

SIXIEME CONFÉRENCE EN THÉRAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE

TOXOPLASMOSE ET INFECTION HIV : ETAT DES CONNAISSANCES ET RECOMMANDATIONS Conférence d'Experts 14 mai 1993 - Paris

**Conférence organisée par le Bureau des Consensus
de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)**

avec la collaboration de :

- l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida
- l'Association ARCAT/SIDA
- l'European AIDS Clinical Society
- l'Institut UAP contre le SIDA

COMITÉ D'ORGANISATION

Président : A.G. SAIMOT (Paris)*

Membres : P. Ambroise - Thomas (Grenoble) - N. Clumeck (Bruxelles) - A. d'Arminio-Monforte (Milan) - F. Derouin (Paris) - S. de Wit (Bruxelles) - M. Dietrich (Hambourg) - J. Gatell (Barcelone) - B. Hirschel (Genève) - Ch. Katlama (Paris) - R. Landman (Paris) - A. Lazzarin (Milan) - C. Leport (Paris) - N. Martin-Duverneuil (Paris) - Th. May (Nancy) - J.M. Molina (Paris) - M. Moroni (Milan) - E. Oksenhendler (Paris) - J.C. Pechère (Genève) - H. Pelloux (Grenoble) - J.J. Pocidalo (Paris) - J. Reynes (Montpellier) - M. Wolff (Paris).

BUREAU DES CONFÉRENCES DE CONSENSUS DE LA SPILF

H. Portier (Dijon) (Coordonnateur), P. Choutet (Tours), D. Peyramond (Lyon), A.G. Saimot (Paris), C.J. Soussy (Créteil), J.P. Stahl (Grenoble).

COORDONNATEURS

P. Ambroise-Thomas (Grenoble), F. Derouin (Paris), S. de Wit (Bruxelles), B. Hirschel (Genève), Ch. Katlama (Paris), R. Landman (Paris), C. Leport (Paris), J.M. Molina (Paris), E. Oksenhendler (Paris).

EXPERTS

C. Bazin (Caen), M.E. Bognoux (Paris), A. Brezin (Paris), I. Cochereau-Massin (Paris), Y.S. Cordoliani (Paris), A. d'Arminio-Monforte (Milan), J. Dupouy-Camet (Paris), J. Frija (Paris), J. Gatell (Barcelone), P.M. Girard (Paris), J.B. Gonzales (Barcelone), F. Hor (Paris), A. Lazzarin (Milan), Ch. Lucet (Paris), N. Martin-Duverneuil (Paris), P. Marty (Nice), S. Matheron (Paris), Th. May (Nancy), J. Miro (Barcelone), C.C. Moreno (Barcelone), R. Olivares (Paris), J.C. Pechère (Genève), H. Pelloux (Grenoble), D. Podzamcer (Barcelone), F. Raffi (Nantes), J. Reynes (Montpellier), J.M.M. Sobreques (Barcelone), Ph. Thulliez (Paris), V. Tirard (Paris).

* Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard - 75018 Paris.

L'organisation de la conférence a bénéficié de l'aide apportée par les laboratoires suivants que nous tenons à remercier: Abbott, Bayer, Beecham, Bellon, Bristol-Myers Squibb, Diamant, Eli Lilly, Glaxo, Lederlé, Merrel-Dow, Pfizer, Roche, Roussel, Spécia, Wellcome, Zeneca-Pharma.

Coordination logistique: AIRMEC, 2 Bd du Montparnasse, 75006 Paris.

Eléments de recommandations

Quels sont les médicaments et/ou les associations de médicaments utilisables en prophylaxie primaire ? Analyse des essais cliniques.

Comment intégrer la prophylaxie anti-toxoplasmique dans une stratégie globale de prévention des infections opportunistes au cours de l'infection HIV ?

R. LANDMAN*, B. HIRSCHL**, E. OKSENHENDLER***

1. LES ESSAIS CLINIQUES

En nous fondant sur la base de données Medline, les compte-rendus des conférences internationales sur le sida (1990-1992, en recourant lorsque nécessaire aux données présentées lors de la 9ème Conférence Internationale sur le SIDA, Berlin, Juin 1993) et des informations sur les études non publiées, nous avons utilisé 34 études. Leurs résultats sont résumés dans les tableaux 1 à 8.

