraître relativement élevé dans la mesure où cela représente plus de 2000 combinaisons théoriques utilisables en association triple. Cependant, en pratique, cette disponibilité ne se traduit que par un nombre relativement restreint d'options thérapeutiques. En effet, les antirétroviraux actuellement disponibles n'agissent que sur deux cibles virales, la transcriptase inverse et la protéase, et leur utilisation concomitante peut être difficile en raison d'interactions pharmacocinétiques ou de profils de toxicité similaires (22).

Le but du traitement de l'infection est de maintenir le plus longtemps possible les défenses immunitaires des patients à un niveau élevé et d'empêcher ainsi la progression de la maladie afin de prolonger la durée de vie sans en altérer la qualité. Pour que cet objectif puisse être atteint, le traitement doit idéalement débuter suffisamment tôt, avant que le système immunitaire ne soit trop altéré.

1. Qui doit bénéficier d'un traitement ?

La stratégie décrite dans les recommandations françaises semble actuellement faire l'unanimité des experts internationaux. Elle est présentée sous une forme résumée dans le tableau ci-dessous (13 et 39).

❖ Chez le patient asymptomatique : selon la situation immuno-virologique

Charge virale Nombre de CD4	0 à 10 000 copies / ml	10 000 à 50 000 copies / ml	Supérieur à 50 000 Copies / ml
CD4 > 500 / mm ³	Traitement différé*	Traitement différé*	Traitement indiqué
500 < CD4 > 350/mm ³	Traitement différé**	Traitement indiqué	Traitement indiqué
350 < CD4 > 0 / mm ³	Recommandé	Recommandé	Recommandé

(*) : si ARN plasmatique stable et sous réserve d'une surveillance tous les trois mois.

(**) : si CD4 stables et sous réserve d'une surveillance tous les trois mois.

❖ Chez le patient symptomatique ou au stade SIDA : le traitement est recommandé :

- à traiter : candidose oro-pharyngée récidivante, zona multimétamérique, amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps, épisodes fébriles ou diarrhéiques prolongés inexplicables,
- traitement pouvant être différé : signes du groupe B isolés avec un état immunologique satisfaisant.

L'abstention thérapeutique ne se justifie que chez une minorité de patients ayant une virémie inférieure à 5 000 ou à 10 000 copies / ml et des lymphocytes CD4 supérieurs à 500 / mm³. Certains patients, moins de 5%, font partie d'un sous-groupe minoritaire connu sous le terme de « non progressseurs à long terme ». Pour des raisons multiples telles que la présence d'un virus peu pathogène ou défectif, une réponse immunitaire particulièrement efficace ou certaines caractéristiques génétiques, ces patients survivent plus de 15 ans sans événements cliniques et avec des taux de lymphocytes CD4 supérieurs à 500 / mm³. En l'absence de traitement, une virémie doit être pratiquée régulièrement, tous les trois à quatre mois.

a. critères virologiques

La virémie est le paramètre principal sur lequel se base la décision d'introduire un traitement. C'est également sur les valeurs de la virémie qu'une modification du traitement est à envisager. Il y a un consensus pour préconiser un traitement dès que la virémie est supérieure à 10 000 copies / ml. De nombreux auteurs considèrent cependant que dès l'instant où une virémie est décelable ou supérieure à 400 copies / ml, un traitement doit être initié.

b. critères cliniques et immunologiques

Les critères cliniques sont toujours à considérer ; en réalité, si des symptômes liés au VIH ou au sida (stades B ou C) sont reconnus, la virémie est presque toujours élevée et pose en elle-même l'indication au traitement.

Concernant le taux de lymphocytes CD4, il est justifié de proposer une thérapie chez tout patient présentant un taux inférieur à 350 / mm³.

c. traitements antirétroviraux en urgence

Au cours de la phase chronique de l'infection, l'initiation d'une thérapie peut être éventuellement reportée de quelques semaines ou mois. Cependant, plusieurs situations doivent être considérées comme des urgences et justifient l'introduction d'une thérapie le jour même ou très rapidement :

- La primo-infection à VIH, symptomatique ou non. A un stade où la réplication est très active, l'introduction d'un antirétroviral permettra d'abaisser la réplication du virus, de réduire sa dissémination et de diminuer les risques d'apparition d'une souche virale résistante.
- L'association de l'infection par le VIH et d'une maladie opportuniste active ; le pronostic et la guérison d'une infection opportuniste sont intimement liés à l'activité de l'infection à VIH ; un traitement agressif du VIH permettra une reconstitution immune indispensable à la guérison (22).
- **La grossesse** : actuellement, chez toute patiente VIH positive et enceinte, une thérapie doit être proposée au moins dès le deuxième trimestre et, si un traitement n'a pas été entrepris, impérativement lors du troisième trimestre.

La transmission de la mère à l'enfant peut survenir soit par passage du virus à travers la barrière placentaire en fin de grossesse, soit au cours du passage dans la filière génitale au moment de l'accouchement, soit par le lait maternel.

Le taux de transmission du virus de la mère à l'enfant est compris entre 15 et 25 % dans les pays industrialisés et de 25 à 40 % dans les pays en voie de développement.

Le risque de transmission est accru par un stade avancé de la maladie, un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ et une charge virale élevée.

Le risque de transmission du virus pendant la grossesse est significativement réduit, d'environ 68%, chez les femmes traitées par la zidovudine quel que soit le chiffre des CD4. Le risque de transmission est alors abaissé à 8 %.

L'accouchement par césarienne n'a d'intérêt que s'il intervient avant la rupture de la poche amniotique (césarienne programmée).

- **Les accidents d'exposition au sang (AES) :** Le risque lié à une exposition au VIH lors d'un AES peut conduire à la prescription d'un traitement antirétroviral. Une exposition accidentelle est définie par un contact avec du sang ou un liquide contenant du sang lors d'une piqûre avec une aiguille, d'une coupure avec un objet tranchant ou par un contact avec du sang ou du liquide contaminé sur une plaie, une peau non intacte ou une muqueuse.

- Conduite à tenir : 1. nettoyage de la plaie à l'eau courante et au savon, rinçage puis antiseptie avec un dérivé chloré comme le soluté de Dakin ou, à défaut, à l'alcool à 70° ou à la polyvidone iodée en solution dermique, en assurant un temps de contact d'au moins cinq minutes.

2. consultation médicale qui va évaluer la situation au regard du risque de transmission du VIH. La discussion de la mise en place d'un traitement prophylactique se fera idéalement dans les premières heures et dans un délai de 48 heures au maximum. Passé ce délai, la personne sera plutôt orientée vers une démarche visant à un diagnostic précoce de l'infection.

3. déclaration de l'accident comme accident du travail dans un délai de 24 heures pour les établissements privés et de 48 heures pour les établissements publics.

- Le traitement antirétroviral :
 - la durée du traitement est de quatre semaines,
 - les choix thérapeutiques se font au cas par cas, en tenant compte des critères de gravité et du traitement reçu par le patient source. Selon les recommandations du groupe d'experts animé par le Professeur Dormont, la trithérapie avec ou sans antiprotéase est recommandée.

- Suivi du patient : le médecin doit s'assurer de la tolérance immédiate au traitement. Une consultation au bout de quinze jours permettra de poursuivre avec l'intéressé un travail de prévention, de soutien et de surveillance des effets induits.

Un bilan biologique sera répété au 15^{ème} jour de traitement.

Tout effet indésirable ou inattendu est déclaré au centre de pharmacovigilance.

Tous les quinze jours, pendant deux mois puis tous les mois pendant quatre mois, un dosage des ALAT sera effectué à visée diagnostique précoce d'une infection par le VHC.

Pour les personnes ayant suivi un traitement après exposition, le diagnostic d'une infection par le VIH développée malgré le traitement se fera après l'arrêt de celui-ci :

- trois à six semaines après l'arrêt du traitement,
- puis à trois mois et à cinq mois après l'arrêt du traitement, grâce à la mesure de la charge virale (9).

d. efficacité du traitement antirétroviral

Le succès d'une trithérapie dépendra de plusieurs facteurs dont les principaux sont liés à l'histoire naturelle du patient. Une trithérapie sera plus efficace si le patient est naïf de traitement, si la virémie est basse, si le taux de CD4 est élevé, si le stade de l'infection est précoce, s'il ne s'agit pas d'une souche de VIH déjà exposée à de multiples antirétroviraux et si l'observance est maximale.

Dans ces conditions favorables, le taux de succès d'une trithérapie est excellent. La chute initiale de la virémie s'observe déjà après quatre semaines et se prolongera au fil des mois. Dans les études cliniques, 80 à 100 % des patients naïfs ont une virémie inférieure à 400 copies d'ARN / ml et 60 % à 20 copies d'ARN / ml après six mois. Cette chute de la virémie est en général associée à un gain de lymphocytes CD4, qui variera en fonction du taux initial, mais qui peut être de plusieurs centaines par millimètre cube. Le gain de lymphocytes CD4 est plus lent et moins spectaculaire que la chute de la virémie.

Les effets bénéfiques virologiques et immunologiques obtenus avec les trithérapies se manifestent par une chute de l'incidence des infections opportunistes et une amélioration de la survie. Il est fondamental de souligner que la clé du succès repose sur une observance parfaite. Chaque arrêt ou prise erratique des traitements favorise l'émergence de souches résistantes.

