

Des infections à herpesvirus

difficiles à traiter

Jusqu'aux années 1990, les deux infections opportunistes “ phares ” étaient la toxoplasmose et la pneumocystose; depuis, l'introduction de traitements prophylactiques a induit une diminution de la prévalence de ces pathologies. En France, les infections à herpesvirus prédominent, en particulier celles dues au cytomegalavirus (CMV). Toutes les infections virales sont endogènes et sont liées à un processus de réactivation dû à l'immunodépression. Les traitements virucides n'existant pas, la progression et les récives de ces infections sont constantes. La gestion de ces infections est chronique.

Parmi les infections à herpesvirus, l'infection par le cytomegalovirus est un exemple frappant des difficultés rencontrées. Il s'agit d'une infection opportuniste majeure par sa fréquence croissante, par les risques de cécité et de létalité qu'elle entraîne et par ses répercussions immédiates sur la qualité de vie des patients.

Infection par le cytomegalavirus

Le risque de survenue de maladie viscérale à CMV à 2 ans est d'environ 25 % chez les sujets ayant moins de 100 lymphocytes CD4/mm³ et de 30 à 40 % lorsque les CD4 sont inférieurs à 50/mm³ (Gallant et coll., 1992; figure 1.2 p 9). La prévalence des infections par le CMV est probablement sous-estimée du fait de l'insuffisance des outils de diagnostic. En effet, des progrès dans ce domaine permettent de mettre en évidence de nouvelles localisations telles que les atteintes neurologiques. D'ailleurs, les données autopsiques montrent l'existence de localisations de l'infection à CMV chez 70 % des patients (Reichert et coll., 1993). Actuellement, une virémie positive de façon répétée est fortement indicative d'une maladie à CMV.

Une fois patente, l'infection par le CMV évolue de façon chronique, avec rechutes, sans maîtrise thérapeutique durable du processus infectieux.

De nombreux éléments plaident en faveur du rôle aggravant du CMV sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH (Webster et coll., 1989). Le choix d'une thérapeutique ou d'une prophylaxie toujours contraignante mérite une approche très globale de la part du clinicien type de l'atteinte par le CMV, mode de vie et activité du patient, traitements concomitants, pronostic global...

Différentes thérapeutiques

Il existe actuellement deux molécules efficaces contre le CMV: le foscarnet et le ganciclovir, utilisables sous trois formes intraveineuse en administration quotidienne, locale par injections intravitréennes en cas de rétinite et, plus récemment, orale pour le ganciclovir.

Les connaissances scientifiques acquises jusqu'à maintenant concernent essentiellement les atteintes rétiniennes qui constituent environ 80 % des pathologies dues au CMV. Ainsi, il est parfaitement établi que

- En l'absence de traitement d'entretien, les atteintes rétiniennes périphériques progressent dans près de 90 % des cas, dans un délai médian de 1 mois (Palestine et coll., 1991; Spector et coll., 1993). L'infection par le CMV ne peut se stabiliser spontanément.

- Le traitement d'entretien des atteintes par le CMV est efficace car il diminue le taux de progression de la maladie; cependant, il est relativement imparfait, avec un délai médian de progression variant entre 6 et 14 semaines selon les études, signifiant que 50 % des patients traités ont eu une rechute dans ce délai, malgré une administration thérapeutique quotidienne (Palestine et coll., 1991; Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group, 1992; Spector et coll., 1993).

- Le foscarnet (Foscavir) et le ganciclovir (Cymévan) ont une activité antivirale comparable, comme l'a montré une large étude randomisée nord-américaine (Étude SOCA) dans l'indication du traitement d'entretien des rétinites (SOCA, 1992). Cependant, ces deux produits se distinguent par un mécanisme d'action différent. L'action antivirale du ganciclovir nécessite une étape de phosphorylation sous la dépendance d'une kinase cellulaire - lieu de mutation potentielle et de développement de résistance au produit (Stanat et coll., 1991). Ainsi, un traitement par ganciclovir depuis plus de 3 mois conduit à l'isolement de souches résistantes chez près de 10 % des patients (Drew et coll., 1991). En revanche, le foscarnet inhibe directement l'ADN-polymérase virale sans étape intermédiaire. Deux souches de CMV résistant au foscarnet ont été rapportées (Knox et coll., 1991; Leport et coll., 1993). Les deux antiviraux présentent également une toxicité différente, essentiellement hématologique pour le ganciclovir et métabolique