Nous discutons ici des essais dont la méthodologie et les résultats "disponibles" sont suffisants pour juger de l'efficacité et/ou de la toxicité des traitements administrés.

Sulfamethoxazole-triméthoprim (cotrimoxazole)

Dès 1991, des études rétrospectives ont suggéré que le cotrimoxazole administré dans le cadre de la prévention de la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* (PPC) prévenait également la toxoplasmose.

Dans l'étude australienne de Carr et al. (3), aucun cas de toxoplasmose n'a été observé chez des patients traités par le cotrimoxazole, comparés à 12 parmi ceux qui recevaient des aérosols de pentamidine.

Dans l'essai Alpha (32), on a pu constater que l'incidence de la toxoplasmose était environ 6 fois inférieure dans le groupe de patients ayant effectivement reçu du cotrimoxazole par rapport aux patients sans prophylaxie ou traités par des aérosols de pentamidine. Ces résultats sont éloquentes, même si l'on relève que ces deux études sont rétrospectives et que le choix du traitement se faisait sans randomisation. On ne peut théoriquement pas exclure un biais d'inclusion qui diminuerait le risque de toxoplasmose chez les patients destinés à recevoir du cotrimoxazole.

Le tableau 3 comporte cinq études prospectives et ouvertes. Une seule (24) n'est pas randomisée. La tolérance du cotrimoxazole est variable d'une étude à l'autre et dépend, en partie, de la posologie utilisée et surtout (dans certaines études) d'un biais de sélection, les patients intolérants au cotrimoxazole étant exclus ou recevant d'emblée une autre prophylaxie. Les arrêts pour intolérance varient de 5 à 29 %. La majorité des intolérances digestives et cutanées apparaît entre le 10e et le 30e jour du traitement, elles semblent plus précoces pour les posologies les plus élevées (29).

* Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat Claude Bernard - Paris.

** Division des Maladies Infectieuses, Hôpital Cantonal Universitaire, Genève.

Aucune de ces études ne permet de mettre en évidence une toxicité hématologique spécifique, excepté dans un essai où la posologie de 960 mg x 2/jour a entraîné une neutropénie dans 44 % des cas (24). L'adjonction d'acide folinique ne présente pas d'intérêt. L'incidence élevée d'effets secondaires pose un problème majeur (qui n'est pas sans conséquence pour les essais futurs) car ils diminuent le pouvoir statistique des études, ce qui peut expliquer que l'analyse en intention de traiter ne révèle aucune différence significative entre les deux "bras". Si l'on examine le traitement que les patients ont effectivement reçu lors de la survenue de la maladie, on observe qu'il est très rare de voir une toxoplasmose se développer chez un patient sous prophylaxie par le cotrimoxazole.

Quant aux doses utilisées, les tableaux 1 à 3 indiquent combien celles-ci sont variées, de 480 mg/j à 1920 mg/j. Toutefois, la posologie de 960 mg/j est la plus souvent utilisée. Aucune recommandation n'est possible quant à la dose minimale efficace puisque les doses utilisées sont celles proposées en prophylaxie de la PPC pour laquelle ces essais ont été le plus souvent réalisés. Ces posologies pourraient être insuffisantes pour la prophylaxie de la toxoplasmose surtout en cas de déficit immunitaire sévère (5).

Dapsone-pyriméthamine

Contrairement au cotrimoxazole, la combinaison dapsone-pyriméthamine a surtout été évaluée de façon prospective. Deux études randomisées prospectives ont démontré l'efficacité de cette association en prophylaxie primaire de la PPC et de la toxoplasmose (9,20).

L'analyse des résultats pose le même problème que ceux du cotrimoxazole : une incidence élevée d'effets secondaires avec changement de bras. L'analyse en intention de traiter n'est significative que dans l'essai PRIO (9) qui a démontré l'efficacité de l'association dapsone (50 mg/j) + pyriméthamine (50 mg/semaine) avec une supplémentation en acide folinique de 25 mg/semaine. Des résultats identiques, mais avec une posologie différente (dapsone 200 mg/semaine + pyriméthamine 75 mg/semaine) ont été retrouvés dans l'autre étude, mais cette différence n'apparaît qu'en analyse sous traitement (20).