2. Les antirétroviraux (22)

Les fiches pratiques relatives aux antirétroviraux sont en annexes.

a. généralités

Les différentes classes d'antirétroviraux actuellement disponibles sont les inhibiteurs nucléosidiques de la rétrotranscriptase, les inhibiteurs non-nucléosidiques de la rétrotranscriptase et les antiprotéases.

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse agissent lors de la phase précoce de la réplication virale en empêchant la transcription de l'ARN viral en brins d'ADN nécessaires à l'intégration du provirus dans le noyau cellulaire.

Les antiprotéases agissent plus tardivement en empêchant le clivage de nombreuses protéines virales nécessaires à la maturation et à l'assemblage des virions. Sans protéases actives, il existe une production de particules virales imparfaites qui ne sont pas infectieuses.

b. Les inhibiteurs analogues nucléosidiques de la rétrotranscriptase

Actuellement, sept composés sont disponibles sur le marché : la zidovudine, la didanosine, la zalcitabine, la stavudine, la lamivudine, l'abacavir et l'adéfovir.

Tous ces inhibiteurs agissent de manière similaire : grâce à leur structure analogue à celle d'un nucléoside, ils fonctionnent comme un leurre pour le rétrotranscriptase ; les brins d'ADN naissent tronqués et sont ensuite dégradés.

Pour être actifs, tous ces composés nécessitent une triphosphorylation intracellulaire.

Les effets secondaires sont multiples, le plus souvent différents d'une substance à l'autre.

En monothérapie, ces substances sélectionnent des mutations caractéristiques de la rétrotranscriptase, se traduisant par une résistance du virus et un échappement rapide au traitement. En cas d'association, l'apparition de résistances est plus rare et plus lente. Toutes les combinaisons ne sont cependant pas possibles ; en particulier la zidovudine ne doit pas être associée à la stavudine. Ces combinaisons concernent une antiprotéase ou un inhibiteur non nucléosidique. L'instauration d'une bithérapie, avec deux analogues nucléosidiques, ne se justifie que dans de très rares cas, par exemple s'il y a une contre indication aux antiprotéases, ou en cas de problèmes majeurs

d'observance thérapeutique. Les résultats virologiques obtenus avec une bithérapie sont nettement inférieurs à ceux obtenus avec une trithérapie.

c. les inhibiteurs non-nucléosidiques

Trois composés sont actuellement disponibles : la névirapine, la delavirdine et l'efavirenz. Ils agissent en se liant près du site catalytique de l'enzyme virale. Ils sont actifs dans leur forme native, ne nécessitent pas de phosphorylation préalable, et sont métabolisés par le foie. La névirapine et l'efavirenz activent le cytochrome P450 (accélération du métabolisme des antiprotéases) au contraire de la delavirdine qui l'inhibe ; des interactions avec de nombreux médicaments sont donc possibles. La demi-vie de la névirapine et de l'efavirenz est longue (de 25 à 50 heures), autorisant une prise quotidienne unique, ce qui est un avantage majeur. En monothérapie, des mutations caractéristiques, conférant une résistance virale, se développent très rapidement, mais il faut souligner qu'il n'y a pas de résistances croisées avec les inhibiteurs nucléosidiques de la rétrotranscriptase. Les non-nucléosidiques partagent un effet secondaire fréquent et caractéristique, qui est une éruption cutanée. Celle-ci semble plus fréquente et plus grave avec la delavirdine et la névirapine qu'avec l'efavirenz.

d. les antiprotéases

Quatre antiprotéases sont actuellement disponibles : le saquinavir, le ritonavir, l'indinavir et le nelfinavir. D'autres, telle que l'amprenavir et le lopinavir, seront disponibles sous peu. Toutes agissent tardivement sur le cycle de réplication du VIH, en empêchant le clivage de certaines protéines nécessaires à la maturation des virions. L'action principale est donc de prévenir la production de virions infectieux, à partir d'une cellule déjà infectée.

La biodisponibilité varie d'une antiprotéase à l'autre, en fonction de l'effet de premier passage hépatique, qui est, par exemple, très marqué pour le saquinavir, et de l'absorption digestive qui est variable. Un repas riche en graisse favorise l'absorption du saquinavir et du nelfinavir, mais réduit celle de l'indinavir. Les taux sanguins sont maximaux après quatre heures et la demi-vie est de l'ordre de 1,8 à 5 heures. Des variations importantes sont possibles d'un patient à l'autre. Jusqu'en 1997, toute trithérapie standard contenait au moins une antiprotéase. On peut considérer que le ritonavir, l'indinavir et le nelfinavir ont une efficacité clinique similaire chez le patient naïf de traitements préalables. Le choix de l'une ou l'autre de ces substances est

essentiellement dicté par la tolérance, l'observance ou l'usage préalable d'autres antiprotéases avec risque de résistances croisées. La nouvelle formule galénique du saquinavir en capsules dont la biodisponibilité est meilleure, a sur le plan clinique une efficacité comparable aux autres antiprotéases. La biodisponibilité reste néanmoins inférieure à celle des autres principes actifs.

Les antiprotéases partagent un certain nombre d'effets secondaires communs, qui sont des troubles gastro-intestinaux, en particulier les diarrhées et une hépato-toxicité. L'effet secondaire le plus « mystérieux » est une altération du métabolisme des lipides conduisant à une lipodystrophie caractérisée par une redistribution corporelle des graisses et une perte de poids. Cette anomalie peut se présenter par un amaigrissement du visage, une « bosse de bison », une obésité abdominale, une augmentation du volume des seins et parfois une peau translucide sur laquelle on peut voir très clairement les veines. La fréquence de la lipodystrophie est élevée, puisque décrite chez 60% des patients. Des résultats préliminaires suggèrent que sa fréquence varie du nelfinavir (moins fréquente) à l'indinavir (moyenne) à la combinaison du saquinavir-ritonavir (très fréquente). L'impact de cet effet secondaire à long terme reste, pour l'instant inconnu.

Avec ou sans lipodystrophie clinique, d'autres troubles du métabolisme des lipides peuvent survenir ; les antiprotéases sont associées à des hypercholestérolémies ou des hypertriglycéridémies justifiant un traitement préventif si les triglycérides sont très élevés. On observe également des élévations de la glycémie liées à une résistance à l'insuline et conduisant à un diabète. Toutes ces observations justifient des contrôles réguliers des taux de lipides, de la glycémie, des tests hépatiques et pancréatiques.

Toutes les antiprotéases peuvent inhiber le cytochrome P450 et particulièrement l'isoenzyme CYP3A4 et justifient la prudence lors de l'association avec d'autres médicaments métabolisés par ce système. L'inhibition de l'isoenzyme CYP3A4 est particulièrement importante avec le ritonavir. La liste des interactions potentielles doit être systématiquement consultée lors de l'introduction d'une antiprotéase.

e. les stratégies thérapeutiques

Les premières stratégies thérapeutiques consistaient en la prise d'un seul antiviral. A la vue des médiocres résultats obtenus, les stratégies antivirales se sont améliorées au profit d'association de plusieurs antirétroviraux.

- **la monothérapie**

Hormis éventuellement la grossesse ou la prévention de l'infection à VIH chez le nouveau-né, il n'y a plus d'indication à une monothérapie antirétrovirale.

- **la bithérapie : un avenir ?**

Paradoxalement, l'apparition de nouveaux antirétroviraux puissants permettra peut-être d'utiliser à nouveau des bithérapies

- **la trithérapie avec une antiprotéase**

La trithérapie considérée actuellement comme un traitement de référence contient généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la rétrotranscriptase associés à une antiprotéase. De multiples combinaisons sont possibles et ont montré chez des patients sans traitement préalable des efficacités similaires. Le choix de l'une ou l'autre de ces combinaisons se fera essentiellement en fonction des contre-indications déjà présentes, des effets secondaires à éviter et des préférences du patient.

- **la trithérapie sans antiprotéase**

Une telle trithérapie a l'avantage de diminuer le nombre de prises orales et d'éviter les effets secondaires à long terme des antiprotéases. Des études très récentes montrent qu'un tel traitement apparaît aussi efficace qu'une trithérapie classique, tant sur la réduction de la charge virale que sur la restauration ou le maintien de l'immunité cellulaire. De plus, une trithérapie sans antiprotéase a l'avantage d'une plus grande simplicité d'emploi qui peut favoriser l'observance des patients à long terme.

- **la quadrithérapie**

L'association de quatre antirétroviraux, voire de cinq, a fait l'objet de plusieurs investigations. Les résultats initiaux sont comparables à ceux obtenus avec des trithérapies, mais il reste encore à déterminer si les quadrithérapies ont un avantage au long cours ou non. L'usage d'une quadrithérapie se justifie chez des patients avec une virémie très élevée ayant eu de nombreux traitements préalables ; elle est à considérer dans la primo-infection à VIH.

L'association de multiples antirétroviraux augmente le risque d'effets secondaires et peut diminuer l'observance.

La mise sur le marché de nouveaux composés pouvant être pris une fois par jour simplifie déjà la prescription des tri- ou quadrithérapies.

Les trithérapies ont fait naître l'espoir qu'une fois la réplication virale suffisamment inhibée, « avirémie » pendant plusieurs mois, le traitement pourrait être simplifié. Cette hypothèse a été testée chez plusieurs centaines de patients ayant eu une trithérapie, efficace pendant plus de six mois et chez qui un des composés a été stoppé. Malheureusement, les premières observations cliniques démontrent que la simplification, soit en supprimant l'antiprotéase soit en supprimant les inhibiteurs nucléosidiques, est trop souvent suivie d'échecs. Plus d'un tiers des patients, très rapidement après l'arrêt de la trithérapie, ont une virémie à nouveau détectable. La simplification des traitements dans cette voie n'est donc pas encore envisageable.