pour le foscarnet, ce qui rend leur utilisation en clinique très complémentaire. Enfin, le foscarnet possède une action spécifique *in vitro* sur la transcriptase inverse du VIH, comme l'ont montré des travaux antérieurs (Oberg, 1983; Sandstrom et coll., 1985). Plusieurs études *in vivo* ont mis en évidence une réduction de l'antigénémie p24 et une augmentation des lymphocytes CD4 chez les patients recevant du foscarnet (Reddy et coll., 1992; Fletcher et coll., 1994). Le foscarnet et les analogues de nucléosides (zidovudine et stavudine) ont une activité antirétrovirale synergique (Eriksson et Schinazi, 1989). Cette activité pourrait rendre compte du bénéfice de survie en faveur du foscarnet (12 mois) comparé au ganciclovir (8 mois), démontré par l'étude SOCA (1992).

L'administration intraveineuse de foscarnet ou de ganciclovir représente le traitement d'entretien de référence des atteintes viscérales. Son intérêt majeur est de traiter de manière systémique l'infection par le CMV, dont la rétinite est le mode d'expression le plus fréquent. Des études ont mis en évidence une relation dose-efficacité du foscarnet. L'ensemble des données suggère que la dose totale administrée, dès lors que la souche est sensible, est un élément déterminant de l'efficacité (Hall et coll., 1991; Jacobson et coll., 1993).

Compte tenu de leur activité anti-CMV comparable, le choix entre le foscarnet et le ganciclovir doit prendre en compte leurs avantages et inconvénients respectifs. Ainsi, le foscarnet est plus indiqué dans quatre situations principales

- chez un patient recevant un traitement potentiellement myélotoxique (pyriméthamine, sulfadiazine, chimiothérapie antinéoplasique, zidovudine);
- en cas de résistance du CMV au ganciclovir, démontrée ou suspectée;
- chez un patient ayant une progression ou une absence de cicatrisation malgré un traitement adéquat;
- enfin, pour son action antirétrovirale et le bénéfice induit sur la survie.

En revanche, compte tenu de sa souplesse et de sa rapidité d'administration, le ganciclovir sera plus volontiers utilisé chez un patient actif ou ayant une insuffisance rénale ou des troubles métaboliques importants.

Le traitement local ne s'adresse qu'aux formes rétiniennes du CMV. L'administration de ganciclovir ou de foscarnet dans le vitré s'effectue sous forme d'injections répétées 1 fois/semaine ou grâce à l'installation d'un implant intravitréen, essentiellement évalué avec du ganciclovir, et permettant une diffusion pendant une période de 4 mois ou de 8 mois. En l'absence d'essais randomisés, les différentes études ouvertes réalisées ont démontré une efficacité des injections intravitréennes très comparable à celle du traitement intraveineux quotidien (Ussery et coll., 1988; Cochereau-Massin et coll., 1991).

Les avantages de ce traitement local sont l'absence d'effets secondaires systémiques, sa relativement bonne tolérance locale et une plus grande autonomie du patient grâce à la fréquence hebdomadaire des injections. En revanche, ils ne permettent pas une thérapeutique globale de la maladie, d'où un risque de survenue de manifestations extra-oculaires. Ils requièrent une équipe compétente d'ophtalmologistes et des structures d'accueil de type chirurgical. Enfin, les conséquences à long terme sur la rétine, dont un risque accru de décollement, ne sont pas connues précisément.