La posologie est importante à considérer puisque deux études utilisant des doses plus faibles de dapsone-pyriméthamine ne retrouvent pas d'efficacité anti-toxoplasmique (1, 14). Le pourcentage d'arrêt pour intolérance est de 24 à 29 % pour les posologies efficaces. L'utilisation d'une prise unique hebdomadaire (Dapsone 200 mg/semaine + pyriméthamine 75 mg/semaine en une prise) pourrait être responsable d'un peu plus d'effets secondaires. La majorité des arrêts pour intolérance surviennent au cours des trois premiers mois comme pour le cotrimoxazole. Il s'agit surtout d'allergies cutanées et digestives et d'intolérance hématologique.

Autres médicaments

Dapsone

La dapsone utilisée seule semble peu efficace en prophylaxie primaire de la toxoplasmose (30, 31). Une étude de prophylaxie secondaire de la pneumocystose révèle un excédent de mortalité chez les patients traités par la dapsone comparés à ceux traités par aérosols de pentamidine (27). Ce résultat demeure inexplicé. Quant à l'efficacité antitoxoplasmique, la différence entre les deux bras n'est pas significative.

Dapsone-triméthoprime

Cette association connue pour son activité dans le traitement de la PPC aurait pour intérêt de présenter une alternative possible pour certains patients intolérants au cotrimoxazole. Son efficacité en prophylaxie combinée est suggérée dans une petite étude ouverte sur 8 patients (4).

Pyriméthamine

Les résultats d'un essai versus placebo utilisant 50 mg de pyriméthamine par jour 3 fois par semaine (avec une supplémentation en acide folinique), n'étaient pas disponibles (ANRS 005/ACTG 154). Une étude américaine (CPCRA 01) a été interrompue après un suivi moyen d'environ 8 mois (le groupe pyriméthamine recevait 25 mg de pyriméthamine 3 fois par semaine), ses résultats ne sont pas publiés.

• *Pyriméthamine-Adiazine*

L'association de référence dans le traitement curatif et d'entretien de la toxoplasmose dont l'efficacité sur *Pneumocystis carinii* a été prouvée au cours d'une étude rétrospective (11), n'a pas été utilisée en prophylaxie primaire de la toxoplasmose du fait de sa toxicité.

• *Pyriméthamine-Sulfadoxine*

L'effet protecteur du Fansidar® tant sur la toxoplasmose que sur la PPC est suggéré dans quelques études ouvertes rétrospectives ou prospectives avec des posologies de 1 à 2 comprimés par semaine. Dans ces études quatre allergies cutanées sévères ont été rapportées (3 à 14 %) entraînant l'arrêt du traitement (13, 21). D'autres allergies cutanées sévères, parfois mortelles, ont été rapportées, ce qui rend difficile l'utilisation du Fansidar® en prophylaxie (18).

• *Macrotides*

Les macrolides offrent des avantages théoriques à cause de leur bonne concentration tissulaire, de leur excellente pénétration cérébrale, de leur tolérance et de leur action sur d'autres pathogènes. Cependant, les données cliniques sont encore très préliminaires, en particulier pour la roxitromycine (8). La clarithromycine seule n'a pas d'activité prophylactique antitoxoplasmique puisque des toxoplasmoses cérébrales apparaissent lors d'un traitement à haute dose d'infections à *Mycobacterium avium intracellulare* (25).

• *Clindamycine*

La mauvaise tolérance de la clindamycine interdit son utilisation en prophylaxie primaire. Un essai en double aveugle versus placebo comparant la clindamycine (300 mg/2 fois par jour), la pyriméthamine et un placebo a été interrompu précocement chez les patients sous clindamycine (31 % de diarrhées et 21% de rash) (12).

• *Atovaquone*

L'atovaquone, qui a une efficacité croisée *anti-Pneumocystis carinii* et *anti-Toxoplasma gondii*, n'a été étudiée que pour le traitement de ces deux infections; aucune étude de prophylaxie n'a encore été entreprise.

