



Les traitements anti-rétroviraux : actualisations et prise en charge à l'officine des patients infectés par le VIH

Marion Quilan

► To cite this version:

Marion Quilan. Les traitements anti-rétroviraux : actualisations et prise en charge à l'officine des patients infectés par le VIH. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01115374

HAL Id: dumas-01115374

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01115374>

Submitted on 11 Feb 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 27 Janvier 2015

par

Melle Marion Quilan

Née le 20 Février 1986 à Rouen

**Les traitements anti-rétroviraux :
actualisations et prise en charge à l'officine
des patients infectés par le VIH.**

Président du jury : Pr Rémi Varin – Professeur des universités et praticien hospitalier

Membres du jury : Mr Thomas Mourez – Maître de conférence des universités et praticien hospitalier

Mr Eric Mabilais – Pharmacien d'officine

Mme Elodie Alessandri-Gradt – Assistante hospitalo-universitaire

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises
dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »**

C'est l'histoire d'une thèse ...

Après des années de bons et loyaux services au sein de la Faculté de Pharmacie de Rouen, voilà maintenant un an et demi que je suis diplômée, mon dieu que le temps passe vite ! Et arrive enfin le moment de la soutenance de thèse ... Pour comprendre comment est né ce projet, il faut remonter deux ans en arrière, à l'époque où la thèse nous semble encore tellement lointaine. C'est lors de mes stages hospitaliers au CHU de Rouen, en Réanimation médicale mais surtout au Laboratoire de virologie, que je me suis intéressée à ce sujet et à ce que moi, pharmacien d'officine, je pourrai apporter aux patients. A partir de ce moment là je me suis dis : "Ouf, c'est bon, le sujet je l'ai !" Je pensais alors que le plus dur était fait. C'était bien beau c'est vrai mais c'était sans compter le stage de fin d'année, les examens, le début de la vie active, la joie de n'avoir rien à faire en rentrant chez soi le soir et puis le retard qui s'accumule, la thèse qui n'avance pas ... Et pourtant, je ne peux pas dire qu'on ne m'avait pas prévenue !

Aujourd'hui, malgré des hauts et des bas, des mois sans grande motivation, je suis fière de pouvoir vous présenter mon travail. De nombreuses personnes ont contribué, directement ou indirectement, à l'aboutissement de cette thèse. C'est donc aussi un peu la leur... Merci beaucoup à elles !

Au Professeur Rémi Varin,

Merci pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse. Je vous remercie également du temps que vous avez consacré à évaluer mon travail.

A Monsieur Thomas Mourez,

Tu as su m'encadrer dans ce long travail et tu as pris le temps de me conseiller et de m'encourager. Pour tout cela, je te remercie sincèrement.

A Monsieur et Madame Mabilais,

Je suis très heureuse de vous compter au sein de mon jury de thèse. Vous m'avez beaucoup apporté au cours de mon stage de fin d'année et j'ai apprécié travailler au sein de votre équipe. Vos conseils et votre aide m'ont été plus que bénéfiques, merci pour tout.

A Madame Elodie Alessandri-Gradt,

Je ne te remercierai jamais assez pour ta patience, ta présence, ta disponibilité et la confiance que tu m'as accordée dès le début. Tu m'as motivée pendant des mois et j'ai énormément apprécié travailler avec toi. Tes connaissances et ton expérience m'ont beaucoup apporté, je te souhaite bonne continuation dans tout ce que tu entreprendras par la suite.

A ma famille,

A mes parents, je n'ai pas besoin de vous le dire, vous savez très bien que sans vous, tout cela n'aurait pas été possible. L'amour, la rigueur, les valeurs que vous m'avez enseignés depuis que je suis petite, m'ont permis de devenir ce que je suis aujourd'hui. Par cette thèse, je vous témoigne tout l'amour que j'ai pour vous.

A ma soeur unique, n'oublies jamais que tu es et resteras toujours une priorité dans ma vie. Je t'aime très fort.

A mon âme soeur, mon anagramme, je te remercie d'avance pour les belles années qui nous attendent ... Tu es gravé dans mon coeur.

A mes grands parents, que je porterai dans mon coeur à jamais.

A mes amis,

Juliette, Anne, Elise, Stéphane, Antoine ... Pour ceux qui ont cotoyés les bancs du lycée ou de la fac avec moi, mais aussi pour les autres : merci pour tous les souvenirs que vous me laissez depuis parfois plusieurs années.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoît VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>sumombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>sumombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>sumombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZ	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
-----------------------------	-----	-------------------

Mr Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale
---------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)

Physiologie (ADEN)

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (phar)

Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (phar)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (phar)

Chirurgie Expérimentale

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mme Isabelle **TOURNIER** (phar)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	6
LISTE DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES ANNEXES.....	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
Introduction.....	13
PARTIE I : L'infection par le Virus de l'immunodéficience Humaine.....	14
I. Historique de la maladie.....	15
II. Généralités sur le virus du VIH.....	15
II.A. Classification et données épidémiologiques.....	15
II.B. Structure du VIH.....	18
II.B.1. L'enveloppe externe.....	19
II.B.2. La capside.....	19
II.B.3. Le génome viral.....	19
II.C. Cycle de réplication du VIH.....	21
II.C.1. Attachement du virus sur la cellule hôte.....	21
II.C.2. Internalisation.....	22
II.C.3. Transcription rétrovirale.....	22
II.C.4. Intégration du génome viral dans le noyau cellulaire.....	23
II.C.5. Transcription et synthèse des protéines virales.....	23
II.C.6. Formation des particules virales.....	23
II.C.7. Libération des virions.....	23
III. Modes de transmission du VIH.....	25
III.A. Transmission sexuelle.....	25
III.B. Transmission sanguine.....	26
III.C. Transmission de la mère à l'enfant.....	28
IV. Physiopathologie de l'infection par le VIH.....	29
IV.A. Phase aigüe ou primo-infection.....	29
IV.B. Phase asymptomatique.....	29
IV.C. Phase symptomatique.....	29
V. Outils biologiques de diagnostic et suivi de l'infection par le VIH.....	30
V.A. Méthodes de détection indirecte.....	31

V.A.1. Tests de dépistage sérologique.....	31
V.A.2. Tests de confirmation sérologique.....	31
V.A.3. TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique.....	31
V.B. Méthodes de détection directe.....	32
V.B.1. Détection de l'antigène p24.....	32
V.B.2. Détection de l'ADN et de l'ARN viral.....	32
V.B.3. Quantification virale.....	33
V.B.4. Isolement du virus en culture cellulaire.....	33
V.C. Tests de résistance aux antirétroviraux.....	34
V.D. Tests de tropisme.....	34
PARTIE II : La thérapeutique antirétrovirale.....	35
I. Les antirétroviraux actuellement commercialisés.....	36
I.A. Généralités sur les antirétroviraux.....	36
I.B. Les inhibiteurs d'entrée.....	38
I.B.1. Inhibiteur de fusion : Fuzeon® Enfuvirtide.....	38
I.B.2. Inhibiteur du corécepteur CCR5 : Celsentri® Maraviroc.....	39
I.C. Les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI).....	39
I.C.1. Analogues nucléosidiques de la thymidine.....	40
I.C.2. Analogues nucléosidiques de l'adénosine.....	41
I.C.3. Analogues nucléosidiques de la cytidine.....	43
I.C.4. Analogue nucléotidique de l'adénosine monophosphate.....	44
I.D. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).....	45
I.E. Les inhibiteurs d'intégrase (II).....	47
I.F. Les inhibiteurs de protéase (IP).....	48
I.G. Les combinaisons antirétrovirales fixes.....	51
I.G.1. Association de deux molécules antirétrovirales.....	51
I.G.2. Association de trois molécules antirétrovirales.....	52
I.H. Les antirétroviraux génériques.....	54
II. Les antirétroviraux en cours de développement.....	55
II.A. Les classes déjà connues.....	55
II.A.1. Inhibiteur de fusion.....	55
II.A.2. Inhibiteur du corécepteur CCR5.....	55
II.A.3. INTI.....	55

II.A.4.INNTI.....	56
II.B.Les nouvelles classes.....	56
II.B.1.Inhibiteur d'attachement.....	56
II.B.2.Inhibiteur des corécepteurs CXCR4.....	56
II.B.3.Formulations longue durée.....	56
III.La stratégie thérapeutique.....	57
III.A.Objectifs du traitement antirétroviral.....	57
III.B.Initiation d'un premier traitement antirétroviral.....	58
III.C.Choix du premier traitement antirétroviral.....	60
III.C.1.Choix des INTI.....	60
III.C.2.Choix du troisième agent.....	61
III.C.2.i.L'INNTI.....	61
III.C.2.ii.L'IP.....	61
III.C.2.iii.L'inhibiteur d'intégrase.....	61
III.D.Suivi du patient infecté par le VIH.....	62
III.E.Prise en charge des situations d'échec virologique.....	62
III.F.Le traitement antirétroviral comme outil de prévention.....	63
III.F.1.Le traitement antirétroviral utilisé pour réduire le risque de transmission.....	63
III.F.2.Le traitement antirétroviral utilisé en prophylaxie en cas d'AEV.....	64
PARTIE III : Prise en charge à l'officine des patients infectés par le VIH.....	66
I.Les effets indésirables majeurs connus du pharmacien.....	67
I.A.Anomalies de la répartition des graisses ou syndrome de lipodystrophie.....	68
I.A.1.Présentation clinique et diagnostic.....	68
I.A.2.Physiopathologie.....	69
I.A.3.Prise en charge.....	70
I.A.3.i.Prise en charge d'une lipoatrophie.....	70
I.A.3.ii.Prise en charge d'une lipohypertrophie.....	72
I.B.Troubles métaboliques et risque cardiovasculaire.....	72
I.B.1.Anomalies du métabolisme lipidique.....	72
I.B.1.i.Présentation clinique et diagnostic.....	72
I.B.1.ii.Physiopathologie.....	73
I.B.1.iii.Prise en charge.....	73
I.B.2.Anomalie du métabolisme glucidique et syndrome métabolique.....	74

I.B.2.i.Présentation clinique et diagnostic.....	74
I.B.2.ii.Physiopathologie.....	75
I.B.2.iii.Prise en charge.....	76
I.B.3.Risque cardiovasculaire.....	77
I.B.3.i.Epidémiologie et facteurs de risque.....	77
I.B.3.ii.Prise en charge et prévention.....	77
I.C.Atteintes hépatiques.....	78
I.C.1.Physiopathologie.....	78
I.C.2.Prise en charge.....	79
I.D.Atteintes osseuses.....	79
I.D.1.Ostéoporose.....	79
I.D.2.Ostéonécrose.....	80
I.E.Complications neurologiques.....	81
I.E.1.Physiopathologie.....	81
I.E.2.Dépistage.....	83
I.E.3.Prise en charge.....	84
II.Le rôle du pharmacien dans la surveillance des interactions médicamenteuses.....	85
II.A.Interactions médicamenteuses entre antirétroviraux.....	85
II.A.1.Interactions médicamenteuses des INTI.....	85
II.A.2.Interactions médicamenteuses des INNTI.....	86
II.A.3.Interactions médicamenteuses des IP.....	86
II.B.Interactions médicamenteuses des antirétroviraux avec d'autres classes médicamenteuses.....	87
II.B.1.Interactions médicamenteuses avec les INTI.....	87
II.B.2.Interactions médicamenteuses avec les INNTI.....	88
II.B.3.Interactions médicamenteuses avec les IP.....	88
III.La vie quotidienne des patients traités et conseils associés à l'officine.....	89
III.A.Prise en charge par le pharmacien des maux du quotidien.....	89
III.A.1.Manifestations digestives.....	89
III.A.1.i.Les nausées et vomissements.....	89
III.A.1.ii.Les diarrhées.....	90
III.A.1.iii.Les reflux gastro-oesophagiens (RGO) et les gastralgies.....	91
III.A.1.iv.Les ballonnements et les flatulences.....	92
III.A.2.Manifestations respiratoires.....	92

III.A.3.Manifestations cutanéomuqueuses.....	93
III.A.4.Manifestations générales et neuropsychologiques.....	95
III.A.4.i.La fatigue.....	95
III.A.4.ii.Les troubles du système nerveux central.....	95
III.B.Accompagnement du patient pour une bonne adhésion au traitement.....	96
III.B.1.Généralités sur l'observance.....	96
III.B.2.Assurer le maintien de l'observance à l'officine.....	97
III.C.Conseils aux voyageurs.....	97
Conclusion.....	99
BIBLIOGRAPHIE.....	100
WEBOGRAPHIE.....	106

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Répartition du nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde en 2012.....	16
<u>Figure 2</u> : Représentation schématique de la structure du virus du VIH.....	18
<u>Figure 3</u> : Organisation génomique de l'ADN proviral du VIH.....	20
<u>Figure 4</u> : Tropisme du VIH en fonction de la nature du corécepteur utilisé.....	22
<u>Figure 5</u> : Cycle de réplication du VIH.....	24
<u>Figure 6</u> : Trousse de prévention type Stéribox®	27
<u>Figure 7</u> : Evolution des marqueurs biologiques et délais d'apparition en fonction des différentes techniques.....	30
<u>Figure 8</u> : Algorithme de dépistage du VIH.....	33
<u>Figure 9</u> : Cible d'action des antirétroviraux dans le cycle de réplication du VIH.....	37
<u>Figure 10</u> : Molécule de zidovudine	41
<u>Figure 11</u> : Molécule de stavudine.....	41
<u>Figure 12</u> : Molécule de didanosine.....	42
<u>Figure 13</u> : Molécule d'abacavir.....	42
<u>Figure 14</u> : Molécule d'emtricitabine.....	44
<u>Figure 15</u> : Molécule de lamivudine.....	44

<u>Figure 16</u> : Molécule de ténofovir.....	44
<u>Figure 17</u> : Lipoatrophie au niveau des bras.....	68
<u>Figure 18</u> : Lipoatrophie au niveau des jambes et des fesses.....	68
<u>Figure 19</u> : Lipoatrophie au niveau du visage.....	68
<u>Figure 20</u> : Lipohypertrophie au niveau des seins et du ventre.....	69
<u>Figure 21</u> : Lipohypertrophie au niveau du cou (bosse de bison).....	69
<u>Figure 22</u> : Exemple de questionnaires de plaintes cognitives.....	83

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Les critères diagnostiques du syndrome métabolique.....	75
<u>Tableau 2</u> : Pénétration des ARV dans le SNC quantifiée par le score de Charter.....	81
<u>Tableau 3</u> : Recommandations concernant les co-administrations entre INNTI.....	86

LISTE DES ANNEXES

<u>Annexe 1</u> : Classification du VIH selon l'OMS et le CDC.....	107
<u>Annexe 2</u> : Posologies adultes – comprimés, gélules.....	108
<u>Annexe 3</u> : Posologies adultes – solutions buvables, solutions injectables, granulés.....	110
<u>Annexe 4</u> : Posologies pédiatriques – comprimés, gélules.....	111
<u>Annexe 5</u> : Posologies pédiatriques – solutions buvables, solutions injectables, granulés.....	113
<u>Annexe 6</u> : Bilan initial pré-thérapeutique d'un adulte infecté par le VIH.....	115
<u>Annexe 7</u> : Bilan intermédiaire de surveillance chez les patients sous traitement ARV.....	116
<u>Annexe 8</u> : Bilan annuel de synthèse chez les patients sous traitement ARV.....	117
<u>Annexe 9</u> : Fiche de prise en charge d'un AEV au CHU de Rouen.....	118

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AEV : Accident d'exposition au risque viral