Cependant, des simplifications pourront se faire grâce au développement de formes galéniques permettant une prise quotidienne unique grâce à l'association de plusieurs principes actifs dans la même forme pharmaceutique. La combinaison de 300 mg de zidovudine avec 150 mg de 3TC est déjà disponible sur le marché sous le nom de COMBIVIR®. Des formes galéniques contenant deux antiprotéases dans le même comprimé seront vraisemblablement disponibles sous peu.

E – LES ECHECS THERAPEUTIQUES

La définition la plus simple de l'échec thérapeutique est la réapparition de la virémie, ou une élévation de plus de trois fois de celle-ci.

1. Résistance du VIH aux antirétroviraux

Les mutations, les problèmes de malabsorption digestive, les interactions médicamenteuses, les intolérances ainsi que la mauvaise observance sont les principaux responsables de ces échecs thérapeutiques.

a) les mutations

Le virus a démontré sa capacité à devenir résistant à tous les antirétroviraux connus par l'expression de mutations génétiques. Le pouvoir de réplication élevé du virus entraîne de nombreuses erreurs de transcription ; il a été estimé qu'une mutation se produit tous les 10 000 nucléotides copiés. Comme le génome comprend environ 10 000 nucléotides, une erreur se produira en moyenne à chaque copie du virus. La survenue de mutations n'est donc que la conséquence directe du processus de réplication, indépendamment de la présence d'antiviraux. L'accumulation de mutations va alors créer une grande hétérogénéité de sous-populations virales dites « quasi-espèces ». Les souches mutées

préexistent et les antirétroviraux ne font que sélectionner la ou les souches résistantes. C'est pourquoi il est indispensable d'obtenir la charge virale la plus basse possible et le plus longtemps possible afin de diminuer le risque d'émergence de souches résistantes.

En cas d'échec, il est impératif d'introduire au moins deux nouveaux antirétroviraux simultanément et idéalement trois. Ceci n'est pas toujours possible, en particulier chez les patients prétraités depuis plusieurs années (16).

b) L'observance

C'est le fait de se conformer rigoureusement à la prescription médicale : dose, fréquence, horaire des prises et durée du traitement (16).

Il existe quatre types d'obstacles à l'obtention d'une parfaite adhésion :

- obstacles pratiques : les mécanismes biologiques de la maladie doivent être compris par le patient afin de le responsabiliser et le conduire ainsi à devenir acteur de sa prise en charge.
- obstacles physiologiques : la règle est de ne pas cacher les effets secondaires.
- obstacles psychologiques : quels efforts le patient est-il prêt à déployer pour vivre ?
- obstacles environnementaux : ils dépendent de la famille, des amis et du travail.

L'enquête « *les milles et une façons de prendre son traitement* », réalisée de novembre à décembre 1998 par l'association AIDES a permis de bien cerner les problèmes rencontrés chez 1 600 malades représentatifs au niveau national (28).

Parmi ces 1 600 personnes ayant répondu au questionnaire, près de 65 % sont traitées depuis plus de deux ans, dont 53 % sont sous trithérapies, 31% sous bithérapie, 8 % sous quadrithérapie et 5 % sous monothérapie.

Quelles que soient les difficultés rencontrées, la motivation des personnes est importante : 77 % ont une forte motivation pour continuer le traitement.

Les traitements sont pris sans interruption pour 58 % des personnes traitées mais 17 % l'ont déjà arrêté plus de 20 jours.

Les principales causes d'interruption du traitement évoquées sont les effets secondaires pour 41 % des répondants, un « ras le bol » pour 41 % également, la « déprime » pour 36 % et enfin les vacances et le week-end pour 17 %.

Pratiquement tous les patients déclarent un effet secondaire au moins dont 38 % entre six et dix et 37 % entre onze et quinze manifestations.

La motivation des personnes interrogées reste pourtant assez bonne puisque :

- 63 % déclarent que les effets secondaires n'ont aucune répercussion,
- 21 % une répercussion faible qui n'entame pas vraiment leur motivation,
- 9 % déclarent que les effets secondaires ont une répercussion sur leur motivation à prendre leur traitement.

Les principales répercussion des effets secondaires dans la vie des patients sont :

- une dégradation de l'image corporelle : 57 %,
- une diminution de la capacité au travail : 51 %,
- une diminution des relations sociales : 50 %,
- un moins bon moral : 46 %.

En ce qui concerne les horaires de prises et les doses, elles sont majoritairement respectées : 90 % des personnes prennent leur traitement à la dose prescrite dont 67 % sans jamais décaler leurs horaires de prises.

Les principales causes d'oubli ou de saut de prises sont :

- un simple oubli pour 64 % des personnes,
- les sorties ou les déplacements pour 44 %,
- la lassitude pour 12 %,
- un choix pour 12 %.

La prise la plus difficile est :

- la prise du matin pour 21 % des personnes concernées car cette prise oblige à se lever tôt ou parce qu'elle rappelle l'état de maladie,
- la prise du midi pour 11 % des personnes essentiellement en raison d'activités à l'extérieur,
- la prise du soir pour 21 % des personnes en raison des sorties,
- la prise de la nuit pour 11 % des personnes car elle oblige à veiller tard.

Pour éviter de sauter ou d'oublier une prise, 56 % des personnes prennent des dispositions. Parmi ces dispositions certains utilisent un pilulier, d'autres mettent leur traitement bien en vue, essentiellement dans la cuisine ou font sonner un réveil ou une montre.

L'enquête a également fait ressortir des inégalités hommes/femmes vis à vis du traitement :

- les femmes interrogées ont une vision moins positive des aspects bénéfiques du traitement, 86 % contre 90 % chez les hommes,
- plus que les hommes, les femmes sont gênées par la taille et le goût des médicaments,
- 62 % des femmes considèrent difficile le fait de ne pouvoir arrêter son traitement contre 55 % chez les hommes et elles interrompent plus souvent leur traitement (31 % contre 23 % chez les hommes),
- 28 % des femmes souffrent d'un fort sentiment de dégradation de leur image corporelle contre 21% des hommes et leur moral est moins bon,
- les femmes interrogées dans l'enquête souffrent moins d'effets secondaires que les hommes et déclarent moins de nausées, vomissements, diarrhées, troubles digestifs, moins de troubles de la libido mais plus de maux de tête.

Ainsi, les personnes atteintes du SIDA ont bien compris qu'il était important de prendre leur traitement de façon régulière et continue et que c'est la clef de l'efficacité des multithérapies à long terme. Les personnes ayant répondu à l'enquête déclarent respecter globalement les horaires et le nombre de prises. Lorsque des difficultés apparaissent, les personnes mettent en place des moyens pratiques de rappel : pilulier, réveil, visibilité des boîtes dans la maison. Elles estiment d'autres part être bien informées sur leur traitement et la façon de le prendre (27).

Plus que jamais, cette enquête démontre qu'il est nécessaire de relativiser le discours selon lequel la plupart des échappements thérapeutiques résulteraient uniquement d'une mauvaise observance des patients pour leurs traitements.

2. Les échecs thérapeutiques lors du premier semestre de 1999 : résultats de l'enquête réalisée par le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire

Une personne est considérée en échec thérapeutique lorsqu'elle est traitée par antirétroviraux depuis plus de six mois, présente des taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/ml et une charge virale supérieure à 30 000 copies/ml.

Pour cette enquête, il a été demandé aux hôpitaux de réaliser une étude sur la période du premier trimestre 1999. Trente neuf hôpitaux volontaires ont accepté d'y participer

ce qui représente 22 536 personnes. Parmi elles :

- 11 357 (50,4 %) sont asymptomatiques,
- 5 978 sont symptomatiques (26,5 %),
- 5 201 (23,1 %) sont au stade SIDA.

Sur les 22 536 malades, les personnes en situation d'échec thérapeutique représentent 5,6% (n = 1 266). Parmi elles, 55,5 % sont au stade SIDA, 27 % sont symptomatiques et 17,5 % asymptomatiques.

L'échec thérapeutique parmi les patients au stade SIDA est de 13,5 % (n = 702) ; il est de 5,7 % (n = 342) chez les symptomatiques et de 2 % (n = 222) chez les asymptomatiques.

Parmi les patients en échec, 60 % prennent une trithérapie, 29 % une combinaison d'au moins quatre molécules et 10 % une bithérapie (8).

Cette première étude descriptive permet d'évaluer l'échec thérapeutique, en France, à 5,6%. Il s'agit d'une évaluation minimale. En effet, la proportion d'échec serait plus importante, d'une part, si le seuil virologique était abaissé, et d'autre part, si le critère virologique pris isolément suffisait indépendamment du critère immunologique. Des patients traités en échec virologique (> 30 000 copies/ml) avec des lymphocytes CD4>200/ml pourraient parfaitement être considérés en échec thérapeutique. A l'inverse, des patients à moins de 200 lymphocytes CD4/ml, chez qui la charge virale préalablement devenue indétectable redevient détectable (entre 10 000 et 30 000 copies/ml) pourraient, également, parfaitement être considérés en échec thérapeutique.