Les résultats préliminaires d'une étude récente, comparant l'efficacité des implants et celle des traitements intraveineux, démontrent une supériorité des premiers par rapport aux seconds (Martin et coll., 1995). Cependant, les sorties d'étude étant beaucoup plus précoces chez les patients traités par voie intraveineuse, la comparaison à long terme des deux traitements est difficile. On note que 25 % des patients traités par implant ont développé, sur une période de suivi de 11 mois, une atteinte extra-oculaire à CMV. Les complications de ce traitement sont le décollement de rétine (9,7 %), les hémorragies (8 %) et les infections (4 cas).

Un traitement efficace de la maladie CMV disponible par voie orale constitue un enjeu thérapeutique prioritaire. Il représente un élément fondamental de l'amélioration de la qualité de vie et le moyen d'envisager l'avancée thérapeutique majeure que représenterait une prophylaxie primaire de cette infection. Actuellement, le ganciclovir oral a fait l'objet de 3 études cliniques nord-américaines et européennes dans le traitement d'entretien des rétinites. L'analyse finale montre une supériorité de la forme intraveineuse (10 mg/kg/j) sur la forme orale (3 g/j), si l'on juge la progression de la maladie sur l'aspect du fond de l'œil, avec respectivement un délai médian de rechute de 96 à 109 jours avec la forme intraveineuse, et de 68 à 86 jours avec la forme orale; si l'évaluation est réalisée grâce à des photographies rétinienne, il persiste une différence entre les deux groupes. La forme orale de ganciclovir paraît efficace, cependant, un peu moins que la forme intraveineuse. Venant d'obtenir son autorisation de mise sur le marché, elle devrait être facilement disponible en pratique dans un délai proche.

Prophylaxie primaire

La prévalence et la morbidité de l'infection par le CMV justifient pleinement d'envisager une prophylaxie primaire.

Le ganciclovir oral a été évalué dans une importante étude multicentrique, randomisée, à la dose de 3 g/j et comparé à un placebo chez des patients ayant moins de 100 CD4⁺/mm³ (Spector, 1995).

Les résultats récemment communiqués montrent qu'après 11 mois, une infection par le CMV survient chez 17 % des patients traités par ganciclovir

contre 31 % dans le groupe placebo. Après 18 mois, l'incidence est respectivement de 24 % et de 48 % ($p < 0,001$; odds ratio = 0,5). Ainsi, le ganciclovir oral permet une réduction de 50 % de l'incidence de la maladie à CMV. La fréquence des rétinites est de 18 % versus 39 % ($p = 0,0004$) et celles des colites de 4 % versus 12 % ($p = 0,003$).

Les principaux effets secondaires sont la survenue d'une leucopénie plus fréquente dans le groupe ganciclovir (17 % versus 9 %), d'une neutropénie inférieure à 800 cellules/mm³ (10 % versus 6 %; $p = 0,01$) et la nécessité plus grande de l'administration plus fréquente de facteurs de croissance hématopoïétiques (22 % versus 8 %; $p = 0,0001$).

Cette étude montrerait une tendance à une survie supérieure bien que celle-ci ne soit pas statistiquement significative. Les données encore préliminaires de cette étude ne permettent pas de répondre à la question d'un impact potentiel sur le développement de souches résistantes au ganciclovir.

Les résultats illustrent bien les difficultés que peuvent poser une prophylaxie dont le taux d'échec est de 50 %. En effet, son administration à tous les patients ayant moins de 100 CD4/mm³ expose au risque de traiter, avec un médicament dont la prise quotidienne n'est pas anodine, des patients dont environ 80 % n'en auront aucun bénéfice.

Dans la mesure où la toxicité hématologique, le mode de traitement (3 gélules 4 fois/jour), et les médicaments associés ne permettront pas une prophylaxie large et globale, il importe de mieux définir la population la plus à risque de développer cette maladie. En ce sens, des marqueurs virologiques précoces témoignant de la réactivation virale (virémie, antigénémie CMV, PCR quantitative) pourraient être utiles et sont en cours d'évaluation.

Le ganciclovir oral vient en France d'obtenir une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), dans le traitement de la prophylaxie primaire. Il est disponible sur demande nominale auprès de l'Agence du Médicament.