2. STRATEGIES DE PRESCRIPTION

Le but d'une stratégie prophylactique est d'assurer au patient une protection constante, bien tolérée et efficace au moins pour les deux principales infections opportunistes au cours du sida que sont la PPC et la toxoplasmose et cela au long de sa vie. Aux doses réputées efficaces, le cotrimoxazole et l'association dapsone-pyriméthamine sont les deux prophylaxies primaires combinées validées. Elles n'ont pas été comparées entre elles et l'on ne dispose donc pas de critères objectifs de choix entre ces deux prophylaxies : rien ne permet de privilégier l'une ou l'autre de ces associations dont les toxicités sont comparables. Néanmoins, le cotrimoxazole est le plus utilisé en prophylaxie primaire de la pneumocystose avec une efficacité supérieure aux aérosols de pentamidine (2, 10, 29, 32) et au moins aussi efficace que les autres prophylaxies administrées par voie orale (1, 2, 14, 28). Il associe simplicité de prescription, bonne connaissance par le praticien, efficacité probable sur d'autres pathogènes (notamment bactériens) et absence d'interaction avec la didanosine. Malheureusement, après un an d'utilisation, au moins 25 % des patients l'auront abandonné (9) principalement à cause d'effets secondaires cutanés, digestifs ou hématologiques. La combinaison dapsone-pyriméthamine est aussi efficace que les aérosols de pentamidine en prophylaxie primaire de la pneumocystose, elle prévient la toxoplasmose et ses effets secondaires sont peut-être aussi fréquents que ceux du cotrimoxazole.

On peut donc proposer la stratégie suivante :

A moins de 200 lymphocytes CD4+/mm³, lorsque la sérologie toxoplasmique est positive, le cotrimoxazole à la dose de 960 mg/jour ou de 480 mg/jour (pour certains 960 mg un jour sur deux) ou l'association dapsone (50 mg/jour)-pyriméthamine (50 mg/semaine) avec une supplémentation en acide folinique (25 mg/semaine) peuvent être proposés en première intention. La question d'une prophylaxie systématique pour tous les patients ayant moins de 50 lymphocytes

fausses sérologies négatives ou de primo-infection toxoplasmique disséminée ; néanmoins, aucune étude ne permet de trancher (cf. texte précédent).

En cas d'allergie cutanée modérée au cotrimoxazole (érythème associé à un prurit tolérable par le patient, sans ulcération ou atteinte des muqueuses, fièvre inférieure à 38°5 bien tolérée par le patient) durant moins de 24 heures, on peut discuter d'une réintroduction progressive (TMP 300 mg x 2/semaine puis de nouveau cotrimoxazole à faible dose) ou de la poursuite du traitement qui est souvent possible (4). La réintroduction de la dapsons est encore peu documentée.

En cas d'intolérance majeure au cotrimoxazole, fièvre supérieure à 38°5 durant plus de 24 heures, érythème intense avec ou sans atteinte des muqueuses, cytolysé hépatique ou neutropénie, l'arrêt doit être définitif et l'on peut éventuellement proposer un passage à l'autre prophylaxie de référence. Toutefois, l'intolérance croisée risque de concerner 50% des patients. L'association sulfadoxine-pyriméthamine étant particulièrement à risque pour ces patients intolérants aux sulfones et aux sulfamides, ne peut être utilisée. On ne peut proposer que des prophylaxies expérimentales souvent mal documentées : entre autres, pyriméthamine et aérosols de pentamidine voire roxythromycine et aérosols de pentamidine.... Le problème majeur de ces méthodes, outre l'absence de résultats définitifs, est dans l'utilisation des aérosols de pentamidine en prophylaxie de la PPC. En effet, les patients ayant un déficit immunitaire sévère (moins de 100 lymphocytes CD4+/mm³) sont à haut risque d'échec sous aérosols de pentamidine ou risquent de développer une pneumocystose extrapulmonaire.

Surveillance des patients sous prophylaxie primaire de toxoplasmose.

Quelle que soit la prophylaxie orale utilisée, cotrimoxazole ou dapsons pyriméthamine, la recherche d'un déficit en G₆PD devrait être effectuée avant la mise sous traitement.

Afin de ne pas compliquer l'évaluation d'une intolérance précoce (en particulier hématologique), il est conseillé de ne pas débiter simultanément le traitement antirétroviral et la prophylaxie.

La surveillance clinique doit être plus étroite au cours des premières semaines d'utilisation, au moment où les intolérances sont les plus fréquentes. Un bilan hépatique et une NFS plaquettes semblent justifiés de toutes façons à un mois ou plus tôt en cas d'intolérance clinique même modérée.