Parmi les personnes considérés en échec thérapeutique, 12,6% des patients ont arrêté leur traitement antirétroviral (41).

Actuellement, il y aurait en France entre 2500 et 3500 malades en situation d'échec thérapeutique.

F - LA DELIVRANCE DES ANTIRETROVIRAUX A L'OFFICINE

Depuis le 30 octobre 1997, certains antirétroviraux disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) sont disponibles en officine de ville. Les AMM confèrent à ces médicaments le statut de médicaments à « prescription initiale hospitalière ou PIH » (26).

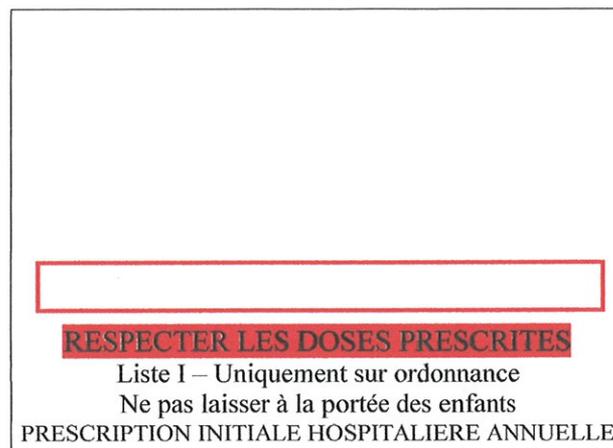
Leur délivrance se fait donc sur présentation de cette PIH et de l'ordonnance de renouvellement identique à l'origine si nécessaire.

Les antirétroviraux sont pris en charge à 100 % ; tout patient assuré social, infecté par le VIH, bénéficie s'il le souhaite d'une prise en charge à 100 % par le sécurité sociale des soins et de tous les médicaments liés au SIDA (15).

Le pharmacien doit vérifier la recevabilité et la validité de ces ordonnances.

1. L'identification des antirétroviraux

Afin d'être identifiable lors de la délivrance à l'officine, le conditionnement extérieur des antirétroviraux comporte la mention : « prescription initiale hospitalière ».



2. Les modalités de prescription

L'ordonnance initiale est établie par un prescripteur hospitalier exerçant dans un établissement de santé public ou privé (hôpital ou clinique).



L'A.M.M. des antirétroviraux fixe une durée de validité pour la PIH de 12 mois.

Le médecin doit obligatoirement mentionner sur l'ordonnance la date à laquelle la validité de l'ordonnance prendra fin.



La durée du traitement prescrit ne peut être :

- supérieure à 6 mois pour permettre la prise en charge de la prescription par l'Assurance Maladie.
- dans tous les cas, supérieure à la durée de validité de la PIH



Renouvellement de la PIH





- le renouvellement de la PIH peut être effectuée par un médecin de ville,
- la durée du traitement prescrit ne peut excéder la date de fin de validité de la PIH,
- la période de validité court à compter de la date d'établissement de la PIH.



Au terme du délai de validité de la PIH, l'ordonnance devient caduque.

Une nouvelle consultation doit alors être entreprise à l'hôpital afin de réévaluer le traitement et d'établir une nouvelle PIH.

3. Les modalités de délivrance

LE PATIENT PRÉSENTE UNE ORDONNANCE HOSPITALIÈRE



L'ordonnance doit être établie par un prescripteur hospitalier.

Il faut s'assurer que cette prescription (qui a valeur de P.I.H.) a bien été faite par un médecin exerçant dans un établissement de santé public ou privé (hôpital ou clinique).



Cette ordonnance seule suffit pour obtenir la délivrance du médicament à la condition de

Vérifier la durée de validité de la prescription initiale hospitalière,

la PIH doit mentionner la date à laquelle sa validité prendra fin

Inscriptions complémentaires à l'ordonnancier (en plus des mentions obligatoires légales)

- ❖ Nom de l'établissement ou service de santé auquel appartient le prescripteur,
- ❖ Nom du prescripteur hospitalier auteur de la prescription initiale.

LE PATIENT PRÉSENTE UNE ORDONNANCE DE RENOUELEMENT DE VILLE



La présentation simultanée de l'ordonnance de ville et de l'ordonnance initiale hospitalière est obligatoire



Contrôle de l'ordonnance hospitalière

- Vérifier la durée de validité de la prescription initiale hospitalière,
- Vérifier que l'ordonnance mentionne bien les indications exigées par l'A.M.M.





Ordonnance conforme ?



- ❑ **Non** : la délivrance de l'ordonnance de renouvellement de ville est impossible. Le patient doit obligatoirement consulter à nouveau à l'hôpital afin d'obtenir une nouvelle PIH conforme.
- ❑ **Oui** : la durée du traitement prescrit ne peut excéder la date de fin de validité de la PIH.

Pour les **antirétroviraux**, la PIH est **renouvelable à l'identique** par le médecin de ville : aucune modification de traitement ne peut être apportée, par le prescripteur de ville, à la prescription initiale établie par le médecin hospitalier (changement de posologie, de dosage...). Si le prescripteur de ville juge qu'une modification du traitement est nécessaire, il doit adresser le patient au médecin hospitalier.

Inscriptions complémentaires à l'ordonnancier (en plus des mentions obligatoires légales)

- ❖ Nom de l'établissement ou service de santé auquel appartient le prescripteur hospitalier.
- ❖ Nom du prescripteur hospitalier auteur de la prescription initiale.

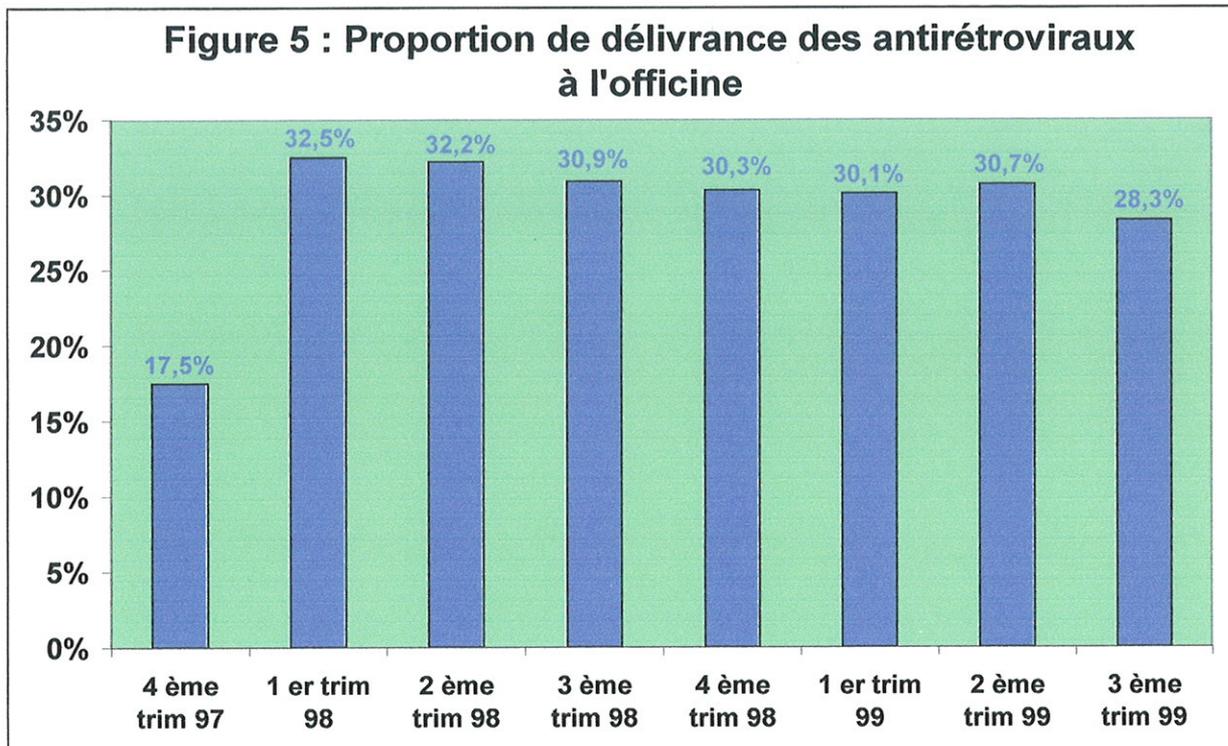
Il est conseillé de porter sur les deux ordonnances la date d'exécution et les quantités délivrées.

4. Les résultats de la double dispensation

Le système de la double dispensation (ville et hôpital) des antirétroviraux ne rencontre pas un énorme succès auprès des patients. Le fléchissement observé au troisième trimestre 1999 en officine est là pour le prouver (figure 5). Tout le monde s'accorde cependant à reconnaître que, même si elle n'est pas parfaite, la double délivrance offre l'avantage du choix et de la proximité. Toutefois, les médicaments sous ATU (autorisation temporaire d'utilisation) limitent sa généralisation : en effet, une dispensation unique en ville est irréalisable tant que certains patients prennent à la fois des médicaments avec AMM et d'autres sous ATU, disponibles uniquement à l'hôpital. Les patients groupent alors leur délivrance à la pharmacie hospitalière.

Un autre frein souvent évoqué est le manque de confidentialité en ville. Le principe d'une « consultation pharmaceutique » personnalisée dans un lieu isolé est ainsi souvent souhaité par un bon nombre de patients.