AG : Acide gras

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARN : Acide ribonucléique

ARS : Agence régionale de santé

ARV : Antirétroviraux

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire

CDC : Center for disease control

CHU : Centre hospitalier universitaire

CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie

CV : Charge virale

DCI : Dénomination commune internationale

DMO : Densité minérale osseuse

DO : Déclaration obligatoire

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

Gamma-GT : Gamma glutamyl transpeptidase

HAS : Haute autorité de santé

HDL : Hight density lipoprotein

HIV : Human immunodeficiency virus

HTA : Hypertension artérielle

II : Inhibiteurs d'intégrase

IMC : Indice de masse corporelle

INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

INTI : Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse

INVS : Institut national de veille sanitaire

IP : Inhibiteurs de protéase

IRIS : Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

IST : Infection sexuellement transmissible

IV : Intra-veineux

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LDL : Low density lipoprotein

LTR : Long terminal repeat

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PCR : Polymerase chain reaction

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RGO : Reflux gastro-oesophagien

SIDA : Syndrome d'immuno-déficience acquise

SNC : Système nerveux central

TAF : Ténofovir alfénamide

TDF : Ténofovir disoproxil

TG : Triglycéride

TPE : Traitement post-exposition

TROD : Test rapide d'orientation diagnostique

UD : Usager de drogue

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC: Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VLDL : Very low density lipoprotein

Introduction :

Le 30 octobre 1997, une circulaire ministérielle est diffusée en France, annonçant possible la dispensation des antirétroviraux en officine de ville. L'objectif principal de cette mesure était d'améliorer la qualité de vie des patients infectés par le VIH, en facilitant l'accès aux traitements et en leur laissant libre choix entre l'hôpital et la ville. C'était aussi, à l'époque, un moyen de déstigmatiser la maladie. Les pharmaciens d'officine entraient alors dans le parcours de soins des personnes infectées par le VIH et devenaient de véritables acteurs de santé publique. Cependant, au début, la prise en charge restait encore très hospitalière car les premières dispensations nécessitaient des compétences spécifiques, auxquelles le pharmacien d'officine n'était pas habitué. En effet, les traitements étant jusqu'à présent dispensés uniquement à l'hôpital, leurs modalités de dispensation n'étaient pas toujours bien connues par le pharmacien et des formations adaptées ont été mises en place pour lui permettre d'acquérir les bases fondamentales dont il a besoin (De la Tribonnière, 2001). Aujourd'hui, les évolutions perpétuelles des traitements antirétroviraux nécessitent un investissement constant du pharmacien.

Dans la première partie de mon travail, afin de bien comprendre l'infection par le VIH, nous commencerons par rappeler les caractéristiques générales propres au virus (structure, cycle de réplication, modes de transmission, physiopathologie) ainsi que les différentes techniques biologiques de diagnostic et de suivi de la maladie.

Dans un deuxième temps, nous détaillerons l'ensemble des classes antirétrovirales disponibles à ce jour en France, ainsi que les molécules d'avenir. Nous évoquerons également les critères de choix, de mise en place et les éléments indispensables pour bénéficier d'un traitement efficace.

Enfin, dans une dernière partie, après avoir évoqué les contraintes parfois lourdes des traitements ARV (effets indésirables et interactions médicamenteuses) et leur retentissement sur la qualité de vie des patients, nous développerons avec précision le(s) rôle(s) qui en découle(nt) pour le pharmacien d'officine.

PARTIE I :
L'infection par le
Virus de l'Immunodéficience Humaine

On sait aujourd'hui que le Virus de l'Immunodéficience Humaine est l'agent responsable du Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise et qu'il se distingue par ses particularités structurales et fonctionnelles. Afin d'obtenir une prise en charge optimale de la maladie, la complexité et la spécificité du virus se doivent d'être bien connues.

I. Historique de la maladie

En Juin 1981, aux Etats-Unis, le CDC d'Atlanta (Center for Disease Control) rapporte les premiers cas d'immunodépression sévère chez de jeunes patients homosexuels, au cours de pneumopathies à *Pneumocystis carinii* (Gottlieb, 1981). Durant l'année 1982, des cas similaires sont décrits en France, mobilisant les chercheurs et médecins français. La maladie progresse et s'observe peu à peu chez des hétérosexuels, des transfusés ainsi que des usagers de drogues. Ce nouveau syndrome d'origine infectieuse est alors appelé Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise (SIDA).

C'est en 1983 qu'une équipe de l'Institut Pasteur de Paris publie la première description du virus responsable du SIDA. Initialement baptisé LAV, pour Lymphadenopathy Associated Virus, c'est en 1986 qu'une commission de nomenclature internationale le nomme définitivement : Human Immunodeficiency Virus (HIV) ou en français Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (Barré-Sinoussi, 1983).

II. Généralités sur le virus du VIH

II.A. Classification et données épidémiologiques

Le VIH appartient à la famille des *retroviridae*. Selon la classification de l'ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses), on distingue au sein de cette famille :

- la sous-famille des *orthoretrovirinae*, subdivisée en six genres (*alpharetrovirus*, *betaretrovirus*, *gammaretrovirus*, *deltaretrovirus*, *lentivirus* et *epsilon-retrovirus*). Ce sont les plus répandus et ils sont souvent associés à des tumeurs et à des leucémies. Le VIH est un *lentivirus*.
- la sous-famille des *spumaretrovirinae*, dont le genre *spumavirus* est retrouvé chez de nombreux mammifères mais n'est associé à aucune pathologie connue chez l'homme ou l'animal.

Deux types de VIH ont été identifiés à ce jour : les VIH-1, répandus sur l'ensemble des continents, et les VIH-2, présents surtout en Afrique de l'Ouest. L'une des caractéristiques majeures de ces virus est leur variabilité génétique (Clavel, 1986).

Une classification des VIH-1 en quatre groupes distincts appelés M, N, O et P a été établie.

➤ Le groupe M (*Major*) est responsable de la pandémie actuelle et regroupe neuf sous-types (A à D, F à H, J et K). Le sous-type C est largement prédominant au niveau mondial et constitue environ 50% des cas d'infections. En 2012, 35,3 millions de personnes vivant avec le VIH ont été recensées dans le monde, dont 2,3 millions de nouveaux cas et 1,6 millions de décès (Onusida, 2013). En France, c'est le sous-type B qui prédomine, mais la circulation d'autres sous-types et de virus recombinants est de plus en plus importante (on compte aujourd'hui environ 35% de virus non B en France). La fréquence des infections par ces virus recombinants ne fait qu'augmenter au fil des ans avec l'extension de l'épidémie dans le monde.



Figure 1 : Répartition du nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde en 2012 (D'après Onusida, 2013)

- Le groupe O (*Outlier*), qui fut initialement identifié au Cameroun et au Gabon, est beaucoup plus rare (environ 1% des infections à VIH au Cameroun). Principalement retrouvé en Afrique de l'Ouest, on dénombre cependant quelques cas d'importation en France. Il existe une forte variabilité génétique au sein de ce groupe.
- Le groupe N (*Non-M, Non-O*) représente une trentaine de cas dans le monde depuis sa découverte au Cameroun en 1998.
- Le groupe P, récemment identifié par le laboratoire de virologie du CHU de Rouen chez une patiente camerounaise de 62 ans vivant en France, ne compte à ce jour que deux souches décrites dans le monde (Plantier, 2009).

Sept sous-types de VIH-2 ont été répertoriés (de A à G); A et B représentant les sous-types majoritaires. Contrairement aux VIH-1 qui sont maintenant retrouvés à l'échelle mondiale, la prévalence des VIH-2 s'est soit stabilisée ou a diminué dans la population humaine depuis 10 ans (Peeters, 2008).

Par la suite, nous nous intéresserons à la prise en charge des infections par les VIH-1, majoritaires en France.

II.B. Structure du VIH

Les cellules cibles du VIH sont essentiellement celles portant à leur surface la molécule CD4, qui est le récepteur principal du virus. Il s'agit des lymphocytes T CD4⁺ (dont la destruction progressive conduit à une immunodépression majeure) et des monocytes-macrophages. De part leur fonction, ces cellules jouent un rôle important dans la dissémination du virus dans l'organisme.

Les retrovirus apparaissent en microscopie électronique comme des particules sphériques de 80 à 120 nanomètres de diamètre (figure 2).

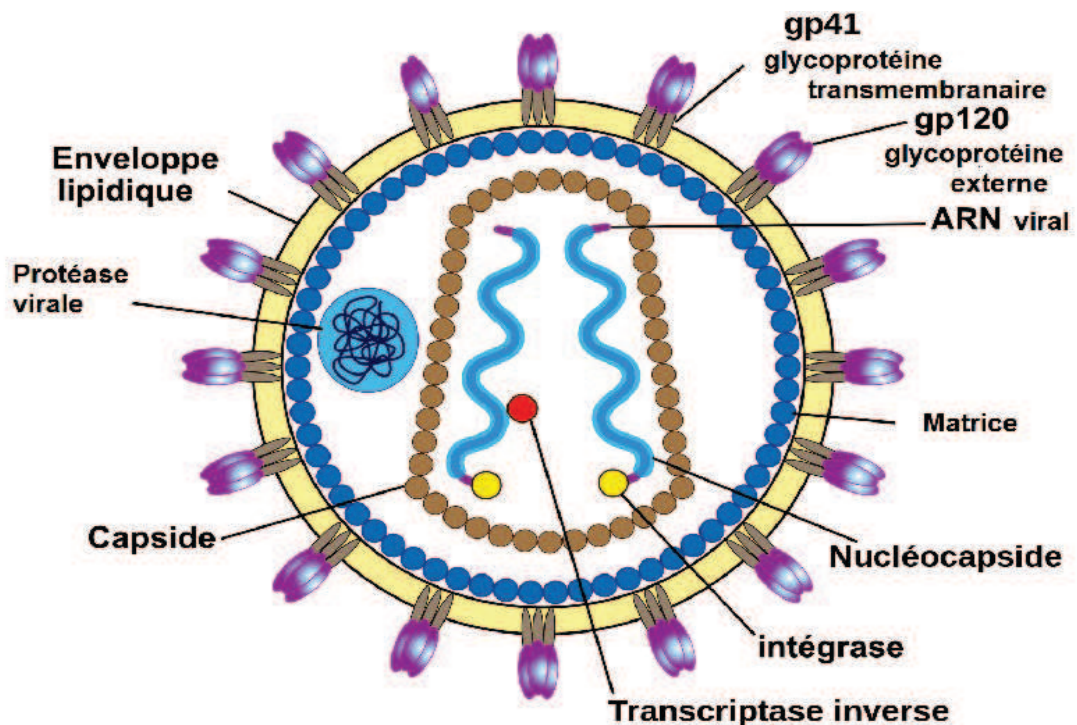


Figure 2 : Représentation schématique de la structure du virus du VIH

II.B.1. L'enveloppe externe

L'enveloppe virale est composée d'une bicouche lipidique qui provient de la membrane plasmique de la cellule hôte, dans laquelle sont ancrées deux glycoprotéines :

- la gp120 externe, qui se fixe spécifiquement sur les protéines CD4 des lymphocytes et des macrophages par l'intermédiaire de corécepteurs, indispensables à la fusion des deux membranes. La gp120 comporte cinq régions variables (V1 à V5), la boucle V3 se situant face à la cellule hôte.

- la gp41 transmembranaire, qui achève la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane phospholipidique de la cellule hôte.

La face interne de l'enveloppe est tapissée d'une matrice constituée de la protéine p17, qui réalise l'interaction entre l'enveloppe externe et la capside. La protéase virale, qui participe à la maturation des virions immatures, est située entre cette matrice et la capside.

II.B.2. La capside

La capside est constituée de protéines structurales internes dont la protéine p24. Elle protège la nucléocapside, le génome viral et les enzymes nécessaires à la réplication du virus. La nucléocapside est composée de la nucléoprotéine p15, clivée au cours de la maturation en p7 et p9 actives. Elle assure la stabilisation de l'ARN viral et participe à l'initiation de la synthèse de l'ADN.

II.B.3. Le génome viral

Dans les cellules eucaryotes, l'information génétique se trouve initialement codée sous forme d'ADN puis celui-ci est transcrit en ARN messager à partir duquel la cellule produit des protéines. Le génome des retrovirus, lui, est constitué de deux copies d'ARN simple brin de polarité inverse, "rétrotranscrit" en un ADN bicaténaire grâce à une enzyme contenue dans le virion et caractéristique de cette famille : la transcriptase inverse ou reverse transcriptase. Chaque molécule d'ARN compte environ 9 000 nucléotides ou paires de bases (Fleury, 2009).

Le génome viral est composé de trois gènes fondamentaux et six gènes régulateurs ou accessoires (figure 3). Une même séquence de taille variable appelée LTR (Long Terminal Repeat) est présente à chaque extrémité du génome et permet son intégration sous forme de provirus dans le génome de la cellule hôte (Barré-Sinoussi, 2007).

Les trois gènes structuraux des retrovirus sont présents à la fois dans les cellules infectées et dans les particules virales matures.

- Le gène *gag* code pour les protéines structurales : de la matrice (p17), de la capside (p24) et de la nucléocapside (p15).
- Le gène *pol* détermine la synthèse des enzymes virales : la protéase, l'intégrase et la transcriptase inverse.
- Le gène *env* permet la synthèse des glycoprotéines gp120 et gp41.

Les six gènes supplémentaires régulateurs sont *vif*, *vpr*, *vpu*, *nef*, *tat* et *rev*. Les gènes *tat* et *rev* codent pour des protéines virales régulatrices qui sont essentielles à la réplication virale.

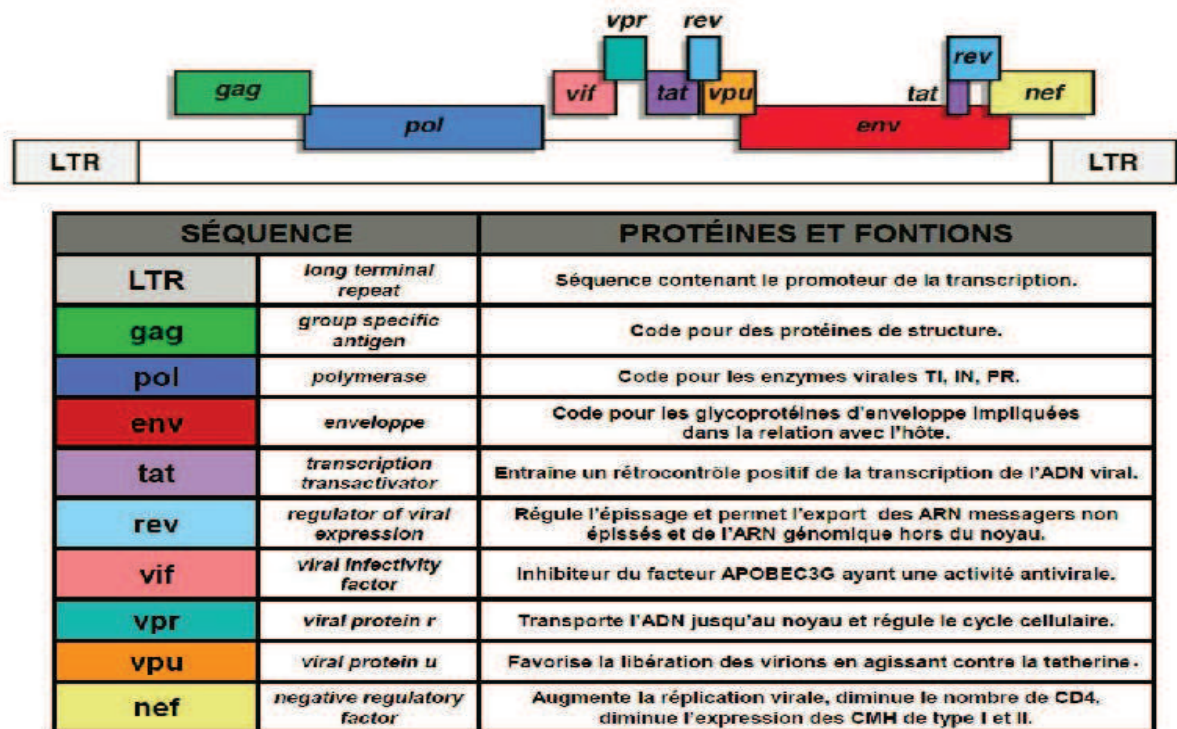


Figure 3 : Organisation génomique de l'ADN proviral du VIH
(D'après Immunobiology, Garland Science, 2005)

II.C. Cycle de réplication du VIH

La réplication constante du virus se traduit par un renouvellement rapide et permanent de nouveaux virions circulants (environ 10^9 virions par jour). Les différentes étapes, qui vont de la reconnaissance de la cellule cible du VIH à la production de particules virales infectieuses, correspondent au cycle de réplication virale (Katlama, 2008). Les principales étapes du cycle réplcatif du VIH sont communes à tous les retrovirus et chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale (figure 5).