Pour les patients sous dapsons-pyriméthamine, le contrôle de la méthémoglobulinémie au 15^e jour, puis tous les 3 mois est nécessaire. Au cours du suivi, la surveillance de la NFS au moins tous les deux mois est conseillée et, de toutes façons, prescrite chez ces patients sous traitements antirétroviraux. Pour les patients sous dapsons-pyriméthamine, les risques d'interaction médicamenteuse, notamment avec certains médicaments nécessitant un tamponnage gastrique comme la didanosine, obligent à une prise séparée de cette dernière (16). En cas de traitement d'une tuberculose, la prise concomitante de cette association avec la rifampicine est sans doute à éviter.

CONCLUSION

Le tableau 9 résume les avantages et les inconvénients des prophylaxies mentionnées. A l'heure actuelle, le choix d'une prophylaxie antitoxoplasmique se limite aux deux associations sulfaméthoxazole/triméthoprime et dapsons/pyriméthamine. Ces deux associations n'ont pas été comparées entre elles aux doses réputées ou démontrées efficaces

Le cotrimoxazole est le plus utilisé en première intention dans la prophylaxie primaire de la toxoplasmose. Il associe simplicité de prescription, bonne connaissance par le praticien, efficacité bien documentée sur la PPC et probable sur d'autres pathogènes (notamment bactériens). Malheureusement après une année d'utilisation, environ 25 % des patients l'auront abandonné. à cause de ses effets secondaires. Il est tout aussi fondé d'utiliser l'association dapsons/pyriméthamine dont l'efficacité est démontrée tant en analyse en "intention de traiter" qu'en analyse "sous traitement".

Le problème majeur reste de trouver une alternative pour les patients intolérants à ces deux associations, ce qui concerne environ 10 à 20% des patients relevant d'une telle prophylaxie.

La recherche de prophylaxies combinées, efficaces et bien tolérées est donc toujours nécessaire, elle doit aussi s'élargir à d'autres infections opportunistes : vaste programme...