Molécules en développement clinique

Il existe plusieurs molécules actives sur le CMV, à l'heure actuelle en phase de développement clinique.

Le cidofovir il s'agit d'un analogue de nucléoside possédant un large spectre in vitro sur les virus du groupe Herpès dont les souches de CMV sont résistantes au ganciclovir. Sa longue demi-vie (36 heures) est un atout pharmacocinétique potentiellement intéressant car il permet une administration discontinue. Des études de phase I/II ont confirmé son activité in vivo sur l'excrétion de CMV et révélé sa toxicité néphrologique (protéinurie, insuffisance rénale). Dans une étude évaluant le cidofovir chez des patients ayant une rétinite, le taux médian de progression était de 60 jours

chez les sujets traités, versus 21 jours chez les sujets non traités (Lalezari et coll., 1995).

Le lobucavir: cette molécule développée par Bristol Myers Squibb possède, elle aussi, un spectre large contre les Herpesvirus. Son activité antivirale est comparable à celle du ganciclovir. Elle possède une biodisponibilité élevée (70-80 %). Son activité anti-CMV est en cours d'évaluation chez l'homme.

L'aciclovir ne possède aucune activité anti-CMV et s'est révélé inefficace dans la survenue de la maladie à CMV.

Le valaciclovir prodrogue de l'aciclovir permettant d'obtenir par voie orale des taux sériques équivalents à ceux obtenus avec l'aciclovir par voie intraveineuse. Cette molécule est en cours d'évaluation dans une étude de prophylaxie actuellement interrompue. L'évaluation de son efficacité sur le CMV est en cours.

Les infections par le CMV représentent un poids clinique considérable, d'une part compte tenu de leur fréquence, d'autre part compte tenu de leur chronicité. Les thérapeutiques doivent donc pouvoir répondre à des contraintes

- d'efficacité, en particulier dans les traitements d'entretien (80 % d'échec 2 mois pour les traitements systémiques);
- de convivialité, pour peser le moins possible sur la qualité de vie;
- de tolérance clinique ou biologique;
- de sécurité virale, c'est-à

(Chang et coll., 1994; Huang et coll., 1995). Cela soulève la question de l'investigation de molécules ayant une large action sur les herpesvirus.

Le sarcome de Kaposi s'observe dans 20 à 50 % des cas; sa prévalence est très corrélée dans les pays occidentaux à l'homosexualité, contrairement à l'Afrique. Même si l'on constate une baisse de la prévalence du sarcome de Kaposi, on observe actuellement des formes plus extensives et beaucoup plus tardives, apparaissant à des taux de lymphocytes CD4 aussi bas que 30 cellules/mm³. Cela rejoint le fait que, d'une manière générale, le taux de lymphocytes CD4 au moment du diagnostic de sida a considérablement baissé, de 96 cellules/mm³ avant 1990 à 30 cellules/mm³ après 1992.

Il n'existe actuellement aucune thérapeutique étiologique de cette maladie, la chimiothérapie représentant seulement une thérapeutique palliative. En outre, la survenue de plus en plus tardive de la maladie de Kaposi au cours de l'infection VIH rend l'efficacité des thérapeutiques plus aléatoire. L'interféron, efficace à un stade précoce, médiocrement toléré, est aussi moins utilisé.

Ainsi, la mise en évidence d'un agent étiologique doit conduire à relancer l'investigation thérapeutique de cette maladie dévastatrice et prévalente.