II.C.1. Attachement du virus sur la cellule hôte

L'entrée du virus dans la cellule cible s'effectue grâce à une reconnaissance spécifique et forte entre la glycoprotéine externe du VIH, la gp120, et son récepteur de haute affinité, la molécule CD4. Leur interaction induit un changement conformationnel de la sous-unité gp120 qui permet la reconnaissance d'une région particulière de cette protéine (le domaine V3) par d'autres protéines de surface cellulaires appelées corécepteurs.

Deux corécepteurs sont majoritairement utilisés par le VIH. Il s'agit des molécules CCR5 et CXCR4 dont la fonction habituelle est de reconnaître des substances solubles sécrétées par les cellules et connues sous le nom de chimiokines (substances chimio-attractantes). Selon le corécepteur qu'ils utilisent pour pénétrer dans une cellule cible, les virus sont soit à tropisme macrophagique ou de type R5 (utilisation de CCR5), soit à tropisme lymphocytaire ou de type X4 (utilisation de CXCR4), soit à tropisme dual/mixte ou de type R5X4 (utilisation de CCR5 et CXCR4) (figure 4). L'affinité de la gp120 des virus R5 pour le corécepteur CCR5 est plus grande que celle des virus X4 pour le corécepteur CXCR4. Selon des études de cohorte espagnoles et françaises, les virus R5 seraient prédominants chez au moins 80% des patients en primo-infection. Un changement de tropisme réversible a lieu chez environ 40 à 50% des patients à un stade avancé de l'infection. Ce phénomène serait lié à l'évolution de l'immunodépression (Tardy, 2011).

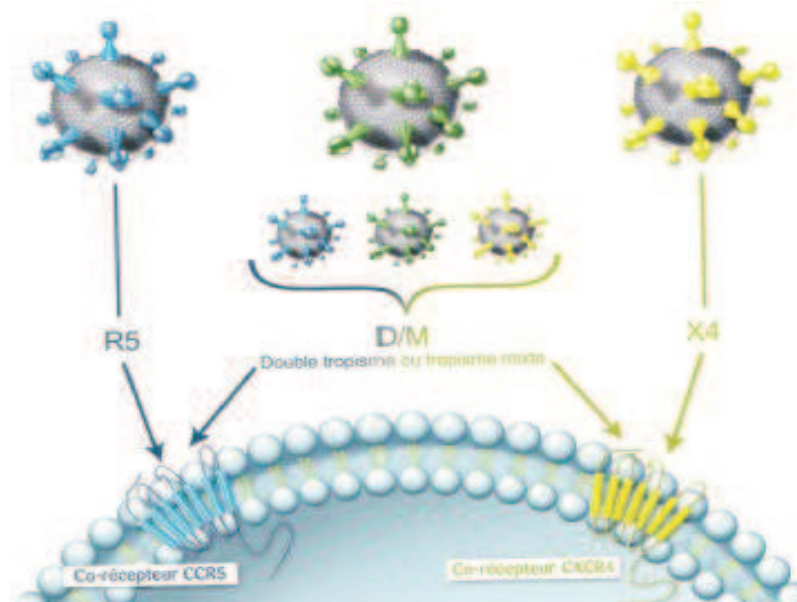


Figure 4 : Tropisme du VIH en fonction de la nature du corécepteur utilisé (D'après Tardy, 2011)

II.C.2. Internalisation

La liaison de la gp120 virale et du corécepteur engendre la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule grâce à l'une des extrémités de la gp41 qui s'introduit dans la membrane cellulaire. Cette liaison engendre l'entrée du virus dans la cellule hôte.

II.C.3. Transcription rétrovirale

Une fois internalisé, la capside du VIH est détruite et l'ARN du génome est alors transcrit en ADN complémentaire par la transcriptase inverse virale. C'est au cours de cette étape que sont formées les deux régions LTR à chaque extrémité du génome viral. En effectuant cette opération, la transcriptase inverse commet de nombreuses erreurs, qui se traduisent par l'apparition de mutations, à l'origine de la variabilité génétique du virus. Le taux d'erreur est de l'ordre de 10^{-5} par nucléotide et par cycle de réplication. C'est ainsi que sont générés des variants capables d'échapper aux traitements.

II.C.4. Intégration du génome viral dans le noyau cellulaire

C'est au niveau des régions LTR que l'ADN viral s'intègre dans le génome de la cellule infectée grâce à l'intégrase virale : il est alors appelé ADN proviral. Le virus peut entrer en période de latence, pendant laquelle l'information génétique sera archivée dans les cellules cibles, constituant un réservoir viral. C'est ce qui fait de l'infection par le VIH, une infection persistante.

II.C.5. Transcription et synthèse des protéines virales

Cette étape conduit à l'expression de nouvelles particules virales. Le provirus est transcrit en ARN génomique par l'ARN polymérase de l'hôte. Cet ARN messager viral migre alors du noyau vers le cytoplasme et est épissé en différents ARN messagers codant pour les protéines constitutives du virus et les protéines de régulation.

II.C.6. Formation des particules virales

Les polyprotéines formées sont ensuite clivées en protéines virales matures grâce à la protéase virale. L'action de cette enzyme est indispensable à la production de virions infectieux. Il y a alors assemblage des protéines de structure (matrice, capside et nucléocapside) puis encapsidation de l'ARN.

II.C.7. Libération des virions

Les nouvelles particules virales vont bourgeonner à la surface de la cellule, emportant avec elles un fragment de la membrane cellulaire, formant l'enveloppe externe du virus, ce qui les rend fragiles. Elles sont libérées dans le milieu extracellulaire, prêtes à infecter une nouvelle cellule. Au cours de ce processus, il peut aussi y avoir production d'un grand nombre de virus incomplets donc non infectants.

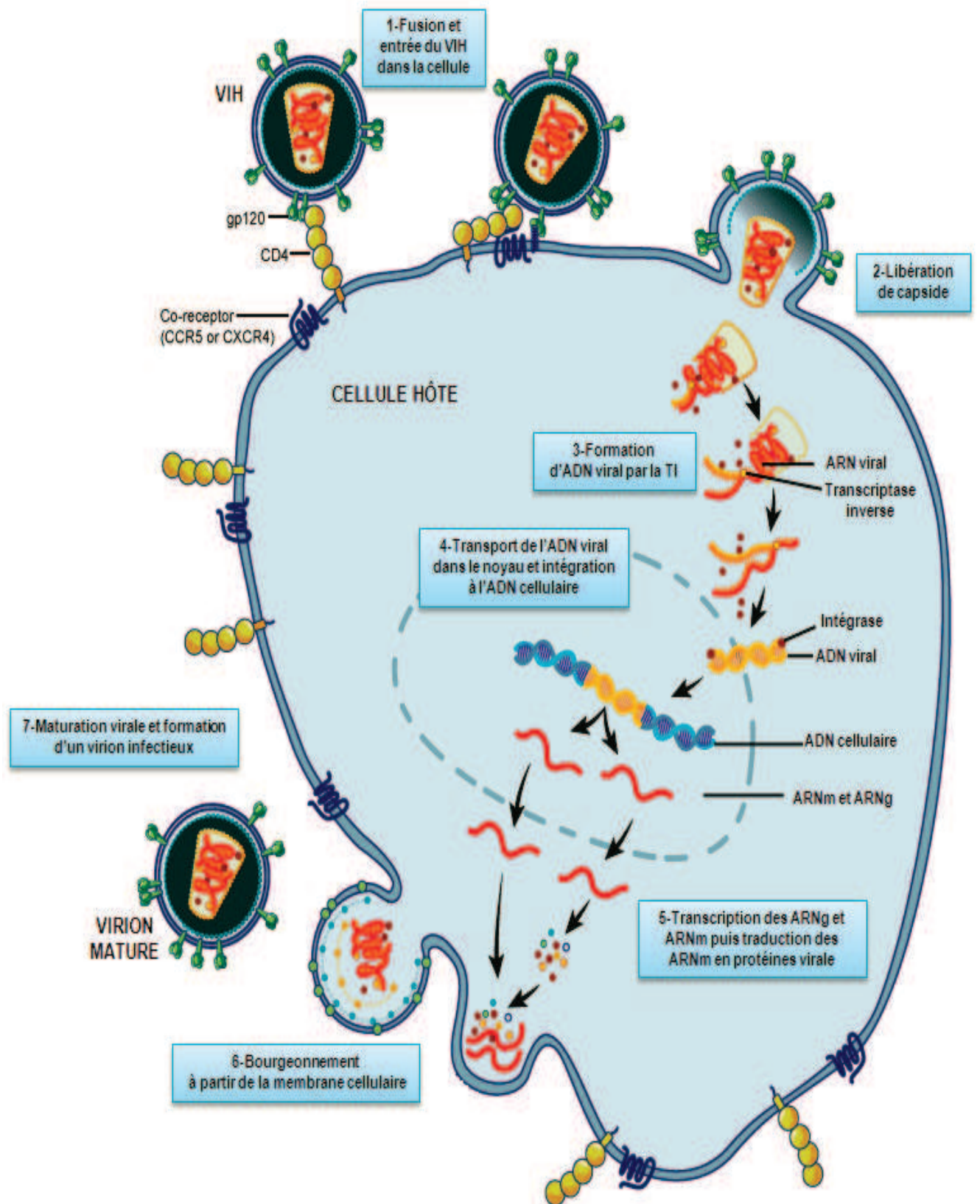


Figure 5 : Cycle de réplication du VIH
 (D'après National Institute of Allergy and Infectious Diseases
<http://www.niaid.nih.gov> Consulté le 15/02/2014)

III. Modes de transmission du VIH

Chez les sujets infectés, le virus est présent dans le sang, les sécrétions génitales, le lait et d'autres liquides tels que le liquide céphalo-rachidien, le liquide broncho-alvéolaire, le liquide amniotique ou le liquide pleural. Le virus peut aussi être retrouvé dans la salive, les larmes, les urines mais en trop faible quantité pour être source de contamination (Lot, 2008).

Les différents modes de transmission du VIH sont aujourd'hui parfaitement connus : par voie sexuelle, par voie sanguine et par transmission de la mère à l'enfant.

III.A. Transmission sexuelle

Le VIH est une infection sexuellement transmissible et c'est le mode de transmission du VIH le plus fréquent dans le monde. La contamination se fait lors de rapports sexuels non protégés, par l'intermédiaire des muqueuses buccales, génitales ou rectales, lorsqu'elles sont en contact avec des sécrétions génitales ou du sang contaminés.

Selon une étude américaine récente, la probabilité moyenne d'être contaminé par le VIH au cours d'un rapport sexuel s'élève à 1 acte sur 900. Le risque de transmettre le virus varie selon le type de rapport sexuel, la charge virale au stade de l'infection (risque 20 fois plus élevé lors de la primo-infection) et la présence ou non de co-infections (Hughes, 2012).

D'après les dernières données de l'INVS, 58% des personnes ayant découvert leur séropositivité en 2012 ont été contaminés par rapports hétérosexuels et 42% par rapports sexuels entre hommes. Le nombre de découvertes au sein de la population homosexuelle a régulièrement augmenté après 2004 avec une stabilisation toutefois depuis quelques années (INVS, 2014).

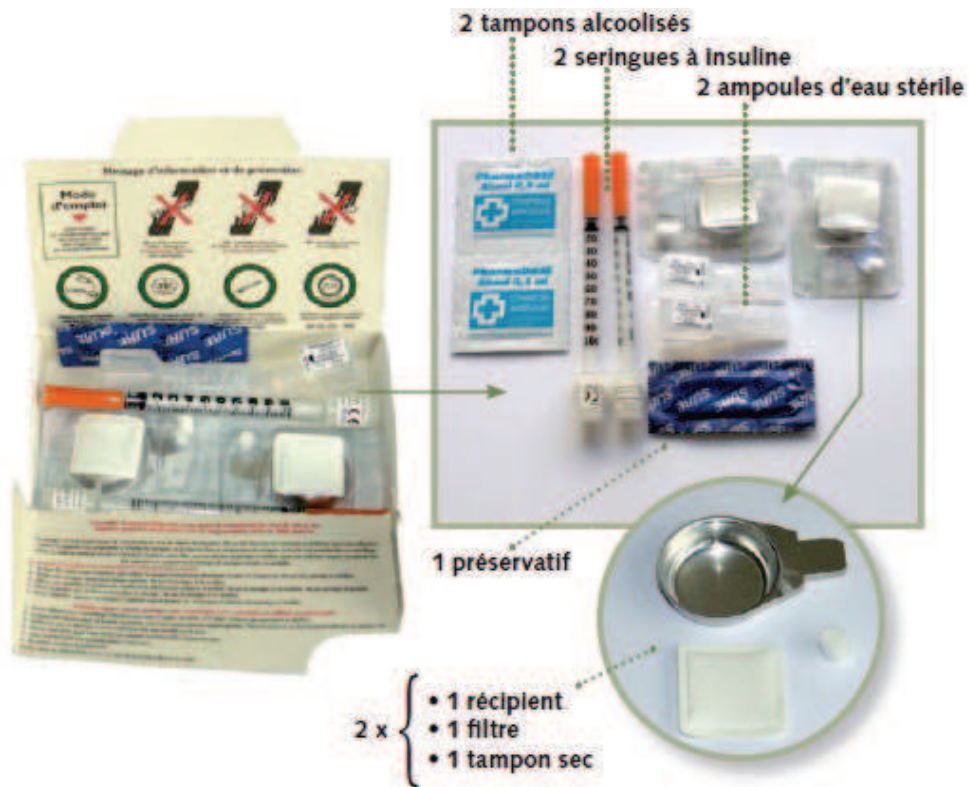
III.B. Transmission sanguine

La transmission par voie sanguine peut se faire selon trois modalités :

- Chez les usagers de drogues par voie intraveineuse (UD)

Selon l'INVS 2013, la transmission par usage de drogues injectables en 2012 représentait environ 1% des découvertes de séropositivité. La deuxième édition de l'enquête COQUELICOT, ayant pour objectifs de décrire les profils et pratiques des usagers de drogues, d'estimer la séroprévalence du VIH et du virus de l'hépatite C, et d'évaluer la politique de réduction des risques a été mise en place en 2010-2011. Les conditions pour pouvoir participer à l'enquête étaient d'avoir injecté ou sniffé au moins une fois dans sa vie, être majeur et francophone. Un prélèvement biologique a alors été réalisé auprès des personnes ayant répondu au questionnaire. Au final, 1568 personnes ont participé à l'enquête. Les résultats indiquaient que l'injection a été pratiquée par 65% des UD au moins une fois dans leur vie et par 36% dans le dernier mois. Parmi les injecteurs actifs, les UD les plus jeunes (âgés de moins de 30 ans) étaient proportionnellement plus nombreux à déclarer injecter au moins une fois par jour (58%) contre 42% chez les UD âgés de plus de 30 ans. La séroprévalence du VIH était de 10% et variait en fonction de l'âge et de la ville mais restait stable par rapport à la première enquête de 2004.