BIBLIOGRAPHIE

1. ANTINORI A., MURRI R., TAMBURRINI E., et al. Failure of low-dose dapsone-pyrimethamine in primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 1992; 340 : 788.
2. BLUM R.N., MILLER L.A., GAGGINI, COHN D.L. Comparative trial of dapsone versus trimethoprim/sulfamethoxazole for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1992 , 5 : 341-7.
3. CARR A., TINDALL B., BREW B.J. et al. - Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann. Intern. Med.* 1992 ; 117 : 106-11.
4. CARR A., PENNY R., COOPER D.A.. - Efficacy and safety of rechallenge with low-dose trimethoprim-sulphamethoxazole in previously hypersensitive HIV-infected patients. *AIDS* 1993 ; 7 : 65-71.
5. CAUMES E., LHERITEAU F., GENTILINI M. - Cotrimoxazole prophylaxis for toxoplasmosis. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118 : 395.
6. CLOTET B., SIRERA G., ROMEU J. et al. - Twice weekly dapsone-pyrimethamine for preventing *Pneumocystis carinii* pneumonia and cerebral toxoplasmosis. *AIDS* 1991 ; 5: 601-2.
7. COKER R.J., NIEMAN R., MC BRIDE M. et al. - Cotrimoxazole versus dapsone-pyrimethamine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 1992 ; 340 : 1099.
8. DURANT J., HAZIME E., BERNARD E. et al. - An open randomized study of roxythromycin (RO) efficacy and tolerance in the primary prevention (PP) of pneumocystis and cerebral toxoplasmosis in 52 HIV-positive patients. Program and Abstracts of the 32nd ICAAC, Anaheim 1992, abstract 1216.
9. GIRARD P.M., LANDMAN R., GAUDEBOUT C., et al. - Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystosis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 1993 ; 328 : 1514-20.
10. HARDY W.D., FEINBERG J., FINKLESTEIN D. et al. - A controlled trial of Trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome-AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. *N. Engl. J. Med.* 1992 ; 327 : 1842-8.
11. HEALD A., FLEPP M., CHAVE J.P. - Treatment for Cerebral Toxoplasmosis Protects against *Pneumocystis carinii* pneumonia in Patients with AIDS. *Ann. Intern. Med.* 1991, 115 : 760-93.
12. JACOBSON M.A., BESCH C.L., CHILD C. et al. Toxicity of clindamycin as prophylaxis for AIDS-associated toxoplasmic encephalitis. Programs for Clinical Research on AIDS. *Lancet* 1992; 339 : 333-5.
13. KOPPEN S., GRUNEWALD T., GOTTSCHALK J. et al. - Prevention of *pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus infected patients: a clinical approach comparing aerosolized pentamidine and pyrimethamine sulfadoxine. *Clin. Invest.* 1992 ; 70 : 508-12.
14. MALLOLAS J., ZAMORA L., GATELL J.M. et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: a randomized trial comparing cotrimoxazole aerosolized Pentamidine and dapsone plus pyrimethamine. *AIDS* 1993, 7 : 59-64.
15. MAY TH., BEUSCART C., LECLERCQ P. - Trimethoprim-Sulfamethoxazole (T-S) versus aerosolized pentamidine (AP) for primary prophylaxis of *pneumocystis carinii* pneumonia (PCP): a prospective randomized controlled clinical trial. Program and Abstracts of the 32nd. ICAAC., Anaheim 1992, abstract 1471.
16. METROKA C.E., MC MECHAN M.F., ANDRADA R. et al. - Failure of prophylaxis with dapsone in patients taking dideoxyinosine. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 737.
17. MICHELET C., RAFFI F., BESNIER J.M. et al. - Cotrimoxazole versus aerosolized pentamidine (AP) for primary prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia (PCP). VIIIth International Conference on AIDS, Amsterdam 1992, abstract POB 3312.
18. NAVIN T.R., MILLER K.D., et al. - Adverse reactions associated with pyrimethamine-sulfadoxine prophylaxis for pneumocystis carinii infections in AIDS. *Lancet* 1985 ; i : 1332.
19. O'FARRELL N., BRADBEER C., FITT S, WELCH J.M., BATEMAN N.T. - Cerebral toxoplasmosis and co-trimoxazole prophylaxis. *Lancet* 1991 ; 337 : 986.
20. OPRAVIL M., HEALD A., PÉCHERE M. et al. - Dapsone/Pyrimethamine (DP) vs. aerosolized pentamidine (AP) for combined prophylaxis of PCP and toxoplasmic encephalitis (TE). IXth International Conference on AIDS, Berlin 1993, abstract PO-B10-1429.
21. PARTISANI M., DE MAUTORT E., HASSAIRI N. Primary prophylaxis of cerebral toxoplasmosis with Pyrimethamine-Sulfadoxine in HIV-infected individuals seropositive to

- toxoplasma gondii*. VIIIth International Conference on AIDS, Amsterdam 1992 abstract POB 3230.
22. PAYEN M.C., FRANCHIOLY P., GERARD M. et al. Daily dapsone versus pyrimethamine-sulfadoxine (fansidar®) as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia.(PCP). Third European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV infection, Paris 1992, abstract 036.
23. REBOULOT B., ROSENTHAL E., DRASCEK C. et al.- Role of cotrimoxazole in toxoplasmic encephalitis prevention. VIIIth International Conference on AIDS, Amsterdam 1992, abstract POB 3166.
24. REYNES J., ATOUI N., LASSONNERY M. et al. Cotrimoxazole (TMP/SMX) in primary prophylaxis of cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. Third European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV infection, Paris 1992, abstract P242.
25. RUF B., SCHURMANN D., POHLE H.D. - Failure of Clarithromycin in preventing toxoplasmic encephalitis in AIDS patients. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1992 ; 5 : 530-1.
26. RUSKIN J., LARIVIERE M. - Low-dose cotrimoxazole for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus disease. *Lancet* 1991 ; 337 : 468-71.
27. SALMON D., SABA J., FONTBONNE A. et al. - Dapsone versus pentamidine aerosols for secondary prophylaxis of *pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. Program and Abstracts of the 32nd ICAAC, Anaheim 1992, abstract 1474.
28. PODZAMCZER D., SANTIN M., JIMENEZ J. et al. - Thrice weekly cotrimoxazole is better than weekly dapsone-pyrimethamine for the primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-Infected patients. *AIDS* 1993 ; 7 : 501-6.
29. SCHNEIDER M., HOPELMAN A., EEFTINCK SCHATTENBERG J.K. et al. - A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1992 ; 327 : 1836-41.
30. SLAVIN M.A., HOY J.F., STEWART K. et al. - Oral dapsone versus nebulized pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis : an open randomized prospective trial to assess efficacy and haematological toxicity. *AIDS* 1992 ; 6 : 1169-74.
31. TORRES R., THORN M., BARR M., BRITTON D.J.- Dapsone prophylaxis for toxoplasmosis and *Pneumocystis carinii* pneumonia. VIIth International Conference on AIDS, Florence 1991, abstract WB 2248.
32. TOURNERIE C., CHARREAU I. - Cotrimoxazole (TMP-SMX) for primary prophylaxis of *Toxoplasma* encephalitis in advanced HIV patients. IXth International Conference on AIDS, Berlin 1993, abstract WS-B13-2.
33. U.S. Public Health Service Task Force on Antipneumocystis Prophylaxis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. Recommendations for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1993 ; 6 : 46-55.
34. ZANGERLE R., ALLÉRBERGER F. - Effect of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* on toxoplasma encephalitis *Lancet* 1991 ; 337 : 1232.