Le pharmacien a toutefois un rôle clé, « c'est un interlocuteur de proximité » reconnaissent les diverses associations de lutte contre le SIDA , « il fait le lien avec le médecin et aide le patient lors de pathologies courantes car il a l'expérience des traitements des maladies chroniques » (27).



ANNEXES

ANNEXE 1 :

Zidovudine (AZT)

Nom commercial : **RETROVIR**[®] (Glaxo-Wellcome).

Première AMM en 1987.

Présentation : gélules à 100 mg et à 250 mg,
comprimés à 300 mg,
solution buvable à 10 mg/ml,
flacon pour perfusion à 200 mg/ml.

Posologie : Chez l'adulte, 500 à 600 mg par jour en deux à trois prises.
Les doses plus élevées (jusqu'à 1500 mg par jour), donc plus toxiques, ne sont plus utilisées que dans des cas d'atteintes neurologiques ou de thrombopénies.
Chez l'enfant de plus de trois mois, la posologie est de 5 mg par kilogramme (kg) quatre fois par jour en IV.

Interactions
alimentaires Bonne absorption digestive.
S'administre indifféremment par rapport aux repas.

Métabolisme et
élimination : La demi-vie intra-cellulaire est de 3 heures,
L'élimination est rénale.

Principaux effets
secondaires Utilisé depuis plus de dix ans, initialement en monothérapie et à hautes doses, la zidovudine est bien tolérée chez le patient asymptomatique. La résistance est associée à la présence d'une mutation de la rétrotranscriptase.
Les effets secondaires principaux sont des troubles gastro-intestinaux, des nausées, des céphalées. On trouve également des troubles neuropsychiques à type d'anorexie, d'asthénie, d'insomnie, de paresthésie et de myalgies ainsi que des troubles cutanés avec des éruptions cutanées. Ces effets secondaires sont parfois transitoires et justifient rarement l'arrêt du traitement. Une attention particulière doit être portée aux effets hématologiques fréquents et sévères en cas de

SIDA (jusqu'à 50% des cas) à type d'anémie, de leucopénie et de neutropénie. L'anémie se manifeste après quelques semaines et peut nécessiter des transfusions. La leucopénie peut être profonde ; la prudence est de rigueur lorsque des traitements myélotoxiques sont utilisés. Des suivis hématologiques réguliers sont nécessaires chez tous les patients.

ANNEXE 2 :

Didanosine (ddI)

Nom commercial : **VIDEX**[®] (Bristol-Myers-Squibb).

Première AMM en 1992.

Présentation : comprimés dispersibles à 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg,
gélules gastro-résistantes à 125, 200, 250 et 400 mg,
poudre pour solution buvable à 2 et 4 grammes par flacon.

Posologies : Chez l'adulte, la posologie est de 400 mg par jour en deux prises pour un poids supérieur à 60 kg et de 250 mg par jour en deux prises pour un poids inférieur ou égal à 60 kg.
Chez l'enfant de plus de trois mois, la posologie moyenne est de 10 mg par kilo et par jour en deux prises.

Interactions Absorption diminuée de 50 % par l'acidité gastrique.

alimentaires : Il est donc nécessaire d'administrer à chaque prise deux comprimés pour avoir une quantité suffisante d'agents neutralisants contenus dans les comprimés, ce qui permet d'élever le pH gastrique et ainsi d'éviter une rapide dégradation de la didanosine en milieu acide.

La didanosine doit être administrée en dehors des repas, au moins 30 minutes avant le repas en raison d'une diminution d'absorption en présence d'aliments ou éventuellement deux heures après. Les comprimés peuvent être croqués ou dispersés dans de l'eau plate ou du jus de pomme. Il ne faut pas les mélanger à d'autres jus de fruits ni à l'eau gazeuse ni à tout autre liquide acide.

Il faut un rythme régulier des prises : deux prise par jour espacées de 12 heures. Avec les gélules à 400 mg, la prise unique est possible.

L'inconvénient principal des comprimés réside dans leur grande taille et dans leur goût désagréable.

Métabolisme et La demi-vie intra-cellulaire est de 25 à 40 heures,

élimination : L'élimination est rénale.

Effets indésirables : L'effet secondaire principal se traduit par des diarrhées liées au tampon citraté enrobant les comprimés. L'usage de la didanosine est associée à des pancréatites qui se manifestent par des douleurs abdominales nécessitant parfois l'arrêt du traitement. Un dosage régulier des amylases et des lipases est nécessaire et la didanosine doit être stoppée en cas d'élévation.

Contre-indications : Un antécédent de pancréatite ou d'alcoolisme chronique est une contre-indication. Une neuropathie périphérique toxique des membres est possible et si les symptômes sont évolutifs, le traitement doit être stoppé jusqu'à disparition des symptômes.

ANNEXE 3 :

Zalcitabine (ddC)

Nom commercial : **HIVID[®]** (Roche).

Première AMM en 1994.

Présentation : comprimés pelliculés à 0,375 mg et à 0,750 mg.

Posologies : La posologie est de trois comprimés à 0,750 mg par jour à doses élevées et à 0,375 mg par jour à dose réduite, espacées de huit heures. L'avantage majeur de cette substance est sa forme galénique faite de petits comprimés très faciles à absorber.

Interactions
alimentaires
et conséquences L'absorption est supérieure à 80 %.
S'administre indifféremment par rapport aux repas.

Métabolisme et
élimination : La demi-vie est de 3 heures,
L'élimination est rénale à 70 %.

Principaux effets
indésirables : L'effet secondaire principal est un risque très élevé de polyneuropathie pouvant être irréversible si le traitement n'est pas interrompu. Elle peut également causer des ulcérations de la muqueuse orale et oesophagienne, des céphalées, malaises, fatigue, nausées, diarrhées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, insomnie, toux et douleurs ostéo-musculaires.

ANNEXE 4 :

Lamivudine (3TC)

Nom commercial : **EPIVIR**[®] (Glaxo-Wellcome).

Première AMM en 1996.

Présentation : comprimés pelliculés à 150 mg,
solution buvable à 10 mg/ml.

Posologies : Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, la posologie est de 300 mg par jour en deux prises de 150 mg espacées de 12 heures.

Interactions Absorption de 80 à 85%.

alimentaires : La lamivudine s'administre indifféremment par rapport aux repas.

Métabolisme et La demi-vie intracellulaire est de 12 heures,
élimination : L'élimination se fait par voie rénale.

Principaux Généralement bien toléré.

effets Des céphalées et une sensation de malaise sont possibles. Des
indésirables : polyneuropathies, des pancréatites, des anémies et des leucopénies sont
rares.

La lamivudine a une activité antivirale puissante en monothérapie, cependant il survient rapidement des mutants résistants qui remplacent les souches virales précédentes. Lorsque cette mutation survient, il y a une élévation de la virémie, qui reste en général inférieure à la virémie de départ. Ceci s'explique par une capacité de réplication inférieure chez les virus résistants à la lamivudine. Cette résistance est partiellement incompatible avec l'apparition d'autres mutations aux inhibiteurs nucléosidiques de la rétrotranscriptase : pour cette raison, la combinaison zidovudine et lamivudine s'est avérée efficace au long cours. Elle peut s'associer à d'autres inhibiteurs nucléosidiques de la rétrotranscriptase, en particulier la stavudine ou l'abacavir.

ANNEXE 5 :

Stavudine (d4T)

Nom commercial : **ZERIT[®]** (Bristol-Myers-Squibb).

Première AMM en 1996.

Présentation : gélules à 15 mg, à 20 mg, à 30 mg et à 40 mg,
poudre pour solution orale à 1 mg/ml.

Posologie : Chez l'adulte, la posologie est de 80 mg par jour en deux prises, de 40 mg pour un poids supérieur à 60 kg et de 60 mg par jour en deux prises de 30 mg pour un poids inférieur ou égal à 60 kg.
Chez l'enfant, la posologie est de 2 mg par kg et par jour en deux prises pour un poids inférieur à 30 kg. Chez l'enfant de plus de 30 kg, la posologie est celle de l'adulte.

Interactions alimentaires : L'absorption est de 86%, elle est un peu diminuée par les aliments.
La stavudine doit donc être administrée de préférence à jeun ou au moins une heure avant les repas ; si c'est impossible, au cours d'un repas léger.

Métabolisme et élimination : La demi-vie est de 3,5 heures.
L'élimination est rénale à 40% sous forme inchangée.

Effets indésirables : Cette substance est très bien tolérée. L'effet secondaire principal est une polyneuropathie périphérique avec paresthésie et douleur des pieds dans environ 15% des cas, mais encore plus fréquente si la stavudine est associée à la zalcitabine (40% des cas) et peut-être à la didanosine. La présence d'une polyneuropathie douloureuse évolutive doit faire stopper le traitement. Ces symptômes sont particulièrement régressifs sur plusieurs semaines. Les autres effets indésirables sont une neutropénie, des troubles digestifs à type de constipation, diarrhée, dyspepsies, nausées et vomissements.

ANNEXE 6 :

Abacavir

Nom commercial : **ZIAGEN**[®] (Glaxo-Wellcome).

Première AMM en mars 1999.

Présentation : comprimés à 300 mg,
Solution buvable à 20 mg/ml.

Posologies : Chez l'adulte, la posologie est de 300 mg deux fois par jour toutes les 12 heures.

Interactions L'absorption est de 83 %.

alimentaires : L'Abacavir peut-être pris au cours ou en dehors du repas.

Métabolisme et La demi-vie est de 3,3 heures.