Depuis le début des années 80, pour réduire le risque de transmission du VIH par injections, de nombreux pays ont adopté des mesures augmentant la mise à disposition de matériel stérile. Les trousses de prévention type Steribox® (figure 6), destinées aux usagers de drogues par voie intraveineuse, sont conditionnées en emballage stérile et ont le même contenu : deux seringues à insuline, deux tampons alcoolisés, deux récipients de chauffe et de dilution, deux filtres, deux tampons secs, deux ampoules d'eau stérile pour l'injection et un préservatif. Ces trousses sont disponibles en officines de ville pour 1€ (INPES, 2009).



**Figure 6 : Trousse de prévention type Stéribox®
(D'après INPES, 2009)**

- Chez les transfusés

Dans le cas de la transfusion de produits sanguins infectés, l'infectiosité est estimée à une valeur beaucoup plus élevée (autour de 95%) que pour les autres modes de transmission du fait de l'exposition à une plus forte charge virale que par les autres voies. En France, les donneurs sont sélectionnés et le dépistage systématique de l'infection par le VIH est en vigueur depuis le 1er août 1985, par détection des anticorps anti-VIH. Depuis le début des années 1990, le dépistage utilise aussi la détection combinée des antigènes et des anticorps, ce qui permet une sensibilité accrue au début de l'infection et permet d'identifier la très grande majorité des donneurs infectés. L'arrêté du 22 juin 2011 introduit de manière obligatoire et systématique la réalisation du dépistage génomique viral (ANSM, 2013).

Sur la période 2010-2012, l'INVS dénombrait 1,15 millions de nouveaux donneurs, dont 42 confirmés positifs au VIH. Le risque de transmission du virus est estimé actuellement à 1/2 750 000 dons.

- Suite à un accident d'exposition au risque viral (AEV)

Les AEV surviennent le plus souvent chez les professionnels de santé et les exposent à un risque de transmission du VIH. Leur prise en charge et l'accès au traitement post-exposition (TPE) restent à ce jour exclusivement hospitaliers.

La surveillance nationale des contaminations professionnelles chez les personnels de santé, coordonnée par l'INVS au travers des rapports RAISIN (Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales) et GERES (Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants aux agents infectieux), atteste d'un risque très faible de transmission virale après un AEV. Depuis 2005, il n'a pas été déclaré de séroconversion professionnelle pour le VIH chez un professionnel de santé, alors que 14 cas avaient été recensés depuis le début de l'épidémie. Le risque de transmission du virus lors d'une blessure par matériel souillé dans le cadre de soins a été estimé à 0,32 % en l'absence de traitement ARV chez la personne source.

Les facteurs qui augmentent ce risque sont la profondeur de la blessure, le calibre de l'aiguille et la présence de sang frais dans l'aiguille. A l'inverse, le port de gants et une CV indétectable chez le patient source diminuent le risque de transmission. Le risque de transmission du VIH d'un soignant à un patient est toujours possible (Morlat, 2013).

III.C. Transmission de la mère à l'enfant

Un tiers des cas de transmission *in utero* du VIH a lieu en fin de grossesse et deux tiers des cas de transmission se produisent au cours du travail et de l'accouchement. L'allaitement maternel accroît le risque de transmission ; d'autant plus s'il est prolongé.

En décembre 2012, plus de 900 000 femmes enceintes vivant avec le VIH dans le monde ont bénéficié d'un traitement ARV, afin d'obtenir une CV indétectable et de diminuer le risque de transmission du virus à leur enfant (Unicef, 2013).

IV. Physiopathologie de l'infection par le VIH

IV.A. Phase aigüe ou primo-infection

C'est la période qui suit la phase de contamination par le VIH. Lors de la primo-infection, la réplication virale est très élevée et le virus se dissémine rapidement dans les ganglions lymphatiques. Le risque de contagion est élevé.

Cette période dure de quelques jours à plusieurs semaines, elle peut être asymptomatique ou se manifester par un syndrome pseudo-grippal après 2 à 6 semaines (fièvre dans 90% des cas, céphalées, asthénie, dysphagie). La primo-infection n'est symptomatique que dans 30 à 70% des cas. Le système immunitaire contrôle partiellement la réplication rétrovirale et les anticorps anti-VIH sont détectables dans le sérum des personnes infectées en moyenne 3 à 6 semaines après la contamination.

IV.B. Phase asymptomatique

La phase asymptomatique est caractérisée par une latence clinique mais sans latence virologique. La réplication virale est variable en fonction des individus.

Lors de cette phase, on peut observer un syndrome de lymphadénopathie généralisée avec des adénopathies en général symétriques et situées le plus fréquemment au niveau des régions cervicales, axillaires, sous-maxillaires ou occipitales.

IV.C. Phase symptomatique

Lorsque le taux de CD4 est proche de $200/\text{mm}^3$, l'immunosuppression est sévère et les patients deviennent symptomatiques. C'est à ce moment qu'apparaît le stade SIDA, avec la survenue d'infections plus ou moins graves, appelées infections opportunistes.

Il est également fréquent d'observer l'apparition de cancers, notamment de cancers viro-induits.

Chaque stade de la maladie est détaillé dans l'annexe 1, selon la classification de l'OMS ou du CDC.

V. Outils biologiques de diagnostic et suivi de l'infection par le VIH

En France, en 2012, l'INVS dénombrait 5,2 millions de sérologies réalisées dont environ 11 000 ont été confirmées positives. Parmi elles, 6 à 7 000 correspondent au dépistage de nouvelles infections.

Le dépistage de l'infection à VIH a deux intérêts principaux :

- individuel : amélioration de la santé et de l'espérance de vie des malades
- collectif : impact sur la dynamique de l'épidémie, baisse du risque de transmission

La déclaration obligatoire (DO) du SIDA fut mise en place au début des années 1980, puis remaniée en 2003 lors de l'instauration de la DO de l'infection par le VIH. Les cliniciens doivent déclarer, en créant un code d'anonymat, toute personne ayant atteint le stade SIDA et les biologistes, toute personne dont la sérologie VIH est confirmée positive pour la première fois dans leur laboratoire. Les notifications sont adressées aux médecins des Agences Régionales de Santé (ARS) qui les transmettent ensuite à l'INVS. La DO permet de calculer l'incidence du VIH, de mieux connaître les caractéristiques et le profil des nouveaux cas d'infection par le VIH ou de SIDA diagnostiqués.

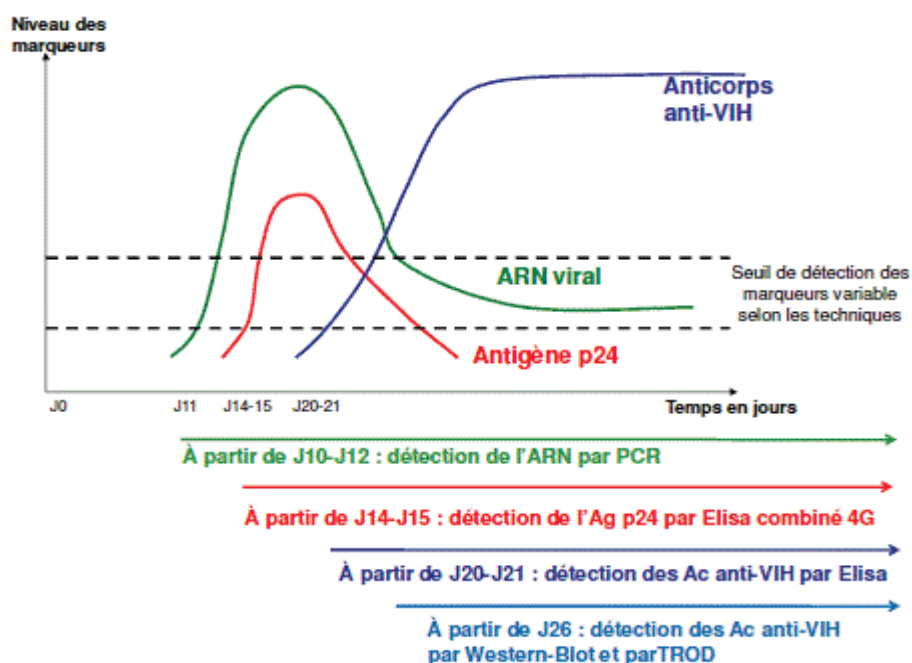


Figure 7 : Evolution des marqueurs biologiques et délais d'apparition en fonction des différentes techniques

V.A. Méthodes de détection indirecte

V.A.1. Tests de dépistage sérologique

Dans la majorité des cas, c'est l'approche diagnostique la plus pertinente et la plus accessible. La détection des anticorps anti-VIH repose sur la réalisation et la visualisation d'une réaction de complexation entre les anticorps sériques du sujet infecté et des antigènes viraux produits en laboratoire. La méthode de référence actuelle est la méthode immuno-enzymatique de type ELISA. Cette méthode ne demande que quelques heures et donnent des résultats reproductibles et automatisables. C'est le test ELISA de quatrième génération (ou test combiné) qui est actuellement réalisé. Il permet de détecter les anticorps anti-VIH et l'antigène p24 de façon simultanée (HAS, 2009).

- Si le résultat est négatif, on peut affirmer l'absence d'infection par le virus, sauf dans le cas d'une suspicion de primo-infection récente datant de moins de 6 semaines.
- Si le résultat est positif, on a recours au test de confirmation.

V.A.2. Tests de confirmation sérologique

Il est recommandé de faire un test de confirmation sur le premier prélèvement, en cas de positivité du test ELISA. Les tests employés à ces fins sont le Western-blot ou l'Immuno-blot. En cas de positivité confirmée, un second prélèvement est obligatoire pour refaire un test de dépistage et poser définitivement le diagnostic, le but étant d'éliminer une erreur préanalytique (HAS, 2009).

V.A.3. TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

En 2010, le dépistage du VIH fait l'objet de profondes évolutions avec l'entrée des TROD, dits "tests à résultats rapides", proposés à ceux qui n'ont pas accès aux structures de soins ni aux dispositifs de prévention. La pratique des TROD nécessite une formation préalable mais ne requiert pas d'expertise technique ou médicale particulière et peut donc être réalisée par une tierce personne. La bonne réalisation du test repose sur le respect de la notice d'utilisation dans un environnement propice avec des conditions d'hygiène adéquates.

Les TROD permettent de détecter la présence d'anticorps anti-VIH par réaction avec des antigènes viraux, en environ 30 minutes, sans automatisation. Cependant, ils présentent des limites, principalement le manque de sensibilité dans les phases précoces de l'infection. En fonction des résultats, l'orientation du patient vers un médecin est indispensable (CRIPS, 2013). La confirmation d'un résultat de TROD positif doit toujours être faite par la réalisation d'un test de dépistage classique.

V.B. Méthodes de détection directe

V.B.1. Détection de l'antigène p24

L'antigène p24 est généralement détectable deux semaines après exposition mais sa présence dans le sang n'est que transitoire. Sa réapparition ou son augmentation associée à une diminution du taux des anticorps anti-p24 est un des critères d'évolution péjorative de l'infection. La recherche de l'antigène p24 peut être réalisée par la technique ELISA. Avec les tests combinés sérologiques, c'est la fraction antigène qui est détectée, conjointement à la fraction anticorps. La détection de l'antigène seul correspond à la primo-infection.

La recherche de l'antigène p24 peut également aider au diagnostic de l'infection chez un nouveau-né de mère infectée par le VIH dans ses premiers mois de vie.

V.B.2. Détection de l'ADN et de l'ARN viral

L'amplification génique ou PCR (Polymerase Chain Reaction) peut être utilisée pour la détection de l'ADN proviral et, après une étape supplémentaire de transcription inverse, pour celle de l'ARN génomique contenu dans les particules virales.

Elle comporte cependant certaines limitations techniques : risque de faux positifs liés aux contaminations par l'ADN amplifié en cours de manipulation, risque de faux négatifs en raison de la variabilité du génome viral (HAS, 2009).

V.B.3. Quantification virale

La technique d'amplification génique peut également être utilisée de manière quantitative pour estimer le niveau de réplication virale dans l'organisme. Cette quantification peut concerner le virus libre (mesure de l'ARN viral ou charge virale) ou le virus intégré dans les cellules (mesure de l'ADN proviral).

Les techniques de quantification de l'ARN viral sont couramment utilisées dans le suivi des personnes infectées par le VIH, qu'elles soient traitées ou non (HAS, 2009).

V.B.4. Isolement du virus en culture cellulaire

L'isolement du virus peut être réalisé *in vitro* par coculture de cellules mononuclées du sujet infecté avec des cellules mononuclées issues de donneurs sains. La multiplication virale est détectée par l'apparition de l'antigène p24 et/ou d'une activité enzymatique de transcriptase inverse dans le milieu de culture. Les résultats sont obtenus dans un délai de 10 à 30 jours.

Cette technique est longue et très coûteuse, son utilisation est réservée à des laboratoires spécifiquement équipés, avec des normes de sécurité imposées. Actuellement, la recherche par culture est intéressante en cas de virus variants non reconnus par les techniques moléculaires (HAS, 2009).