BIBLIOGRAPHIE

AKULA SK, MA PE, PEYMAN GA, RAHIMY MH, HYSLOP NE JR, JANNEY A, ASHTON P. Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal injection of liposome encapsulated ganciclovir in a patient with AIDS. *Br J Ophthalmol* 1994, 78: 677-680

BENHAMOU Y, DOHIN E, LUNEL-EABIANI E, POYNARD T, HURAUX JM, KATLAMA C, OPOLON P, GENTILINI M. Efficacy of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected patients. *Lancet* 1995, 345: 396-397

CHANG Y, CESARMAN E, PESSIN MS, LEE E, CULPEPPER J, KNOWLES DM, MOORE PS. Identification of Herpesvirus-like DNA sequences in AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994, 266: 1865-1869

COCHEREAU-MASSIN I, LEHOANG P, LAUTHIER-FRAU M, ZAZOUN L, MARCEL P, ROBINET M et coll. Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1991, 98: 1348-1355

CORBEIL J, RAPORT E, RICHMAN DD, LOONEY DJ. Antiproliferative effect of retinoid compounds on Kaposi's sarcoma cells. *J Clin Invest* 1994, 93: 1981-1986

CORBEIL J, RICHMAN DD, WRASIDLO W, NICOLAOU KC, LOONEY DJ. Antiproliferative effects of enediyne on AIDS-derived Kaposi's sarcoma cells. *Cancer Res* 1994, 54: 4270-4273

DREW WL, IVES DD, LALEZARI JP, CRUMPACKER C, FOLLANSBEE SE, SPECTOR SA, BENSON CA, FRIEDBERG DN, HUBBARD DL, STEMPHEN MJ, SHADMANA, BUHLES W. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1995, 333: 615-620

DREW WL, MINER RC, BUSCH DF, et coll. Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1991, 163: 716-719

ERIKSSON BFH, SCHINAZI R. Combinations of 3'-Azido-3'-Deoxythymidine (Zidovudine) and phosphonophormate (Foscarnet) against human immunodeficiency virus type 1 and cytomegalovirus replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1989, 33: 663-669

FLETCHER Cv, COLLIER AC, RHAME FS, BENNETT D, PARA MF, BEATTY Cc, JONES CE, BALFOUR HH. Foscarnet for suppression of human immunodeficiency virus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38: 604-607

GALLANT JE, MOORE RD, RICHMAN DD, et coll. Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. *J Infect Dis* 1992, 166: 1223-1227

GUO WX, GILL PS, ANTAKLY T. Inhibition of AIDS-Kaposi's sarcoma cell proliferation following retinoic acid receptor activation. *Cancer Res* 1995, 55: 823-829

HALL AJH, JENNENS ID, LUCAN CR, MACLEAN H. SANDLAND AM. Low frequency maintenance ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *Scand J Infect Dis* 1991, 23: 43-46.

HUANGY Q. LI JJ, KAPLAN MH, POIESZ B. KATABIRA E. ZHANG WC, FEINER D, FRIEDMANKIEN AE. Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995, 345: 759-761

KNOX KK, DROUYSKY WR, CARRIGAN DR. Cytomegalovirus isolate resistant to ganciclovir and foscarnet from a marrow transplant patient. *Lancet* 1991, 337: 1292-1293

JACOBSON MA, CAUSEY D, POLSKY B. HARDY D, CHOWN M, DAVIS R. O'DONNEU JJ, KUPPERMANN BD, HEINEMANN MH, HOLLAND GN, MILLS J, FEINBERG JE. A dose-ranging study of daily maintenance therapy intravenous foscarnet therapy for cytomegalovirus retinitis in AIDS. *J Infect Dis* 1993, 168: 444-8.

LALEZARI JP, DREW WL, GLUTZER E. JAMES C, MINER D, FLAHERTY J. FISHER PE, CUNDY K. HANNIGAN J, MARTIN JC, JAFFE HS. (S)-1 [β -hydroxy-2-(Phosphonyl-methoxy) propyl] cytosine (Cidofovir): results of a phase I/II study of a novel antiviral nucleotide analogue. *J Infect Dis* 1995, 171: 788-796

LAUZARI J. STAGG R. KUPPERMANN B. KRAMER F. HOUAND G. IVES D, YOULE M, ROBINSON M, NORTHFELT D, ERON J. FORTHAL D, JAFFE HS. A phase II/III randomized study of immediate versus deferred intravenous (IV) cidofovir (CDV, HPMPC) for the treatment of peripheral CMV retinitis (CMV-R) in patients with AIDS. 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related infection, January 29 - February 2 1995, Washington (abstract LB18)