Tableau 1 : Cotrimoxazole (Cmx) : études rétrospectives (I)

N°	auteurs Réf ()	Source	Traitements (N patients)	% séro+ toxos	Suivi méd ou moyen en mois	% arrêts pour toxicité	Intention de traiter*		Analyse sous traitement**		Remarques
							N PCP	N toxos	N PCP	N toxos	
1	Ruskin Lariviere (26)	Lancet 1991 337 : 468	• Cmx 960 3 x/sem (116)		20 (médian)	•13%			0	0	Analyse rétrospective des patients en prophylaxie primaire et secondaire de la P.P.C..
2	Zangerle Allerberger	Lancet 1991 337: 1232	• Penta 300/m (40) • Cmx	46 %							19 Analyse rétrospective des cas de toxoplasmoses entre 1985 et 1990
3	O'Farrel Bradbeer Fitt et al. (19)	Lancet 1991; 337: 986	• Penta 300/m ou rien • Cmx en majorité chez les 233 patients sida suivis	23 %							11 Analyse rétrospective des cas de toxoplasmoses en fonction des prophylaxies de la P.P.C. au moment du diagnostic. 0
4	Caumes Lheriteau Gentilini (5)	Ann Intern Med. 1993; 118:395	• Cmx 960x1/j • Penta 300/m • pas de prophylaxie								5 Analyse rétrospective d'une série de 72 43 toxoplasmoses cérébrales en fonction de 24 la prophylaxie prise au moment du diagnostic
5	Reboulot Rosenthal Drascek et al. (23)	Amsterdam 1992 POB 3166	• Cmx 960x1/j • Penta 300/m • pas de prophylaxie								5 Analyse rétrospective d'une série de 43 20 toxoplasmoses cérébrales en fonction de 18 la prophylaxie prise au moment du diagnostic

* Intention de traiter : Les patients restent inclus dans l'analyse en fonction de leur traitement initial, même si celui-ci n'est plus pris au moment de l'évènement

** Sous traitement : Les patients restent inclus pour l'analyse jusqu'au moment de l'arrêt effectif du traitement initial.

Tableau 2 : Cotrimoxazole (Cmx) : études rétrospectives (II)

N°	auteurs Réf ()	Source	Traitements (N patients)	%séro+ toxos	Suivi méd ou moyen en mois	% arrêts pour toxicité	Intention de traiter*		Analyse sous traitement**		Remarques
							N PCP	N toxos	N PCP	N toxos	
6	Essai ALPHA	AIDS (soumis)	• Cmx 480x1ou2/j (80) • Penta 300/m ou rien (365)	73 %	13			3			Comparaison de la survenue d'une toxoplasmose en fonction du type de prophylaxie prise à l'inclusion dans l'essai Alpha, non randomisé pour la prophylaxie
7	Carr Tindall Brew et al (3)	Lancet 1991 337: 1232	• Cmx 960x2, 2/sem (60) • Penta 300/mois (95)	40 %	9 mois (médian)	• 5 % • 5 %			1	0	Analyse rétrospective sans randomisation. Prophylaxie secondaire P.P.C.. Sélection de patients non allergiques au Cmx.