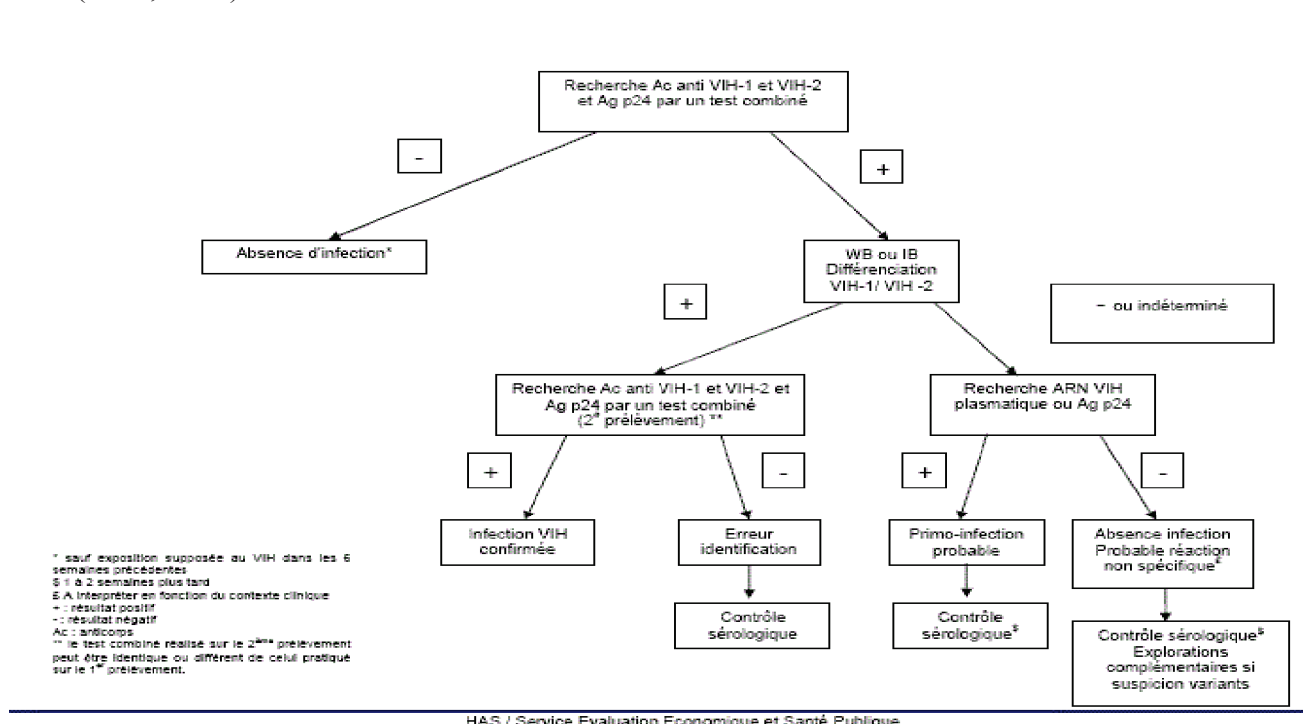


Figure 8 : Algorithme de dépistage du VIH
(D'après HAS, 2009)

V.C. Tests de résistance aux antirétroviraux

La résistance est liée à la sélection de quasi-espèces virales comportant des mutations dans les gènes cibles des ARV lorsque la réplication virale persiste en présence du traitement ARV. Les mutations diminuent la sensibilité des virus aux ARV par des mécanismes différents selon les classes et même selon l'ARV dans une même classe. La sélection de mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques, de la puissance du traitement ARV et de la barrière génétique du virus vis-à-vis des différents ARV.

La prise en charge des patients en multiéchecs thérapeutiques est complexe, malgré le nombre toujours croissant d'ARV. La prévention de la sélection de mutants résistants nécessite de maintenir une charge virale (CV) sous traitement en dessous du seuil de détection de 50 copies/mL.

Il est actuellement recommandé d'utiliser les tests génotypiques de résistance au moment du diagnostic de l'infection par le VIH, avant l'instauration d'un traitement ARV ou encore en cas d'échappement thérapeutique. Les tests génotypiques de résistance permettent d'analyser les mutations présentes dans les gènes de la transcriptase inverse, de l'intégrase, de la protéase, de la boucle V3 ou de la gp41. Après PCR, le séquençage des gènes est la technique de référence. La comparaison des séquences par rapport aux algorithmes décisionnels publiés annuellement permet de prédire la sensibilité ou la résistance aux différentes molécules ARV.

V.D. Tests de tropisme

Comme évoqué précédemment, il existe différentes souches de VIH qui peuvent utiliser comme corécepteur la molécule CCR5, la molécule CXCR4, soit indifféremment l'une ou l'autre de ces molécules. Ainsi, avant d'instaurer un traitement par inhibiteurs du corécepteur CCR5, il est nécessaire de déterminer le tropisme viral.

La technique couramment utilisée pour déterminer le tropisme se base sur le même principe que les tests génotypiques de résistance aux ARV. Il s'agit de séquencer la région de la boucle V3 de l'enveloppe portant le déterminant du tropisme viral. Des tests phénotypiques sont également disponibles mais réservés à quelques laboratoires de référence en raison de la complexité des tests.

La disponibilité d'outils biologiques de diagnostic fiables permet de débiter rapidement et efficacement la thérapeutique ARV et de suivre l'efficacité du traitement au cours du temps.

PARTIE II :
La thérapeutique antirétrovirale

Depuis leur apparition, les traitements ARV ont profondément modifié l'évolution de l'infection par le VIH, ils sont aujourd'hui de mieux en mieux tolérés et moins contraignants. Il est donc essentiel de bien connaître les traitements en cours et les perspectives à venir pour un accompagnement optimal des patients à l'officine.

I. Les antirétroviraux actuellement commercialisés

I.A. Généralités sur les antirétroviraux

Les ARV sont disponibles en pharmacie hospitalière ou en pharmacie de ville et sont soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle, avec un renouvellement non restreint.

Leur utilisation doit se faire avec précaution chez les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes et les patients de plus de 65 ans car peu de données sont disponibles en raison de la difficulté à mettre en oeuvre des études à grande échelle pour ces populations. Ils sont tous utilisés en association afin d'éviter l'émergence de résistances.

Les posologies (adultes et pédiatriques) et les modalités de prise de chacun d'entre eux sont développées dans les annexes 2, 3, 4 et 5. Ils sont principalement administrés par voie orale, exception faite pour deux molécules : l'enfuvirtide (Fuzeon®) et la zidovudine (Rétrovir®) par voie injectable.

Les données de chaque molécule proviennent de sources récentes comme le Vidal, les RCP ou encore les monographies.

Les ARV actuellement disponibles agissent au niveau de quatre étapes du cycle de réplication virale (figure 9). On distingue six classes médicamenteuses distinctes :

- les inhibiteurs d'entrée :
 - inhibiteur de fusion
 - inhibiteur du corécepteur CCR5 du VIH
- les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- les inhibiteurs d'intégrase (II)
- les inhibiteurs de protéase (IP)

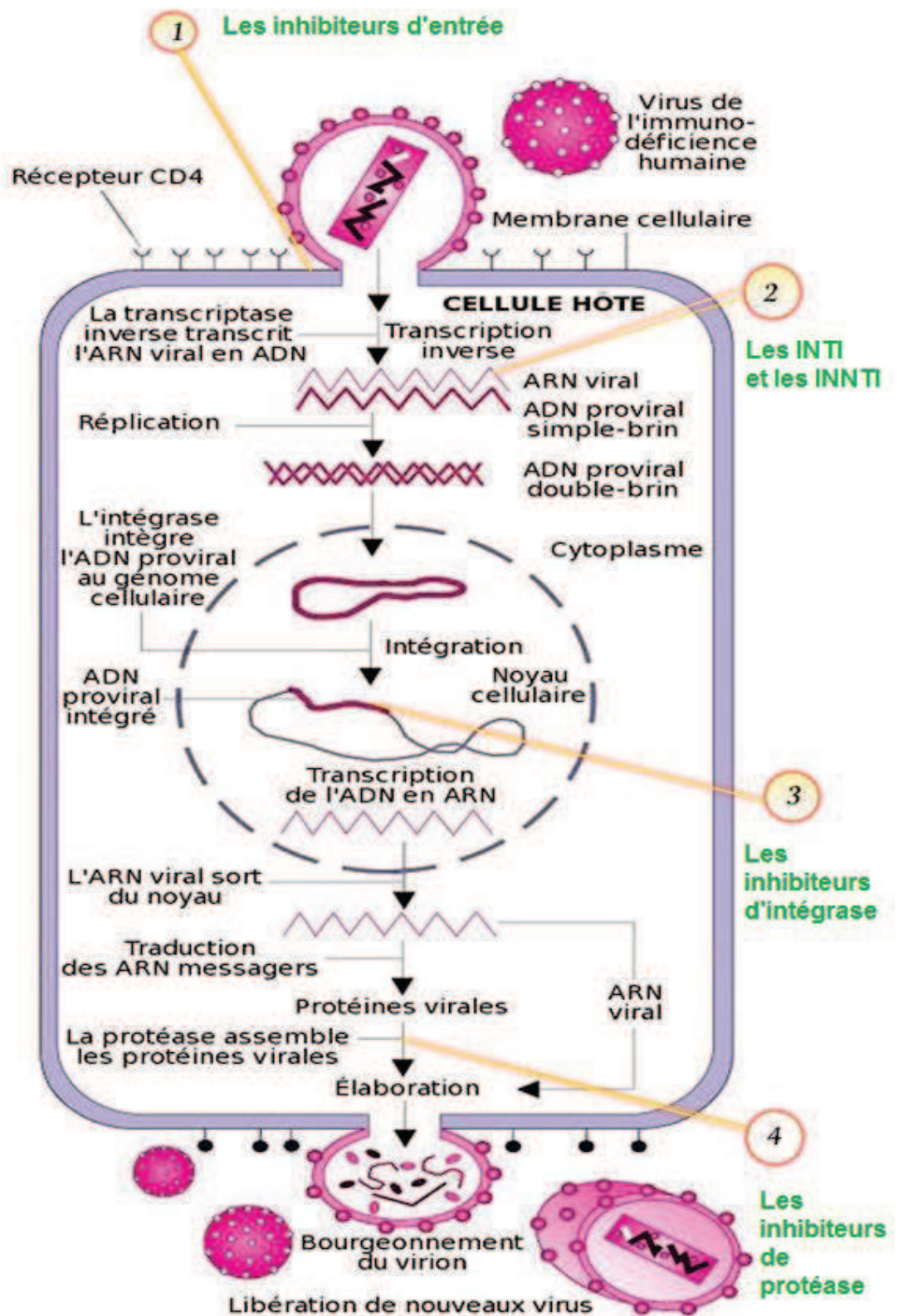


Figure 9 : Cibles d'action des antirétroviraux dans le cycle de réplication du VIH
(D'après <http://www.sidaweb.com> Consulté le 13/01/2014)

I.B. Les inhibiteurs d'entrée

I.B.1. Inhibiteur de fusion : Fuzeon® *Enfuvirtide*

Fuzeon® est un peptide de 36 acides aminés, actif uniquement sur les VIH-1. Après s'être fixé sur la glycoprotéine virale gp41, il bloque son réarrangement structural et empêche ainsi la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire. Le virus est donc incapable d'infecter les cellules cibles. Fuzeon® a obtenu son AMM le 27 mai 2003 et il est à ce jour le seul représentant de cette famille antirétrovirale. Son administration par voie orale entraînerait sa destruction par les enzymes gastriques et donc une totale inefficacité.

Présentation pharmaceutique

- Poudre et solvant pour solution injectable dosée à 90 mg/mL

Le conditionnement se compose de 60 flacons de poudre, 60 flacons de 2 mL de solvant, 60 seringues de 3 mL, 60 seringues de 1 mL et 180 tampons alcoolisés (+ une poubelle pour seringues usagées)

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Fuzeon® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 6 ans.

- Avant la première utilisation, le patient est formé par un professionnel de santé à l'utilisation et l'administration du produit. Fuzeon® doit être reconstitué avec 1,1 mL d'eau pour préparations injectables. Le flacon contenant le reste du liquide doit être jeté. Pour éviter la formation d'un excès de mousse, le mélange ne doit jamais être secoué ni retourné. Le patient peut faire rouler le flacon entre ses mains ou tapoter doucement dessus avec son index. La poudre peut mettre jusqu'à 45 minutes à se dissoudre complètement. Pour être utilisée, la solution à injecter doit être claire, sans bulle ni particule. La solution reconstituée s'utilise extemporanément ou se conserve 24h maximum au réfrigérateur. Une préparation conservée au réfrigérateur doit être remise à température ambiante pendant environ 20 minutes avant son utilisation. Le patient effectue lui-même l'injection en sous-cutané (avec 1 mL de produit) dans le haut du bras, le devant de la cuisse ou l'abdomen. L'injection doit être effectuée sur un site différent du précédent et exempt de réaction visible due à une dose antérieure.
- Ne pas effectuer l'injection dans un grain de beauté, une verrue, une cicatrice, une ecchymose ou dans le nombril ⁽¹⁾.

I.B.2. Inhibiteur du corécepteur CCR5 : Celsentri® Maraviroc

Celsentri® est le premier antagoniste du corécepteur CCR5 et le seul inhibiteur d'entrée par voie orale actuellement commercialisé. Avant d'initier un traitement par Celsentri®, il est nécessaire de confirmer que seuls les virus VIH-1 à tropisme CCR5 sont détectés sur un échantillon sanguin récemment prélevé. Le médicament ne pourra être prescrit en cas de détection de virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme dual/mixte. Celsentri® se fixe au niveau de la région transmembranaire du corécepteur, ce qui induit une modification conformationnelle de sa partie N-terminale et des boucles extracellulaires. Le site de liaison de la gp120 virale au CCR5 est alors bloqué, ce qui empêche l'entrée du virus dans la cellule cible ⁽²⁾. Celsentri® a obtenu son AMM le 18 septembre 2007. D'autres molécules de cette famille antirétrovirale sont encore en cours d'essais cliniques à ce jour.

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 150 mg ou 300 mg

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Celsentri® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 18 ans.

I.C. Les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)

Les INTI constituent la première classe d'ARV mise sur le marché et ils sont actifs sur les VIH-1 et les VIH-2. Ce sont des analogues d'acides nucléiques. Pour être actifs, ils nécessitent une triphosphorylation dans le milieu intracellulaire, pour ensuite entrer en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse. Ils inhibent son activité en s'incorporant dans la chaîne d'ADN viral en formation et bloquent ainsi l'élongation et la formation d'ADN viral.

On définit la barrière génétique d'un ARV comme la capacité à empêcher la sélection des virus résistants à cet ARV lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée. Parmi les INTI, la barrière génétique est variable selon les molécules. Tous ont une pharmacocinétique permettant une prise par jour, sauf Rétrovir® et Zerit®.

Il existe actuellement sept INTI commercialisés.

I.C.1. Analogues nucléosidiques de la thymidine

Rétrovir® Zidovudine

C'est le premier INTI à avoir obtenu une AMM en France en 1987. Le Rétrovir® a une indication particulière en chimioprophylaxie chez la femme enceinte séropositive (dès 14 semaines d'aménorrhée), dans la prévention de la transmission materno-foetale et dans la prophylaxie primaire de l'infection à VIH chez le nouveau-né. Les résultats d'une étude pivot conduite aux Etats-Unis ont montré que le Retrovir® réduisait la transmission de la mère au fœtus d'environ 70 % (données des RCP).

Présentation pharmaceutique

- Gélules dosées à 100 mg et 250 mg
- Comprimés pelliculés dosés à 300 mg
- Solution buvable dosée à 100 mg/10 mL
- Flacons pour perfusion dosés à 200 mg/20 mL

Le générique du Rétrovir® n'est pas commercialisé en France.

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Rétrovir® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 4 kg.

- La solution buvable permet d'ajuster la posologie chez l'enfant pesant moins de 8 kg ainsi que chez l'enfant pesant plus de 8 kg mais ne pouvant pas avaler de gélules.
- Les solutions pour perfusion sont réservées à usage hospitalier et sont exclusivement destinées à l'administration intraveineuse, lorsqu'un traitement oral est impossible.

Zérit® Stavudine

Zérit® n'est plus recommandé en première intention en raison d'effets indésirables potentiellement sévères. Chez les patients en initiation de traitement, la durée du traitement doit être la plus courte possible, le remplacement de Zérit® par une autre option thérapeutique devant être envisagé dès que possible.

Présentation pharmaceutique

- Gélules dosées à 20 mg, 30 mg et 40 mg
- Poudre pour solution buvable dosée à 1 mg/mL

Modalités d'utilisation et conseils de prise

- Pour reconstituer la poudre, il faut ajouter 202 mL d'eau jusqu'au trait de marque dans le flacon d'origine. Le flacon doit ensuite être agité jusqu'à dissolution complète de la poudre. L'aspect de la solution est modérément trouble, incolore à légèrement rose et son administration se fait à l'aide de la cuillère-mesure fournie. Le flacon doit être agité avant chaque prise. Il se conserve au réfrigérateur après reconstitution, pendant un mois maximum.
- Les gélules peuvent être ouvertes et mélangées avec les aliments.