LEPORT C, PUGET S. PEPIN JM et coll. Cytomegalovirus resistant of foscarnet: clinicavirologic correlation in a patient with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1993, 68: 1329-30

MARKHAM A, FAULDS D. Ganciclovir. An update of its therapeutic use in cytomegalovirus infection. *Drugs* 1994, 48: 3, 455-484

MARTIN DF, PARKS DJ, MEUOW SD, FERRIS FL, WALTON RC, REMALEY NA, CHEW EY, ASHTON P. DAVIS MD, NUSSENBLATT RB. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. 2nd National Conference on Human Retrovirus and Related infection, January 29 - February 2 1995, Washington (abstract LB17)

OBERG. Antiviral effects of phosphonophormate (PEA, foscarnet sodium). *Pharmacol Ther* 1983, 19: 387-415

PALESTINE AG, POLIS MA, DE SMET MD, BAIRD BF, FALLOON J. KOVACS JA, DAVEY RT, ZURLO JJ, ZUNICH KM, DAVIS M, HUBBAR L, BROTHERS R. FERRIS FL, CHEW E. DAVIS JL, RUBIN BI, MELLOW SD, METCALF JA, MANISCHEWITZ J. MINOR JR, NUSSENBLATT RB, MASUR H. LANE HC. A randomized, controlled trial of foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *An Intern Med* 1991, 9: 665-673

REDDY MM, GRIECO MH, AMCKINLEY GF, CAUSEY DM, VAN DER HORST CM, PARENTI DM, HOOTON TM, DAVIS RB, JABSON M. Effect of foscarnet therapy on human immunodeficiency virus p24 antigen levels in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis* 1992, 166: 607-610

REICHERT CM, O'LEARY TJ, LEVENS DL, SIMRELL CR, MACHER AM. Autopsy pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Path* 1993 112: 357-382

SANDSTROM EG, BYINGTON RE, KAPLAN JC, HIRSCH MS. Inhibition of human T-cell lymphotropic virus type III in vitro by phosphonophormate. *Lancet* 1985, 1: 1480-1482

SNOECK R. ANDREI G. GERARD M, SILVERMAN A, HEDDERMAN A, BALZARINI J. SADZOT DELVAUX C, TRICOT G. CLUMECK N. DE CLERCQ E. Successful treatment of progressive mucocutaneous infection due to acyclovir and foscarnet-resistant herpes simplex virus with (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine (HPMPC). *Clin Infect Dis* 1994, 18: 570-578

SPECTOR S. Oral ganciclovir in primary prophylaxis of CMV infection. 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related infection, January 29 - February 2 1995, Washington

SPECTOR SA, WEINGEIST T, POLLARD RB, DIETERICH DT, SAMO T, BENSON CA, BUSH DE, FREEMAN WR, MONTAGUE P. KAPLAN HJ, KELLERMAN L, CRAGER M, DE ARMOND B. BUHLES W. FEINBERG J. AIDS Clinical Trials Group, and Cytomegalovirus Cooperative Study Group. A randomized, controlled study of intravenous ganciclovir therapy for cytomegalovirus peripheral retinitis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1993, 168: 557-63

STANAT Sc, REARDON JE, ERICE A, JORDAN MC, DREW WL, BIRON KK. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus clinical isolates: mode of resistance to ganciclovir. *Antimicrob Agents Chemother* 1991, 35: 2191-2197

Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trial Group. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 1992, 326: 213-20

USSERY FM III, GIBSON SR, CONKLIN RH, PIOT DE, STOOL EW, CONKLIN AJ. Intravitreal ganciclovir in the treatment of AIDS associated cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1988, 95: 640-648

WEBSTER A, LEE CA, COOK DG et coll. Cytomegalovirus infection and progression towards AIDS in hemophiliacs with human immunodeficiency virus infection. *Lancet* 1989, 2: 63-66