Tableau 3 : Cotrimoxazole (Cmx) : études rétrospectives (II)

N°	auteurs Réf ()	Source	Traitements (N patients)	%séro+ toxos	Suivi méd ou moyen en mois	% arrêts pour toxicité	Intention de traiter*		Analyse sous traitement**		Remarques
							N PCP	N toxos	N PCP	N toxos	
8	Hardy Feinberg et al. (10)	NEJM 1992;327:18	• Cmx 960 j (154) • Penta 300/m (156)		18 (médian)	• 27 % • 3 %	14 36	4 6	7 41	1 6	Prophylaxie secondaire, donc sélection pour tolérance au Cmx. Incidence infections bactériennes plus basse dans le groupe Cmx.
9	Schneider Hoepelman Eeftinck et al.	NEJM 1992,327: 1 :	• Cmx 960 j (71) • Cmx 480 j (71) • Penta300/m. (71)		9	• 25 % • 25 % • 3 %	0 0 6	0 0 3			Prophylaxie primaire. Les 3 cas de toxos sont morts. La diff. est sign à 3%. La toxicité dans le groupe Cmx faible dose apparaît plus tardivement.
10	May Beuscart Leclercq et al (15)	ICAAC 1992, 1471	• Penta 300/m(106) • Cmx 480/j (108)	50 %	17 (médian)	• 1 % • 26 %	5 2	9 10	7 0	9 1	Non significatif en intention de traiter mais diff. significative sous traitement. Moyenne des CD4 > 200 à l'inclusion
11	Reynes Atoui Lassonnery et al (24)	Paris 1992	• Cmx 960x2/j(76) • Penta 300/m (58)	60 %	14	• 0 • 0			0 2	0 11	Etude ouverte non randomisée Selection de patients sans intolérance au Cmx. Dans 44 % des cas réduction à demi-dose pour neutropénie.
12	Michelet Raffi Besnier et al. (GERICCO)	Amsterdam 1992 POB 3312	• Cmx 960x1/j (56) • Penta 300/m (52)		24	• 28 % • 5 %	1 4	5 5	0 5	0 4	

Tableau 4 : Dapsone-Pyriméthamine : études prospectives (I)

N°	auteurs Réf ()	Source	Traitements (N patients)	%séro+ toxos	Suivi méd ou moyen en mois	% arrêts pour toxicité	Intention de traiter*		Analyse sous traitement**		Remarques
							N PCP	N toxos	N PCP	N toxos	
13	Girard Landman Gaudebout et al. PRIO (9)	NEJM	• Dapsone 50 mg/j+ Pyr 50 mg/sem (173) • Penta 300/m (176)	70 %	18	• 24 %	10	19	6	5	Analyse en intention de traiter significative
						• 2 %	10	32	6	28	
14	Opravil Heald Lazzarin et al. (20)	Amsterdam Poster 3315 (actualisé à Berlin)	• Dapsone 200 + Pyr. 75/sem (234) • Penta (212)	49 %	6	• 29%	8	12	6	2	Analyse sous traitement significative.
					12	• 4%	11	14	11	14	
15	Mallolas Zamora Gatell et al. (14)	AIDS 1993, 7: 29-64	• Penta 300/m (108) • Cmx 960 /2j (107) • Dapsone 100/sem + Pyr 25 /sem + (116)	46 %	7	• 0	5	3	5	4	Pas de différence significative pour la toxos y compris pour les sous-groupes recevant Penta + Pyr 25 mg/s ou Cmx + Pyr 25/s.
					11	• 9 %	3	3	1	2	
16	Antinori Muri Tamburrini et al. (1)	Lancet 1992; 340: 788	• Penta 300/m (68) • Cmx 960 /2j (66) • Dapsone 100/sem + Pyr 25 2x/sem +(63)	36 %	7.7 (médian)	• 4 % •10 % •11 %	8	3	7	3	Moins d'échec pour cmx. Etude arrêtée à cause d'un excès de mortalité dans les groupes Dapsone-Pyr, et Penta, comparés à Cmx.
							3	3			
							9	0			
17	Cooker Nieman McBride et al. (7)	Lancet 1992, 340: 1099	• Cmx 960X3/sem (84) • Dapsone 100 mg + Pyr 25 mgx3/sem (142)	4		• 7 % • 3 %			2		80% en prophylaxie primaire. Importante incidence des P.P.C., pour un suivi très court.
										17	