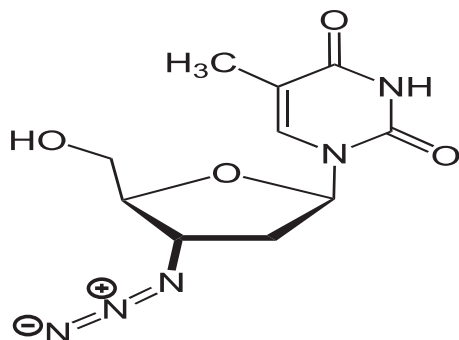


Figure 10 : Molécule de zidovudine

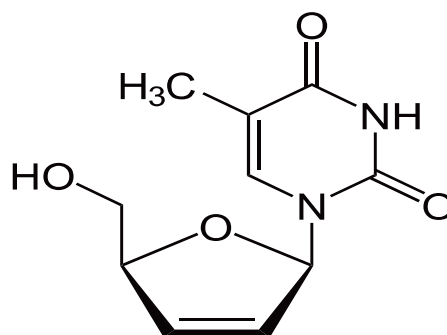


Figure 11 : Molécule de stavudine

I.C.2. Analogues nucléosidiques de l'adénosine

Videx® Didanosine

Présentation pharmaceutique

- Gélules gastro-résistantes dosées à 125 mg, 200 mg, 250 mg et 400 mg
- Comprimés à croquer ou dispersibles dosés à 25 mg, 50 mg, 100 mg et 150 mg
- Poudre pour solution buvable dosée à 2 g par flacon

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Videx® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 3 mois.

- Les gélules ne doivent pas être ouvertes et leur prise se fait uniquement avec de l'eau, certains jus pouvant inactiver la didanosine. Les gélules ne nécessitent pas d'adjonction d'un anti-acide.
- Lors de chaque administration, deux comprimés au minimum (mais pas plus de quatre) doivent être pris afin de fournir une quantité d'antiacide suffisante et d'éviter la dégradation en milieu acide de la didanosine.

- Avant administration, la poudre doit être reconstituée à l'aide d'un antiacide. Les antiacides utilisés peuvent être classés en trois groupes (A, B et C) et la procédure de préparation de la solution est différente pour chaque groupe d'antiacide. Le mélange se conserve au réfrigérateur après reconstitution pendant un mois maximum et doit être agité avant chaque prise.

Ziagen® Abacavir

Avant de commencer le traitement par l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelque soit son origine ethnique. Au risque de développer une réaction d'hypersensibilité potentiellement sévère, Ziagen® ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de cet allèle, à moins qu'aucune autre alternative thérapeutique ne soit disponible.

Dans la boîte du médicament, il y a une carte d'alerte que le patient doit porter sur lui pendant les six premières semaines de traitement.

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés sécables dosés à 300 mg
- Solution buvable dosée à 20 mg/mL

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Ziagen® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 3 mois.

- Les comprimés peuvent être écrasés et mélangés à une petite quantité de nourriture semi-solide ou liquide, le tout devant être ingéré immédiatement.
- La solution buvable se conserve deux mois après la première ouverture du flacon.

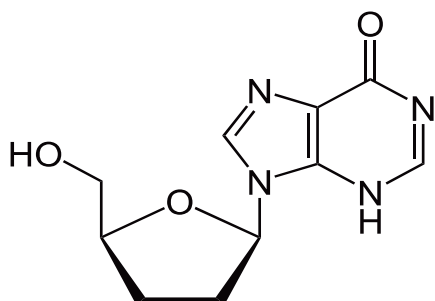


Figure 12 : Molécule de didanosine

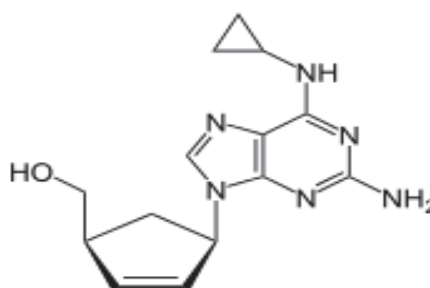


Figure 13 : Molécule d'abacavir

I.C.3. Analogues nucléosidiques de la cytidine

Les molécules suivantes présentent une barrière génétique très faible, avec un taux de résistance particulièrement élevé.

Emtriva® Emtricitabine

Présentation pharmaceutique

- Gélules dosées à 200 mg
- Solution buvable dosée à 10 mg/mL

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Emtriva® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 4 mois.

- La solution buvable se conserve au réfrigérateur avant utilisation et à température ambiante après ouverture, pendant 45 jours maximum.

Epivir® Lamivudine

La lamivudine est également indiquée dans le traitement de l'hépatite B chronique (Zeffix®).

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés sécables dosés à 150 mg et comprimés pelliculés dosés à 300 mg
- Solution buvable dosée à 10 mg/mL

Inscrit au répertoire des génériques de l'ANSM : Lamivudine 150 mg et Lamivudine 300 mg

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Epivir® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 3 mois.

- Les comprimés doivent être idéalement avalés sans les écraser, afin de garantir l'administration de la dose complète.
- Les patients diabétiques doivent être informés que chaque dose de solution buvable (15 mL) contient 3 g de saccharose.

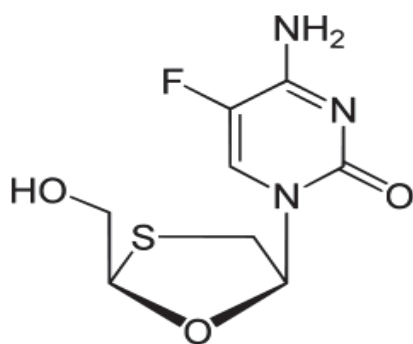


Figure 14 : Molécule d'emtricitabine

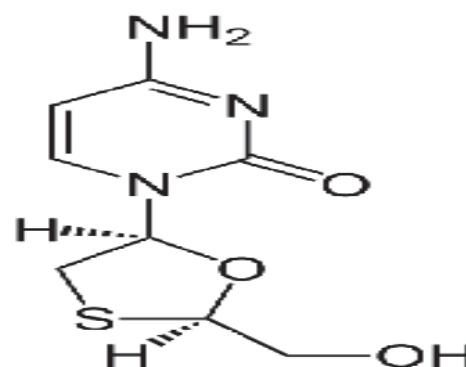


Figure 15 : Molécule de lamivudine

I.C.4. Analogue nucléotidique de l'adénosine monophosphate

Viread® Ténofovir disoproxil

C'est le seul représentant actuel de cette classe. Il est également indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique. Contrairement aux analogues nucléosidiques, Viread® est directement phosphorylé, ce qui rend son action directe.

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 123 mg, 163 mg, 204 mg et 245 mg
- Granulés enrobés dosés à 33 mg/g

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Viread® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 2 ans.

- En cas de difficultés à avaler, le comprimé dosé à 245 mg peut être écrasé et délité dans au moins 100 mL d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin.
- Les granulés doivent être mélangés avec des aliments mous n'ayant pas besoin d'être mastiqués (yaourt, compote) puis ingérés immédiatement. Ils ne doivent pas être mélangés avec des liquides.

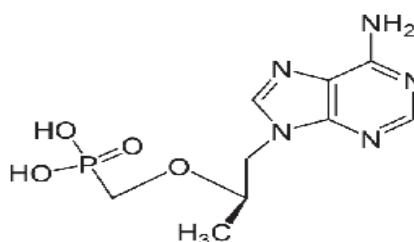


Figure 16 : Molécule de ténofovir

I.D. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Les INNTI ne sont actifs que sur les VIH-1. Ils inhibent de manière puissante et sélective la transcriptase inverse par liaison directe en perturbant le site catalytique de l'enzyme. Ce sont des inhibiteurs non compétitifs et qui ne nécessitent pas d'étape de phosphorylation intracellulaire pour être actifs.

Les INNTI présentent une faible barrière génétique puisqu'une seule mutation leur confère une résistance élevée. Leur pharmacocinétique se caractérise par un métabolisme important par le cytochrome CYP3A, voie de métabolisme de nombreux autres médicaments. Inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, ils nécessitent une vigilance accrue lors de co-administrations, avec éventuellement un ajustement de doses. Leur longue demi-vie d'élimination (supérieure à 25h) permet dans certains cas une administration unique journalière.

Il existe actuellement quatre INNTI commercialisés.

Viramune® Névirapine

Présentation pharmaceutique

- Comprimés dosés à 200 mg
- Comprimés à libération prolongée dosés à 100 mg et 400 mg
- Solution buvable dosée à 50 mg/5 mL

Inscrit au répertoire des génériques de l'ANSM : Névirapine 200 mg

Modalités d'utilisation et conseils de prise

- Les comprimés à libération prolongée ne sont pas adaptés à la période d'initiation de deux semaines à 200 mg/jour chez les patients débutant un traitement. En cas de survenue d'une éruption cutanée au cours de la période d'initiation, la posologie de Viramune® ne doit pas être augmentée tant que les troubles persistent. Cependant, la posologie initiale de 200 mg/jour ne doit pas être poursuivie au-delà d'une durée de 28 jours, en raison d'un risque possible de sous-exposition et de résistance. Tout traitement interrompu pendant plus de sept jours doit être réinstauré à la posologie initiale recommandée comprenant la période d'initiation.
- Les comprimés ne doivent être ni écrasés ni machés.

Sustiva® Efavirenz

Présentation pharmaceutique

- Gélules dosées à 50 mg, 100 mg et 200 mg
- Comprimés pelliculés dosés à 600 mg
- Suspension buvable dosée à 30 mg/mL

Inscrit au répertoire des génériques de l'ANSM : Efavirenz 600 mg

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Sustiva® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 3 ans ou de 13 kg.

- L'administration du contenu des gélules avec une faible quantité de nourriture peut être envisagée chez des patients ne supportant pas la solution buvable.
- La suspension buvable se conserve un mois après la première ouverture du flacon.

Intérence® Etravirine

Présentation pharmaceutique

- Comprimés sécables dosés à 25 mg et comprimés dosés à 100 mg et 200 mg

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Intérence® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 6 ans ou de 16 kg.

- Si besoin, les comprimés peuvent être dispersés dans 5 mL (une cuillère à café) d'eau.

Edurant® Rilpivirine

C'est le dernier INNTI à avoir obtenu une AMM en 2011.

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 25 mg

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Edurant® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 18 ans.

- Les comprimés ne doivent pas être machés ni écrasés.

I.E. Les inhibiteurs d'intégrase (II)

L'intégration représente une étape essentielle dans le cycle de réplication du VIH puisqu'elle assure une association stable entre le matériel génétique viral et celui de la cellule hôte. Les inhibiteurs d'intégrase bloquent l'étape de transfert de brin de l'intégrase du VIH. Son activité catalytique est donc inhibée, le génome viral ne peut s'intégrer dans celui des cellules cibles.

Cette classe d'ARV est relativement récente et a amené des performances importantes en termes d'efficacité virologique et de tolérance clinique. La barrière génétique de cette famille est faible et une seule mutation peut induire d'emblée une résistance complète à ces molécules.

Isentress® Raltegravir

C'est le premier représentant de cette classe. Son AMM date du 20 décembre 2007.

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 400 mg
- Comprimés à croquer dosés à 25 mg et comprimés à croquer sécables dosés à 100 mg

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Isentress® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 2 ans.

- Le comprimé dosé à 100 mg est sécable en deux doses égales, cependant cela doit être évité aussi souvent que possible.
- Comme les présentations ne sont pas bioéquivalentes, les comprimés à croquer ne doivent pas être remplacés par les comprimés dosés à 400 mg.

Tivicay® Dolutégravir

Tivicay® a été mis à disposition dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative depuis le 14 décembre 2011. Le 21 janvier 2014, l'Union Européenne a autorisé sa mise sur le marché. Il aurait une efficacité au moins équivalente aux autres médicaments recommandés, mais avec une meilleure tolérance.

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 50 mg

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Tivicay® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 12 ans ou de 40 kg.

I.F. Les inhibiteurs de protéase (IP)

A la différence des INTI, les IP ne nécessitent pas d'activation métabolique intra-cellulaire et sont donc directement actifs sur les VIH-1. Ils se fixent sur le site actif de la protéase virale et l'empêchent de cliver les polypeptides viraux. La maturation protéique étant altérée, les virions formés sont inactifs et non infectieux.

Les IP ont une barrière génétique élevée avec peu de sélection de résistance. Ils sont principalement métabolisés au niveau hépatique par l'intermédiaire du cytochrome P450, donnant lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses.

Il existe à ce jour sept IP commercialisés.

Norvir® Ritonavir

C'est le premier IP à avoir reçu une AMM le 6 août 1996. Il est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique des autres inhibiteurs de protéase. En effet, de part son activité inhibitrice enzymatique sur le cytochrome P450, il permet d'augmenter la concentration des molécules prises en association. On parle de molécule à effet booster.

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 100 mg
- Solution buvable dosée à 80 mg/mL

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Norvir® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 2 ans.

- Les comprimés ne doivent être ni machés ni broyés.
- Le goût amer de Norvir® peut être atténué en le mélangeant à du lait chocolaté.
- Le patient doit agiter la solution avant utilisation.

Invirase® Saquinavir

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 500 mg
- Gélules dosées à 200 mg

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Invirase® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 16 ans.

Reyataz® Atazanavir

Présentation pharmaceutique

- Gélules dosées à 150 mg, 200 mg et 300 mg

Modalités d'utilisation

Reyataz® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 6 ans ou de 15 kg.

- Les gélules ne doivent pas être ouvertes.

Prezista® Darunavir

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg et 800 mg
- Solution buvable dosée à 100 mg/mL

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Prezista® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 3 ans ou de 15 kg.

- La solution buvable doit être agitée avant administration.

Telzir® Fosamprénavir

Le fosamprénavir, mis sur le marché le 12 juillet 2004, est une prodrogue de l'amprenavir, antirétroviral dont la production a été arrêtée le 31 décembre 2004. Il ne doit donc pas être administré avec d'autres médicaments contenant de l'amprénavir.

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 700 mg
- Solution buvable dosée à 50 mg/mL

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Telzir® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 6 ans.

- La solution buvable doit être agitée avant administration.

Crixivan® Indinavir

Présentation pharmaceutique

- Gélules dosées à 200 mg et 400 mg

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Crixivan® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 18 ans.

- Les gélules ne doivent pas être ouvertes.

Aptivus® Tipranavir

Présentation pharmaceutique

- Capsules molles dosées à 250 mg
- Solution buvable dosée à 100 mg/mL

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Aptivus® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 2 ans.

- Avant utilisation, les capsules se conservent au réfrigérateur.
- La solution buvable doit être limpide, sans cristaux ni particules, et se conserve deux mois après la première ouverture du flacon.

I.G. Les combinaisons antirétrovirales fixes

I.G.1. Association de deux molécules antirétrovirales

Combivir® Lamivudine + Zidovudine

Combivir® est la première combinaison antirétrovirale à avoir été commercialisée, son AMM date du 18 mars 1998. Il donne lieu à des effets indésirables plus ou moins bien tolérés tels que lipoatrophies et anémies, il est donc moins prescrit que d'autres associations mieux tolérées.

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés sécables dosés à 150 mg de Lamivudine et 300 mg de Zidovudine
Inscrit au répertoire des génériques de l'ANSM : Lamivudine/Zidovudine 150/300 mg

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Combivir® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 14 kg.

- Idéalement avalés entiers, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide et ingérés immédiatement.