élimination : L'élimination est urinaire à 83 %.

Effets indésirables : Il a été observé des réactions d'hypersensibilité chez environ 3 % des patients au cours des six premières semaines se traduisant par des troubles digestifs, respiratoires, musculaires et articulaires, graves dans 38% des cas et résolutive à l'arrêt du traitement.

ANNEXE 7 :

Adéfovir dipivoxil

Nom commercial : **PREVEON[®]** (Gilead Sciences).

ATU nominative en mai 1999.

Présentation : Comprimés à 30 et 60 mg.

Posologies : Une prise de 60 mg par jour.

Interactions
alimentaires : Peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Métabolisme et
élimination : La demi-vie est de 30 heures.
L'élimination est rénale.

Effets indésirables : Nausées, vomissements et diarrhées.

Supplémentation : Aliments riches en phosphore (fromages, fruits de mer, poisson, bœuf, veau, agneau, porc, haricots, céréales, raisins secs).

ANNEXE 8 :

Névirapine

Nom commercial : **VIRAMUNE®** (Boehringer-Ingelheim).

Première AMM en février 1998.

Présentation : Viramune® se présente sous forme de comprimés à 200 mg et en suspension orale (en ATU).

Posologies : En raison de l'activation du cytochrome P450, on propose une introduction progressive sur 15 jours. Durant les 14 premiers jours, la dose est de un comprimé le matin. A partir du 15 ème jour, un comprimé le matin et un comprimé le soir, soit 400 mg par jour. La demi-dose des 14 premiers jours doit être absolument respectée, car elle réduit le risque d'effets secondaires cutanés. Il faut respecter un intervalle de 12 heures entre la dose du matin et la dose du soir. En cas d'oubli d'une prise, ne pas prendre une dose de rattrapage mais attendre l'heure de la prise suivante.

Interactions Bonne absorption digestive (>90%).

alimentaires : Les comprimés de Viramune® peuvent être pris indifféremment à jeun ou en mangeant.

Métabolisme et La demi-vie plasmatique est comprise entre 25 et 30 heures.

élimination : La névirapine est transformée au niveau du foie par un groupe d'enzymes dénommé cytochrome P450. D'autres médicaments passent par la même voie ce qui explique que certains sont déconseillés en association avec Viramune® : Viramune® et Crixivan® : association envisageable en ajustant les doses, Viramune® et Invirase® : association déconseillée.

L'élimination est rénale à 80% et fécale à 10 %.

Effets indésirables : L'effet secondaire principal est une éruption cutanée (près de 17% des patients) se développant dans les premières semaines de traitement. Elle peut être sévère, conduisant à un syndrome de Steven-Johnson. Dans ce cas la névirapine ne doit jamais être réintroduite.

Premier inhibiteur non-nucléosidique de la rétrotranscriptase introduit pour le traitement du SIDA, ce composé est faiblement lié aux protéines et pénètre dans tous les tissus, y compris le système nerveux central. En monothérapie, l'effet antirétroviral est transitoire, car il apparaît rapidement des mutations conférant une résistance. En combinaison avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la rétrotranscriptase, la névirapine permet d'obtenir des résultats tout à fait satisfaisants. Chez des patients prétraités, ce médicament est moins efficace.

ANNEXE 9 :

Delavirdine

Nom commercial : **RESCRIPTOR**[®] (Pharmacia-UpJohn).

Première AMM en mai 1998.

Présentation : Comprimés pelliculés à 100 mg.

Posologie : La posologie recommandée est de 400 mg trois fois par jour.
Il est possible de prendre Rescriptor[®] deux fois par jour (600 mg par prise), toutes les 12 heures avec, semblerait-il, la même efficacité. Ce mode d'administration est bien plus pratique mais n'est pas, à ce jour, validé.

Interaction alimentaires : L'absorption digestive est rapide et de l'ordre de 50 %.
La delavirdine peut être prise indifféremment par rapport aux repas
Il est conseillé de disperser les comprimés dans un demi verre d'eau, de jus de fruit ou de boisson non alcoolisée. Laisser les quatre comprimés se déliter quelques minutes puis remuer pour obtenir une dispersion homogène qui doit être bue immédiatement.

Métabolisme et élimination : L'absorption digestive est de 85%.
La demi-vie est de 5,8 heures.
Elle est métabolisée par le cytochrome P450 qu'elle inhibe.
L'élimination est rénale à 51% et fécale à 44 %.

Effets indésirables : L'effet secondaire le plus fréquent est une éruption cutanée qui survient dès les trois premières semaines de traitement. Un ajustement des doses n'entraîne pas de réduction significative de l'incidence des éruptions cutanées.

Ce médicament présente une résistance croisée avec la névirapine et, en monothérapie, une résistance se développe très rapidement. Associée à une bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques de la rétrotranscriptase, la delavirdine ne procure pas un avantage majeur.

- L'association avec les antiprotéases pourrait être bénéfique car la delavirdine inhibe leur métabolisme et permet ainsi une diminution de leurs doses.

ANNEXE 10 :

Efavirenz

Nom commercial : **SUSTIVA®** (DuPont-Pharma).

Première AMM en mai 1998.

Présentation : Gélules à 50, 100 et 200 mg.

Posologie : La posologie quotidienne est de 600 mg en une seule prise, de préférence le soir au coucher.

Interactions alimentaires : L'absorption digestive, peu modifiée par un repas normal, est augmentée de 50% après un repas riche en lipides.
Les gélules peuvent donc être prises indifféremment à jeun ou au cours d'un repas.

Métabolisme et élimination : La demi-vie est de 40 à 55 heures.
L'efavirenz est métabolisé par le cytochrome P450.
L'élimination est rénale (14-34%) et fécale (16-61%).
Sustiva® accélère le métabolisme de l'indinavir qui est donc à prescrire à doses adaptées.

Effets indésirables : Les effets secondaires les plus fréquents sont des vertiges, des sensations d'ivresse, des maux de tête, des insomnies et des troubles de l'attention.
Ces effets cèdent en général spontanément en quelques jours ou quelques semaines à l'arrêt du traitement.
Des éruptions cutanées sont également mentionnées sous Sustiva®, surtout lors des premières semaines de traitement.

L'efavirenz possède une activité antirétrovirale importante, même en monothérapie. Comme avec tous les composés de cette classe, il apparaît en monothérapie une résistance mais de manière moins rapide. L'activité antirétrovirale est excellente dans le cadre de trithérapies, mais, au vu des résultats préliminaires, également en bithérapie avec l'indinavir. Sa forte activité antirétrovirale et sa longue demi-vie permettant une prise unique, font que l'efavirenz sera largement utilisé ces prochaines années.

ANNEXE 11 :

Saquinavir

Nom commercial :	INVIRASE[®] (Roche)	et	FORTOVASE[®] (Roche)
Première AMM	en 1996		en août 1998
<u>Présentation</u> :	gélules à 200 mg		capsules molles à 200 mg
<u>Posologies</u> :	1800 mg par jour en trois prises de 600 mg		3600 mg par jour en trois prises de 1200 mg

Interactions alimentaires : La prise d'un repas, de préférence copieux, améliore l'absorption des deux formes. Le Saquinavir est donc à prendre lors du repas ou dans les deux heures qui suivent, éventuellement avec un jus de pamplemousse.

Métabolisme et élimination : La demi-vie plasmatique est de 1 à 2 heures. Le Saquinavir est métabolisé par le cytochrome P450 dont il est aussi un faible inhibiteur.

Effets indésirables : La tolérance de l' Invirase[®] est bonne, les effets secondaires sont rares, sous formes de diarrhées, nausées voire douleurs abdominales, mais seront peut être plus fréquents avec Fortovase[®].

Le saquinavir possède une excellente activité *in vitro*. Cependant, sur le plan clinique, l'association des anciens comprimés (Invirase[®]), avec des inhibiteurs non-nucléosidiques a procuré des avantages limités, en raison de sa très mauvaise biodisponibilité (4%). La nouvelle forme galénique, faite de capsules enrobées et molles (Fortovase[®]), présente une biodisponibilité sensiblement meilleure et dans le cadre de trithérapies, les résultats cliniques sont satisfaisants.

ANNEXE 12 :

Ritonavir

Nom commercial : **NORVIR**[®] (Abott).

Première AMM en 1996.

- Présentation : gélules à 100 mg,
solution buvable à 80 mg/ml.
Les deux formes peuvent être conservées 30 jours à une température ambiante inférieure à 25°C.
- Posologie : 1200 mg par jour en deux prises de 600 mg chez l'adulte.
L'introduction en doses progressives est recommandée : jours 1 et 2 : 300 mg deux fois par jour, jours 3 et 4 : 400 mg deux fois par jour, jours 5 et 6 : 500 mg deux fois par jour puis 600 mg deux fois par jour.
- Interactions alimentaires : Le ritonavir doit être administré de préférence au cours d'un vrai repas.
La solution buvable peut être administrée avec du chocolat au lait afin d'améliorer son goût mais ne doit pas être mélangée à d'autres liquides (ne pas mélanger avec de l'eau). La prise de nourriture avant ou après peut aider à se débarrasser de l'arrière-goût.
Les gélules doivent être conservées entre 2 et 8°C au réfrigérateur.
- Métabolisme et élimination : La demi-vie plasmatique est de 3 à 5 heures.
Il est métabolisé par le cytochrome P450.
L'élimination est biliaire.
- Effets indésirables : Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des vomissements, des diarrhées, une asthénie et typiquement des paresthésies péri-buccales ou périphériques. Ces paresthésies sont le plus souvent transitoires. Des cas d'insuffisance rénale ainsi que l'altération des tests hépatiques existent.

Le ritonavir est un puissant inhibiteur du VIH, bien absorbé avec des concentrations sériques élevées. Il s'agit de la première antiprotéase ayant démontré une activité clinique en

diminuant de manière significative le nombre de SIDA et de décès. Le problème majeur est l'inhibition du cytochrome P450, conduisant à de très nombreuses interactions médicamenteuses potentiellement mortelles. Le ritonavir ne doit donc jamais être prescrit sans consulter la liste des interactions potentielles, ainsi qu'avant l'introduction de tout traitement, quel qu'il soit. Les principaux médicaments contre-indiqués sont les antihistaminiques, la rifabutine, certains anti-inflammatoires, des anti-arythmiques et certaines benzodiazépines, des hypolipémiants, des neuroleptiques et des antidépresseurs.

Il est possible d'associer les autres antiprotéases au ritonavir, mais les doses de celles-ci doivent être réduites.

ANNEXE 13 :

Indinavir

Nom commercial : **CRIVAN**[®] (Merck Sharp & Dohme-Chibret)

Première AMM en octobre 1996.

Présentation : gélules à 200 mg et à 400 mg.

Pour une stabilité optimale, les gélules d'indinavir, sensibles à l'humidité, doivent être conservées dans le conditionnement d'origine comportant une pastille déshydratante.

Posologie : 2400 mg par jour en trois prises de 800 mg toutes les huit heures.

Interactions alimentaires : L'absorption est rapide à jeun et diminuée de 80% par la prise d'aliments lipidiques et protéiques.

En raison de la biodisponibilité très altérée par la prise des repas, l'indinavir doit être administré une heure avant ou deux heures après un repas avec de l'eau, ou également d'autres liquides tels que le lait écrémé ou demi-écrémé, le jus de fruits, le café ou le thé. A défaut, il peut être administré avec une collation légère, pauvre en lipide (tartine non beurrée, avec de la confiture ou des fruits en conserve, du jus de pomme, du café sucré avec du lait écrémé ou demi-écrémé, ou bien des céréales). Un apport hydrique d'au moins 1,5 litres par 24 heures est nécessaire de façon à limiter au maximum le risque de lithiase des voies urinaires. Toutefois, certaines précautions doivent être respectées :

- Les eaux de source peuvent être consommées sans réserve.
- Les eaux minérales naturelles requièrent une attention particulière : il est préférable d'éviter les eaux minérales naturelles, en particulier certaines eaux gazeuses contenant des quantités importantes de bicarbonates.
- Il est préférable pour les malades présentant une immunodépression de faire bouillir l'eau du robinet avant consommation pour éviter les risques de parasitoses.

L'eau d'un puits privé ou d'une ressource naturelle non contrôlée ne doit pas être consommée.

Métabolisme et La demi-vie plasmatique est de 1,5 à 2 heures.
élimination : L' Indinavir est métabolisé par le cytochrome P450.
L'élimination est biliaire.

Effets indésirables : Le risque principal du Crixivan® est la survenue d'une lithiase des voies urinaires, réversible après hydratation (deux litres par jour) et interruption temporaire du traitement. Les autres effets secondaires rencontrés sous Indinavir sont des nausées, diarrhées, céphalées, asthénies et des éruptions cutanées.

L'indinavir a particulièrement montré son efficacité clinique dans des trithérapies associant zidovudine-3TC-indinavir.

ANNEXE 14 :

Nelfinavir

Nom commercial : **VIRACEPT®** (Roche).

Première AMM en février 1998.

Présentation : Comprimés à 250 mg,
poudre orale à 50 mg/1g.

Posologie : 750 mg trois fois par jour.

Interactions
alimentaires : Les comprimés peuvent être pris en dehors des repas bien que la
disponibilité soit meilleure avec un repas. *

Effets indésirables : Bien toléré, il est cependant associé à des troubles gastro-intestinaux à
type de diarrhée, flatulences et nausées.

ANNEXE 15 :

Amprénavir

Nom commercial : **AGENERASE®** (Glaxo-wellcome)

ATU de cohorte en septembre 1999.

Présentation : capsule molle à 150 mg.
 Solution buvable à 15 mg/ml.

Posologies : 1200 mg deux fois par jour.

Interactions peut être pris au cours ou en dehors des repas.
alimentaires

Métabolisme et La demi-vie plasmatique est de 9 heures.
élimination : L'Amprénavir est métabolisé par le cytochrome P450 dont il est aussi
 l'inhibiteur.
 L'élimination est biliaire.

Effets indésirables : Troubles gastro-intestinaux
 Rashs cutanés

CONCLUSION

Au vu des nouvelles perspectives offertes par les trithérapies, l'attitude face à l'infection à VIH s'est totalement modifiée. Il y a seulement six ans, le pessimisme régnait ; en effet, l'année 1994 a correspondu à une période de grand pessimisme du fait du nombre très élevé de décès et de l'absence de progrès scientifique significatif, mais aussi à une forte solidarité à l'égard des personnes atteintes comme en témoigne la collecte de fonds exceptionnelle du premier sidaction en 1994. Pendant cette période, la possibilité d'améliorer la vie des malades, aussi bien qualitativement que quantitativement, était mise en doute.

Cette opinion ayant changé à partir de 1996 grâce à l'introduction des antiprotéases dans les trithérapies, un optimisme, parfois excessif, médiatisé de manière parcellaire et inexacte, a conduit à évoquer la possibilité d'éradiquer définitivement le virus et à parler prématurément de guérison. Pourtant, la fragilité des résultats de la plupart des études cliniques doit être soulignée. Celles-ci ont été faites sur des périodes courtes et il est donc difficile de faire des pronostics sur du long terme, le virus ayant montré sa capacité de résistance aux médicaments.

De plus, le traitement antirétroviral est un traitement lourd : l'astreinte même du traitement, les difficultés de l'adhérence sur le long terme, les effets secondaires qui affectent la vie quotidienne, l'incertitude sur l'efficacité des traitements sur la maladie elle-même, affectent la qualité de vie des personnes atteintes. De plus, ces thérapies sont difficilement accessibles par les pays les plus démunis.

Le vaccin représente donc la clé de l'éradication du SIDA dans le monde, mais pour des raisons techniques et biologiques, ce vaccin n'est toujours pas réalisable. Les principales raisons techniques sont l'impossibilité d'utiliser les formules classiques d'élaboration des vaccins : les vaccins vivants atténués sont trop dangereux et les vaccins tués sont trop difficiles à produire. Mais ce sont surtout les obstacles biologiques qui sont redoutables : l'extrême variabilité du virus, son extraordinaire résistance à la neutralisation par les anticorps, son aptitude à échapper à l'immunité cellulaire et même sa

capacité à déprimer les réponses immunitaires en font un agent exceptionnel, sélectionné par l'évolution pour échapper à toutes les défenses.

La prévention reste et restera donc pour les années qui viennent l'axe majeur de la politique de lutte contre l'infection à VIH.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALTMAN L-K.

Rare cancer seen in 41 homosexual.
New York Times, 1981, 20.

2 - ANRS : Agence National de Recherche sur le Sida.

Evaluer la prévention de l'infection par le VIH en France.
Synthèse de données quantitatives (1994-1999).
Collection sciences sociales et sida, 1999.

3 - ARNAUD B.

Le sida : maladie, traitement et nutrition en 1995.
Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Université de Limoges, 1995.

4 - BERNILLON P., LIEVRE L., PILLONEL J., LAPORTE A., COSTAGLIOLA D.

Surveillance du SIDA en France, situation après deux ans d'interruption.
BEH, 2000, 38, 163-168.

5 - BIENVAULT P.

Le quotidien du Médecin, mars 2000, 5.
<http://www.sidanet.fr>

6 - BIENVAULT P.

Le rapport de l'OMS et de l'ONUSIDA.
SIDANET France.
<http://www.sidanet.fr>

7 - BLACK D.

The plague years, a chronicle of AIDS, the épidémic of our times.
Editions Simon and Schuster, 1986, 35-36.

- 8 - BOURDILLON F., COURTIAL-DESTEMBERG S., NADAL J-M., LEBLANC G.
Personnes infectées par le VIH en situation d'échecs thérapeutiques au premier trimestre 1999.
<http://www.rnsp-santé.fr/beh/1998>.
- 9 - Circulaire DGS/DH/DRT/DSS numéro 98/228
Recommandations de mise en œuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH.
Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, 9 avril 1998.
- 10 - DARIOSECQ J-M., GIRARD P-M.
Infection à VIH, Mémento thérapeutique 1998.
DOIN éditeurs - Paris, 1998, 18.
- 11 - DELMAS M-C.
Modes de transmission du VIH.
Impact médecin. Guide du sida, 1997, 28-31.
- 12 - DORMONT J.
Révision en 1993 du système de classification de l'infection par le VIH pour les adultes et les adolescents.
Prise en charge des personnes atteintes par le VIH. Rapport 96.
Editions Médecine Sciences Flammarion, Paris, mars 1996, 292-294.
- 13 - DORMONT J.
Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH.
Editions Médecine Sciences Flammarion, Paris, 1997, 11.
- 14 - Dossiers thérapeutiques.
<http://sevices.worldnet.fr>
- 15 - DUCHAMP F., ANDANSON M., CHAMOUARD V.
les stratégies thérapeutiques de l'infection par le VIH.
Lyon Pharmaceutique, 49, 1998, 53-63.