Kivexa® Abacavir + Lamivudine

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 600 mg d'Abacavir et 300 mg de Lamivudine

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Kivexa® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 12 ans ou 40 kg.

Truvada® Emtricitabine + Ténofovir disoproxil

Du fait de la présence du ténofovir, Truvada® est également actif sur le VHB.

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 200 mg d'Emtricitabine et 245 mg de Ténofovir disoproxil

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Truvada® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 18 ans.

- Les comprimés peuvent être délités dans 100 mL d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin.

Kaletra® Lopinavir + Ritonavir

L'activité antirétrovirale du Kaletra® est due au lopinavir, le ritonavir étant un booster. Il agit en inhibant le métabolisme du lopinavir et donc en augmentant ses concentrations plasmatiques.

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 100 mg de Lopinavir et 25 mg de Ritonavir
- Comprimés pelliculés dosés à 200 mg de Lopinavir et 50 mg de Ritonavir
- Solution buvable dosée à (80 mg de Lopinavir + 20 mg de Ritonavir)/mL

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Kaletra® n'a pas d'indication chez les patients de moins de 2 ans.

- Les comprimés ne doivent être ni machés, ni broyés.
- La solution buvable se conserve au réfrigérateur pendant 42 jours maximum (6 semaines).

I.G.2. Association de trois molécules antirétrovirales

Les ARV suivants n'ont pas d'indication chez les patients de moins de 18 ans.

Trizivir® Abacavir + Lamivudine + Zidovudine

Trizivir® est la première trithérapie fixe à avoir obtenu une AMM le 28 décembre 2000. Il n'est plus recommandé en première intention en raison d'un défaut de puissance et d'un risque élevé de résistances. Il reste cependant prescrit dans des situations précises (résistance aux traitements de première intention, facilité de prise...).

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 300 mg d'Abacavir, 150 mg de Lamivudine et 300 mg de Zidovudine

Modalités d'utilisation et conseils de prise

Il est recommandé de démarrer le traitement par la prise séparée d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine pendant les 6 à 8 premières semaines. Le choix de cette association est basé sur l'efficacité attendue et le risque lié à la prise de ces trois analogues nucléosidiques.

Atripla® Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil

C'est la première combinaison ARV constituée d'une molécule non nucléosidique, l'efavirenz. Du fait de la présence du ténofovir, Atripla® est également actif sur le VHB.

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 600 mg d'Efavirenz, 200 mg d'Emtricitabine et 245 mg de Tenofovir disoproxil

Modalités d'utilisation et conseils de prise

- Les comprimés ne doivent pas être croqués, ni écrasés.

Eviplera® Emtricitabine + Rilpivirine + Tenofovir disoproxil

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 200 mg d'Emtricitabine, 25 mg de Rilpivirine et 245 mg de Tenofovir disoproxil

Modalités d'utilisation et conseils de prise

- Les comprimés ne doivent pas être croqués, ni écrasés.

Stribild® Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil

Depuis le 24 mai 2013, après Atripla® et Eviplera®, Stribild® est la troisième trithérapie fixe en un comprimé par jour à être autorisée par l'agence européenne du médicament. C'est la première stratégie à quatre molécules, dont un inhibiteur d'intégrase (elvitegravir) et il présente une faible barrière de résistance. A ce jour, l'elvitegravir n'est commercialisé seul ni en France ni dans les autres pays européens. Le cobicistat est un potentialisateur pharmacocinétique, il agit comme booster et n'a pas d'activité ARV.

Présentation pharmaceutique

- Comprimés pelliculés dosés à 150 mg d'Elvitegravir, 150 mg de Cobicistat, 200 mg d'Emtricitabine et 300 mg de Tenofovir disoproxil

I.H. Les antirétroviraux génériques

L'arrivée des premiers ARV génériques en France est récente. La substitution d'un médicament combiné associant trois spécialités pharmaceutiques par leurs génériques respectifs peut être envisagée du fait de l'avantage économique de la prescription de génériques.

La mise à disposition d'ARV génériques pose principalement la question de l'augmentation du nombre de comprimés en remplacement des formes combinées en une prise unique. En effet, le nombre de prises et le nombre de comprimés ont un impact sur l'observance thérapeutique. Une étude observationnelle récente montre que le remplacement d'Atripla® par trois comprimés de chacun de ses constituants (tenofovir, emtricitabine et efavirenz) chez des patients en succès virologique n'a pas eu d'impact négatif sur le maintien du succès virologique (CROI, 2013). Cependant, le pharmacien ne peut pas prendre l'initiative de "casser" lui-même les combinaisons antirétrovirales.

Alors que les médicaments génériques présentent en 2015 d'intéressantes perspectives de réduction des coûts, il est recommandé que le médecin prenne d'abord l'avis du patient avant de dissocier un comprimé à dose fixe en ses composants séparés.

II. Les antirétroviraux en cours de développement

II.A. Les classes déjà connues

II.A.1. Inhibiteur de fusion

L'albuvirtide, peptide de synthèse, a une structure chimique proche de celle de l'enfurvirtide. Il agit également en se liant à la gp41 présente à la surface du virus. Mais il présente la particularité de pouvoir former un complexe protéique avec de l'albumine humaine présente dans le sang, ce qui lui permet de rester actif plus longtemps dans l'organisme. L'albuvirtide pourrait être efficace en une injection par semaine, ce qui serait un avantage sur l'enfuvirtide de la même classe qui lui se prend deux fois par jour en injection sous-cutanée. L'albuvirtide est actuellement en essai de phase III.

II.A.2. Inhibiteur du corécepteur CCR5

Le cénéciviroc possède en plus une action anti-CCR2 qui pourrait lui conférer une action anti-inflammatoire, pouvant protéger les CD4. Pour le moment, il est étudié en phase IIb des essais cliniques.

II.A.3. INTI

Le ténofovir alafénamide (TAF) dit de deuxième génération est une version améliorée du ténofovir disoproxil (TDF) actuellement commercialisé.

On le trouve en concentrations plus élevées dans les cellules lymphoïdes que dans la circulation sanguine et son efficacité semble supérieure à des doses beaucoup plus faibles. Cela pourrait diminuer la toxicité à long terme sur les reins et les os. Il devrait être commercialisé courant 2015.

II.A.4. INNTI

Anciennement appelé MK-1439, la doravirine présente plusieurs avantages, dont son efficacité *in vitro* sur les virus résistants aux autres inhibiteurs non nucléosidiques. Cela en fait un bon candidat pour concevoir des thérapies de rattrapage après échecs thérapeutiques ou avoir une place de première ligne. Les premiers résultats des essais de phase IIb montrent que son efficacité est comparable au Sustiva® mais que la tolérance est meilleure.

II.B. Les nouvelles classes

II.B.1. Inhibiteur d'attachement

La molécule BMS-663068 est une prodrogue de la substance active BMS-626529. Le BMS-626529 se fixe à la gp120 du virus, empêchant ainsi son attachement aux récepteurs CD4 des lymphocytes, et bloquant ainsi son entrée dans la cellule. Les premiers essais (phase IIb) sont encourageants en terme d'efficacité et de sûreté, mais il est encore trop tôt pour avoir une idée précise des effets indésirables.

II.B.2. Inhibiteur des corécepteurs CXCR4

Actuellement en phase II des essais cliniques, la molécule AMD-070 a montré une activité contre les virus à tropisme X4. En raison des effets secondaires hépatiques associés, son développement a récemment été mis en attente.

II.B.3. Formulations longue durée

Les formulations longue durée se présentent sous forme d'injections d'ARV qui pourraient être mensuelles voire trimestrielles.

Pour cela, il faut des ARV de petites tailles et capables de rester longtemps dans l'organisme, pouvant être insérés dans des nanoparticules en suspension dans un volume injectable. C'est le cas de deux ARV, la rilpivirine et le GSK-744. La rilpivirine supporterait des injections mensuelles tandis que le GSK-744 semblerait pouvoir autoriser des injections trimestrielles.

III. La stratégie thérapeutique

III.A. Objectifs du traitement antirétroviral

L'objectif principal du traitement ARV est d'empêcher la progression de la maladie vers le stade SIDA et le décès, en maintenant, ou en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$ et en rendant la CV plasmatique indétectable c'est-à-dire inférieure à 50 copies/mL. En effet, dans la cohorte COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe), la mortalité des hommes ayant un nombre de CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$ depuis plus de trois ans est comparable à celle des hommes de la population générale. La CV est un marqueur qui permet d'évaluer à la fois le niveau de réplication du virus infectant et l'efficacité d'un traitement mis en route.

A cette efficacité immunovirologique, d'autres objectifs doivent être ajoutés :

- empêcher le développement de maladies opportunistes
- limiter la toxicité des traitements à court, moyen et longs termes
- préserver la qualité de vie des patients
- prévenir les phénomènes de résistances du VIH aux ARV
- diminuer la transmission du VIH

L'initiation du traitement ARV doit permettre de rendre la CV indétectable en six mois. Le délai pour l'obtention d'une CV indétectable est d'autant plus long que le niveau de la CV à l'instauration du traitement est élevée.

Au cours des premiers mois de traitement, il convient de réaliser une mesure de la CV pour suivre l'efficacité virologique :

- le premier mois, la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log copies/mL
- le troisième mois, la CV doit être inférieure à 400 copies/mL
- le sixième mois, la CV doit être inférieure à 50 copies/mL.

La non-atteinte de ces objectifs intermédiaires nécessite de rechercher systématiquement une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses ou un sous-dosage des ARV, et de corriger sans délai la cause identifiée. Chez certains patients, l'objectif n'est pas atteint à cette échéance et la CV ne devient indétectable qu'après plus de six mois de traitement. Ceci s'observe notamment lorsque la CV initiale est supérieure à 100 000 copies/mL ou lorsque les CD4 sont inférieurs à 200/mm³ (Morlat, 2013).

III.B. Initiation d'un premier traitement antirétroviral

Avant de débiter un traitement ARV, il est primordial que le patient soit bien informé sur les buts et les modalités de celui-ci. En effet, l'adhésion et l'observance du patient à son traitement sont les éléments indispensables au succès thérapeutique et donc à l'obtention d'une CV indétectable. Si le traitement n'est pas correctement suivi par le patient, la concentration plasmatique des ARV va diminuer, entraînant une reprise de la réplication virale. Cela conduit à la sélection de souches virales résistantes aux médicaments et à une diminution progressive de l'efficacité du traitement.

On peut distinguer deux stades de prise en charge de la maladie :

- phase aigue de la maladie

La primo-infection est brève mais à ce stade les charges virales plasmatiques et génitales sont élevées, avec un risque de transmission 26 fois supérieur à celui observé lors de la phase chronique. Des données américaines récentes incitent à recommander l'initiation immédiate d'un traitement au cours de la primo-infection (sérologie VIH négative ou faiblement positive, avec un Western-blot négatif ou incomplet et un ARN-VIH positif et/ou un antigène p24 positif) (Morlat, 2013). Cette recommandation concerne les primo-infections symptomatiques mais aussi les formes asymptomatiques révélées à l'occasion d'un dépistage, quel que soit le niveau des CD4 et de la CV.

Un traitement initié dès les premières semaines de l'infection limite la constitution des réservoirs cellulaires et tissulaires et l'activation immunitaire précoce, préservant ainsi les lymphocytes CD4 de la destruction. Il a également pour but d'empêcher la dissémination rapide du virus et donc le risque de transmission sexuelle, très élevé à ce stade de la maladie. Une fois débuté, le traitement ne doit pas être arrêté.

- phase chronique de la maladie

En 2010, les données étaient insuffisantes pour recommander l'instauration systématique d'un traitement ARV pour les patients ayant un nombre de CD4 supérieur à 500/mm³. Actuellement, il est maintenant recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le nombre de CD4, y compris s'il est supérieur à 500/mm³. Cependant, si le taux de CD4 est stable, le traitement peut être différé en cas de non-adhésion immédiate du patient au projet thérapeutique.

Au cours de l'infection par le VIH, les ARV permettent une restauration, au moins partielle, de la réponse immunitaire. Cette restauration peut cependant être excessive et entraîner des manifestations pathologiques qui sont regroupées sous le terme d'IRIS (Syndrome Inflammatoire de Restauration Immunitaire). La survenue d'un IRIS est un événement fréquent, observé principalement au cours de la phase symptomatique de la maladie (Breton, 2009).

Si le patient présente une maladie opportuniste nécessitant un traitement particulier, il est donc préférable de traiter en premier lieu cette infection puis d'instaurer le traitement ARV dans les meilleurs délais. En cas de tuberculose, l'introduction des ARV est préconisée dès le quinzième jour de traitement antituberculeux pour les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 50/mm³, et au bout de deux à quatre semaines pour les autres patients.

Si l'infection ne peut être traitée (encéphalite, cryptosporidiose ...), la thérapeutique ARV devra être débutée et permettra, par le biais d'une restauration immunitaire, de contrôler l'infection.

L'interruption d'un traitement ARV efficace est à proscrire, car elle est presque toujours suivie d'un rebond de répllication virale, à l'origine d'une baisse significative des CD4 et d'une majoration du risque de survenue de manifestations cliniques voire de maladies opportunistes.

III.C. Choix du premier traitement antirétroviral

Le choix du premier traitement doit être discuté avec le patient qui doit pouvoir participer à ce choix, l'objectif étant d'atteindre un niveau maximal d'observance. Il doit faire intervenir :

- la tolérance attendue du traitement
- la facilité de prise en fonction des conditions et du rythme de vie du patient
- les interactions médicamenteuses attendues
- les comorbidités du patient en particulier cardiovasculaires, rénales, hépatiques ...
- les résultats de la recherche de l'allèle HLA-B*5701
- le coût du traitement

En 2015, la trithérapie de première ligne est une association de deux INTI avec un troisième agent. Trois types d'association sont possibles :

- 2 INTI + 1 INNTI
- 2 INTI + 1 IP boosté par le ritonavir
- 2 INTI + 1 inhibiteur d'intégrase

III.C.1. Choix des INTI

Deux associations fixes d'INTI sont recommandées préférentiellement en initiation de traitement en raison de leur efficacité, leur tolérance et leur simplicité d'emploi : Truvada® et Kivexa®. Truvada® doit être préféré si la CV est supérieure ou égale à 100 000 copies/mL. Lorsque la CV est inférieure à 100 000 copies/mL, le choix entre Truvada® et Kivexa® peut être fait au cas par cas en tenant compte d'une éventuelle coinfection. Kivexa® ne doit être utilisé que chez des personnes non porteuses de l'allèle HLA-B*5701.

L'association zidovudine + lamivudine (Combivir®) a démontré son efficacité au sein de multiples trithérapies mais ne devrait plus être utilisée en première intention sauf dans des cas particuliers (femmes enceintes, encéphalites à VIH), en raison d'effets indésirables plus fréquents.

III.C.2. Choix du troisième agent

III.C.2.i. L'INNTI

Trois INNTI peuvent être utilisés dans des schémas de première ligne : efavirenz (Sustiva®), névirapine (Viramune®) et rilpivirine (Edurant®).

Ce type de schéma a deux inconvénients principaux :

- le taux de résistance primaire aux INNTI (7,1% en 2012, données de la cohorte PRIMO), ce qui impose la connaissance du résultat du test génotypique de résistance avant d'entreprendre une thérapie.
- la faible barrière génétique du VIH vis-a-vis des INNTI, ce qui expose au risque de sélection rapide de virus résistants. L'observance du patient au traitement est donc très importante.