- 16 - DURANT J., DELLMONICA P.
La détection de la résistance aux antirétroviraux.
La lettre de la FNCLS, numéro 5, avril 1998, 3-5.
- 17 - Epidémiologie, situation épidémiologique en Europe et aux Etats-Unis.
La lettre de l'infectiologue, 1998, XIII, supplément au numéro 9, 9-10.
- 18 - GIRARD J-F.
Diagnostic précoce, traitement antirétroviral après exposition et dépistage de l'infection par le VIH.
Collection VIH/SIDA, Ministère de l'emploi et de la solidarité, 1998, 18.
- 19 - GlaxoWellcome.
CD ROM de formation pour la prise en charge des patients séropositifs.
ELISE 1998.
- 20 - GRMEK MIRKO D.
Histoire du sida.
Edition PAYOT, Paris, 1990, 418 p.
- 21 - HALIOUA B., PRAZUCK T.
L'infection à VIH, de la clinique au traitement.
Editions du laboratoire GlaxoWellcome, 1996, 31-32.
- 22 - HIRSCHL B., KAISER L.
Le sida, guide du praticien.
Editions médecine et hygiène, Genève, 1998.
- 23 - HYMES K-B.
Kaposi's sarcoma in homosexual man, a report of eight cases.
Lancet, 1981, 2, 598-600.

24 – JORAS M.

Les échecs thérapeutiques sont multifactoriels.

<http://www.sidanet.asso.fr>

25 – KHANLOU H., SALMON D., CERON D., SICARD D.

Les médicaments antirétroviraux, mécanismes d'action et résistances.

Le concours médical, 1996, 118, 36-37.

26 - L'actualité documentaire.

Les dossiers du pharmacien.

Les médicaments à statut particulier.

Centre de documentation OCP, novembre 1998, 6-9.

27 - LEFORT L.

Antirétroviraux, objectif observance.

Le Moniteur des Pharmacies, 2000, 2343, 18-22.

28 - Les mille et une façons de prendre son traitement.

Enquête AIDES / IPSOS.

Avril 1999.

29 - LOT F., DE BENOIST A-C., ABITEBOUL D.

Infections professionnelles par le VIH en France chez le personnel de santé.

BEH, 4 mai 99, 18.

<http://www.rnsp-santé.fr/beh/1998>.

30 - MOLINA J-M., YENI P.

L'infection par le VIH.

Médecine Thérapeutique, 1999, 5, hors série numéro 1, 58-59.

31 - MOUTON Yves.

Guide du VIH, conduite pratique.

Editions Médicales, 1999, 8-11.

- 32 - PALCA J.
Settlement on AIDS finally reached between us and Pasteur.
Nature, 1987, 326, 523.
- 33 - PILLONEL J., LOT F., PINGET R., CAZEIN F., DAVID D., EMMANUELLI J.,
GOUEZEL P., LAPORTE A
Surveillance du sida en France. Situation au 30 juin 1998.
Réseau national de santé publique.
BEH, 1998, 37.
<http://www.rnsp-santé.fr/beh/1998>.
- 34 - PILLOMEL J., LOT F., PINGET R., CAZEIN F., DAVID D., EMMANUELLI J.,
GOUEZEL P., LAPORTE A.
Le sida en France en 1996.
BEH numéro spécial, mars 1998, 9-12.
- 35 - ROZENBAUM W., COULAUD J-P, SAINOT A-G.
Multiple opportunistic infection in a male homosexual en France
Lancet, 1982, 1, 572-573.
- 36 - SCHWARTLANDER B., PIOT P.
VIH, SIDA : l'épidémie résiste.
Virologie, 1998, (2), 4, 264-265.
- 37 - SHILTS R.
And the band played on. People and the AIDS épidémic.
Saint Martin's Press, 1987, 54-66.
- 38 - VILASELA J., ARNAU J-M, BACARDI R.
Kaposi's sarcoma and toxoplasma gondii brain abscess in a Spanish homosexual.
Lancet, 1982, 1, 572.
- 39 - VOLBERDING P., DELFRAISSY J-F., BROCKMEYER N.
« Prise en charge des patients, avis d'experts pour la pratique »
Décryptages, édition Dupont Pharma, numéro spécial symposium, 2000, 20.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	p 3
<u>PREMIERE PARTIE : RAPPELS HISTORIQUES DE LA DECOUVERTE DU SIDA</u>	p 4
<u>DEUXIEME PARTIE : EPIDEMIOLOGIE</u>	p 15
A – Les différents mode de transmission du virus de l’immunodéficience humaine	p 16
1. Transmission par voie sanguine	p 16
2. Transmission par voie sexuelle	p 17
3. Transmission périnatale.	p 19
B – Situation épidémiologique de l’infection à VIH/SIDA dans le monde	p 19
C – Situation et évolution épidémiologique de l’infection à VIH/SIDA en France au 31 décembre 1999	p 23
1. Système de surveillance du SIDA en France.	p 23
2. Définition du SIDA.	p 23
3. L’infection à VIH en France : les principales tendances et caractéristiques au 31 décembre 1999.	p 26
4. Connaissances, attitudes et croyances et comportements de la population française face à l’infection à VIH et au SIDA.	p 33
a - dans la population générale.	p 34
b - chez les jeunes.	p 38
c - chez les homosexuels/bisexuels.	p 39
d - chez les usagers de drogues.	p 41

<u>TROISIEME PARTIE : LE TRAITEMENT</u>	p 43
A – INTRODUCTION	p 44
B –LA DECOUVERTE DE LA SEROPOSITIVITE	p 46
1. Les circonstances de la découverte	p 46
2. Le contrôle des résultats	p 46
3. L’annonce du résultat	p 47
4. A la fin de la consultation	p 47
C – CINETIQUE DES MARQUEURS DE L’INFECTION	p 47
1. Surveillance du taux des lymphocytes CD4	p 48
2. Systèmes antigène p24 et anticorps anti-p24	p 48
3. Interprétation de la virémie	p 49
D – LE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL	p 51
1. Qui doit bénéficier d’un traitement ?	p 51
a – critères virologiques	p 52
b – critères cliniques et immunologiques	p 53
c – traitements antirétroviraux en urgence	p 53
d – efficacité du traitement antirétroviral	p 55
2. Les antirétroviraux	p 56
a – généralités	p 56
b – les inhibiteurs analogues nucléosidiques de la rétrotranscriptase	p 56
c – les inhibiteurs non-nucléosidiques	p 57
d – les antiprotéases	p 57
e – les stratégies thérapeutiques	p 58
E – LES ECHECS THERAPEUTIQUES	p 60
1. Résistance du VIH aux antirétroviraux	p 60
a – les mutations	p 60

b – l’observance	p 61
2. Les échecs thérapeutiques lors du premier semestre de 1999	p 63
F – LA DELIVRANCE DES ANTIRETROVIRAUX A L’OFFICINE .	p 64
1. L’identification des antirétroviraux	p 65
2. Les modalités de prescription	p 65
3. Les modalités de délivrance	p 66
4. Les résultats à l’officine	p 67
<u>ANNEXES : FICHES THERAPEUTIQUES</u>	p 69
Annexe 1 : la zidovudine	p 70
Annexe 2 : la didanosine	p 72
Annexe 3 : la zalcitabine	p 74
Annexe 4 : la lamivudine	p 75
Annexe 5 : la stavudine	p 76
Annexe 6 : l’abacavir	p 77
Annexe 7 : l’adéfovir dipivoxil	p 78
Annexe 8 : la névirapine	p 79
Annexe 9 : la delavirdine	p 81
Annexe 10 : l’éfavirenz	p 83
Annexe 11 : la saquinavir	p 84
Annexe 12 : la ritonavir	p 85
Annexe 13 : l’indinavir	p 87
Annexe 14 : la nelfinavir	p 89
Annexe 15 : l’amprénavir	p 90
<u>CONCLUSION</u>	p 91
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p 93

BON A IMPRIMER N° 338

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

ROUX Pierre-Axel - Evolutions épidémiologique et thérapeutique du SIDA.

(Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2000).

RESUME :

Le SIDA est une maladie infectieuse provoquée par le virus de l'immunodéficience humaine.

Après un rappel historique des faits qui se sont produits à partir des années 80 amenant à la découverte du virus responsable du SIDA, nous nous intéresserons à l'évolution épidémiologique de la maladie au niveau mondial et en France particulièrement. Nous étudierons également dans cette partie les attitudes et les comportements des français face aux malades du SIDA.

Nous aborderons ensuite le traitement du SIDA en effectuant une mise au point sur les critères de choix et les stratégies thérapeutiques actuelles. Nous évoquerons dans cette partie les échecs thérapeutiques rencontrés par certains malades au cours de leur traitement antirétroviral.

Enfin, nous terminerons ce travail en expliquant les modalités de délivrance des antirétroviraux par les pharmaciens d'officine.

MOTS-CLES :

- SIDA
- VIH
- Epidémiologie
- Traitement
- Antirétroviraux

JURY : Madame BOSGIRAUD Claudine, Professeur	- Président
Monsieur BUXERAUD Jacques, professeur	- Juge
Madame RATSIMBAZAFY Voahirana, pharmacien	- Juge