III.C.2.ii. L'IP

Actuellement, l'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisée par l'addition d'une faible dose de ritonavir (Norvir®). Le VIH a une barrière génétique plus élevée vis-a-vis des IP que des INNTI. Les IP n'entraînent que rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe quand les concentrations plasmatiques sont insuffisantes (notamment du fait d'une observance imparfaite).

Trois IP boostés par le ritonavir peuvent être utilisés préférentiellement en première intention : atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®) et lopinavir (Kaletra®), du fait d'une meilleure tolérance par rapport aux autres molécules de la classe.

III.C.2.iii. L'inhibiteur d'intégrase

Le raltégravir (Isentress®) est proposé comme troisième agent car il semble bien toléré et avec une bonne efficacité virologique mais son coût reste encore élevé et nécessite deux prises quotidiennes. Pour le moment, on retrouve l'elvitégravir uniquement couplé au cobicistat dans la spécialité Stribild®. L'efficacité et la bonne tolérance du dolutégravir (Tivicay®) en association avec 2 INTI ont été démontrées dans des essais randomisés mais le coût du traitement est élevé, ce qui est un frein à son utilisation.

III.D. Suivi du patient infecté par le VIH

L'instauration d'un premier traitement ARV nécessite un bilan initial (biologique et clinique), afin de disposer d'éléments de référence avant l'introduction des antirétroviraux. Une fois la thérapeutique ARV initiée, une surveillance étroite permettra de s'assurer de son efficacité, de détecter et prendre en charge d'éventuels effets indésirables et d'évaluer l'observance. Des consultations rapprochées sont recommandées en début de traitement, au minimum deux à quatre semaines après l'instauration, puis tous les trois mois. Après l'obtention d'une CV indétectable, des visites trimestrielles sont proposées, intercalées avec le bilan annuel hospitalier. Le suivi peut être alterné entre le médecin traitant et le médecin hospitalier. Les bilans biologiques initiaux et de suivi sont détaillés dans les annexes 6, 7 et 8.

III.E. Prise en charge des situations d'échec virologique

L'objectif du traitement ARV doit être en toute situation l'obtention et le maintien d'une CV indétectable. En cas d'échec thérapeutique, c'est-à-dire en cas de persistance d'une CV plasmatique positive sous traitement ARV, une modification de traitement peut être envisagée.

On définit plusieurs situations pour lesquelles l'indétectabilité n'est pas obtenue :

- La *non-réponse* au traitement se définit comme une réduction de la CV de moins de 2 log copies/mL un mois après l'introduction d'un premier traitement ou de moins de 1 log copies/mL un mois après l'introduction d'un traitement prescrit en situation d'échec virologique avec multirésistance.
- L'*échec initial* se définit comme la persistance d'une CV détectable après l'instauration du traitement (supérieure à 200 copies/mL après 6 mois et supérieure à 50 copies/mL après 12 mois).
- Le *rebond virologique* se définit comme une remontée de la CV au delà de 50 copies/mL après une période d'indétectabilité, confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

Parrallèlement aux véritables situations d'échec thérapeutique, on définit le *blip* de la CV comme étant un rebond virémique transitoire de faible amplitude sur un prélèvement unique, non confirmé sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant. Ce blip est généralement secondaire à un épisode de moindre observance ou à un épisode infectieux intercurrent. Il ne doit pas conduire à une modification thérapeutique en dehors d'un renforcement de l'observance si nécessaire.

Faces à ces situations, il conviendra d'identifier les différentes causes d'échec thérapeutique, en évaluant l'adhésion et l'observance du patient à son traitement, en recherchant d'éventuelles interactions médicamenteuses susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'ARV et en réalisant un test génotypique qui permettra de détecter des mutations virales responsables de phénomènes de résistance. Par la suite, la conduite à tenir sera différente selon le niveau de répllication virale.

III.F. Le traitement antirétroviral comme outil de prévention

De nos jours, la prévention est l'un des principaux moyens de lutte contre l'extension de l'épidémie d'infection à VIH. Le pharmacien a pour rôle d'informer les patients sur les modes de transmission du VIH et d'inciter à l'utilisation des préservatifs. Leur usage est essentiel et doit donc continuer à être promu, accompagné de programmes d'éducation pour optimiser son efficacité.

En plus des méthodes classiques de prévention, d'autres stratégies préventives permettent de limiter la contamination.

III.F.1. Le traitement antirétroviral utilisé pour réduire le risque de transmission

Le traitement ARV du sujet séropositif au VIH permet de réduire très fortement le risque de transmission du virus. On peut citer notamment le risque de transmission materno-foetale, évitée dans plus de 99 % des cas lorsque la femme enceinte bénéficie d'un dépistage et d'un traitement ARV efficace avant l'accouchement. Il existe une corrélation entre la virémie plasmatique et le risque de transmission. En effet, différentes études montrent que les personnes infectées par le VIH, correctement traitées et suivies, dont la CV est indétectable, sont moins contaminantes vis-à-vis de leurs partenaires sexuels.

Pour que la réduction du risque de transmission influe sur la dynamique de l'épidémie, plusieurs conditions doivent être réunies :

- un pourcentage élevé de personnes infectées doivent être traitées
- le traitement doit être initié précocément
- l'observance doit être maximale.

Cependant, il ne faut pas oublier qu'une CV plasmatique indétectable ne permet pas d'exclure la présence du virus dans le tractus génital. Le traitement doit donc être un outil supplémentaire de sécurité mais ne remplace pas l'usage du préservatif. L'incitation au dépistage et au traitement doit aujourd'hui être considérée comme une action préventive, complémentaire des actions comportementalistes.

III.F.2. Le traitement antirétroviral utilisé en prophylaxie en cas d'AEV

On entend par AEV :

- les accidents d'exposition au sang ou à un liquide biologique, survenant le plus souvent chez un professionnel de santé
- les accidents d'exposition sexuelle
- les accidents d'exposition survenant chez les usagers de drogues, par partage du matériel d'injection

Ces accidents exposent à un risque de transmission du VIH, mais aussi aux VHC et VHB et à d'autres infections sexuellement transmissibles. Leur prise en charge et l'accès au traitement post-exposition (TPE) restent à ce jour exclusivement hospitaliers. La fiche type de prise en charge d'un AEV au CHU de Rouen se trouve en annexe 9.

Suite à un AEV, la connaissance du statut sérologique du patient source est primordiale. L'instauration ou non d'un TPE est décidé par un médecin hospitalier référent pour le VIH et doit être réservé aux situations à risque identifiable de transmission du VIH. Il est d'autant plus efficace que son délai d'initiation est court : il faut s'efforcer de débiter le traitement dans les 4 premières heures qui suivent l'exposition et au plus tard 48 heures après l'exposition.

Le TPE consiste en une trithérapie et est composé en général de 2 INTI + 1 IP. L'association la plus utilisée est Kaletra® (lopinavir et ritonavir) + Truvada® (ténofovir et emtricitabine) mais les effets indésirables digestifs restent fréquents (Tosini, 2010). Le TPE est prescrit pour une durée initiale de 48 à 96 heures, à l'issue desquelles la personne exposée est revue par le médecin référent pour le VIH. Ce dernier pourra être amené à modifier le schéma thérapeutique, voire à l'interrompre selon le contexte (résultat négatif de la sérologie VIH du patient source par exemple). Si le médecin référent décide la poursuite du traitement, il reconduira la prescription pour une durée totale de 28 jours (Morlat, 2013).

- Si la personne source est séronégative pour le VIH, il est inutile d'effectuer une surveillance ultérieure, sauf s'il existe un risque de primo-infection en cours chez la personne source.
- Si la personne source est infectée par le VIH, le suivi comportera une sérologie à 6 semaines en l'absence de TPE ou à 2 mois et 4 mois en cas de TPE.

Les nouvelles molécules antirétrovirales, en plus de leur efficacité virologique démontrée, ont pour but principal d'améliorer la tolérance et pour certaines de réduire le nombre de prise. Le pharmacien d'officine est présent auprès des patients pour les aider à prendre leur traitement dans les meilleures conditions.

PARTIE III :
Prise en charge à l'officine
des patients infectés par le VIH

Depuis la sortie de la réserve hospitalière de tous les ARV en 1997, le pharmacien d'officine est le dernier intermédiaire entre la prescription et le patient. Il a donc un véritable rôle d'éducation thérapeutique auprès d'eux, pour expliquer les traitements et leur importance. D'après une enquête menée auprès de 653 patients séropositifs pour le VIH dans 59 services hospitaliers, et publiée dans le BEH du 9 septembre 2014, la dispensation des ARV se fait exclusivement en officine de ville pour 54 % des malades. Un tiers des patients continue toutefois à aller chercher ses médicaments exclusivement en pharmacie hospitalière, principalement par souci de discrétion. Afin d'apporter les meilleurs conseils au comptoir et favoriser la dispensation des ARV en ville, le pharmacien doit connaître les complications majeures liées aux traitements et les symptômes couramment rapportés à l'officine, ainsi que les principales interactions médicamenteuses.

I. Les effets indésirables majeurs connus du pharmacien

Depuis l'apparition des trithérapies, on observe chez les patients infectés par le VIH et sous traitement ARV, un ensemble d'évènements indésirables qui peuvent avoir des conséquences sur la qualité de vie des patients. Ces manifestations induisent souvent des difficultés d'observance et donc une baisse de l'efficacité des traitements. Les symptômes les plus fréquemment rapportés par les patients à l'officine seront détaillés par la suite.

La liste des effets indésirables cités ci-après n'est pas exhaustive et de nouveaux troubles sont susceptibles de se manifester. Dans ce cas, après avoir été alerté par le patient, les professionnels de santé déclarent tout nouvel effet indésirable aux centres de pharmacovigilance, situés dans les structures hospitalières. Les événements rapportés sont évalués et enregistrés, puis transmis à l'ANSM.

Les principaux effets indésirables au long cours peuvent être de différentes natures :

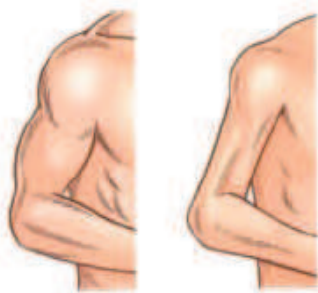
I.A. Anomalies de la répartition des graisses ou syndrome de lipodystrophie

I.A.1. Présentation clinique et diagnostic

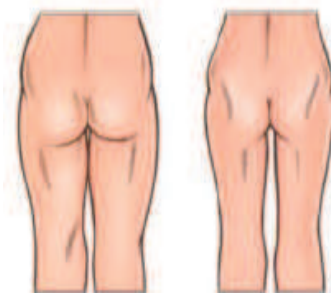
Les anomalies de la répartition des graisses ou lipodystrophie doivent être suspectées devant une ou des transformations morphologiques observées sous traitement ARV, indépendamment d'une variation du poids corporel.

Le diagnostic est essentiellement clinique, avec trois tableaux :

- la **lipoatrophie** correspond à une fonte périphérique du tissu adipeux et touche généralement les bras, les jambes, les fesses et le visage. Elle se caractérise par une apparition marquée du réseau veineux sous-cutané et de la structure osseuse (figures 17, 18 et 19).



**Figure 17 : Lipoatrophie
au niveau des bras
(D'après Laboratoire Abbott®, 2008)**

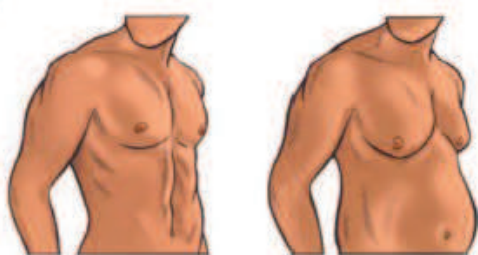


**Figure 18 : Lipoatrophie
au niveau des jambes et des fesses
(D'après Laboratoire Abbott®, 2008)**



**Figure 19 : Lipoatrophie
au niveau du visage
(D'après Laboratoire Abbott®, 2008)**

- la **lipohypertrophie** ou accumulation de tissu adipeux est localisée principalement au niveau du tronc, avec augmentation du tissu graisseux intra-abdominal, augmentation du volume des seins, du cou et de la région cervicale (bosse de bison) (figures 20 et 21).



**Figure 20 : Lipohypertrophie
au niveau des seins et du ventre
(D'après Laboratoire Abbott®, 2008)**



**Figure 21 : Lipohypertrophie
au niveau du cou (bosse de bison)
(D'après Laboratoire Abbott®, 2008)**

- le **syndrome mixte** associe les deux tableaux précédents. Ces deux formes coexistent très souvent chez un même patient et sont volontiers associées à des anomalies lipidiques et glucidiques.

L'examen clinique est essentiel pour évaluer et surveiller ces anomalies : mesure du poids, tour de taille, tour de hanches, tour de poitrine. Ces mesures doivent être réalisées avant introduction d'un traitement ARV, puis à intervalles réguliers sous traitement (une fois par an).

I.A.2. Physiopathologie

Plusieurs facteurs peuvent favoriser l'apparition de lipodystrophie : l'âge, le sexe, l'ancienneté et la sévérité de la maladie, la durée d'exposition aux traitements ARV. Certains traitements sont à l'origine d'un risque de lipodystrophie significativement plus élevé. Les INTI et les IP sont les deux principales classes d'ARV impliquées dans l'apparition de ce syndrome. Les INTI, et tout particulièrement les dérivés thymidiniques (stavudine et zidovudine) ont une toxicité directe sur les mitochondries par inhibition de l'ADN polymérase. La baisse d'ADN mitochondrial induit dans les adipocytes une lipolyse puis une apoptose (phénomène de mort cellulaire), à l'origine d'une lipoatrophie. Les IP sont en revanche associés à la survenue de lipohypertrophie. Ils provoquent une altération de la différenciation adipocytaire et une sécrétion inappropriée de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux (Baril, 2005).

I.A.3. Prise en charge

Devant un patient présentant une lipodystrophie, le médecin devra reprendre l'historique de la maladie et des ARV, évaluer l'état nutritionnel et les habitudes alimentaires en lien avec une diététicienne, faire le point sur le risque cardiovasculaire et dépister d'éventuelles anomalies métaboliques lipidiques et glucidiques. L'arrêt du tabac, la mise en place de règles hygiénodététiques et l'exercice physique régulier sont indispensables à la prise en charge de la lipodystrophie.

I.A.3.i. Prise en charge d'une lipoatrophie

➤ Modification du traitement ARV

La stavudine et la zidovudine doivent être interrompues et remplacées par un INTI moins toxique (ténofovir, abacavir). Un traitement sans INTI peut aussi être proposé. Toute modification du traitement ARV doit conduire à une ré-évaluation de la CV plasmatique dans le mois qui suit le changement, afin de vérifier la réponse virologique.

➤ Intervention au niveau du visage

Lorsqu'elle est marquée, la lipoatrophie a un retentissement psychologique important sur les patients. En complément de la modification du traitement ARV, il est donc possible de proposer une intervention réparatrice au niveau du visage avec des produits de comblement résorbables ou une autogreffe de tissu adipeux.

Les produits de comblement injectables résorbables ayant pour but d'obtenir l'épaississement progressif du derme sont les suivants :

- *acide polylactique* : Résorbable lentement et immunologiquement inerte, l'acide polylactique (New-Fill®) est très largement utilisé en chirurgie orthopédique et maxillofaciale ainsi que dans la correction des rides et cicatrices. Son mécanisme d'action repose sur une augmentation de la production de collagène par stimulation de la formation de fibroblastes et augmentation de la fibrose. L'efficacité du New-Fill® dans la lipoatrophie des patients VIH a été bien démontrée (Valantin, 2003). La durée de l'efficacité du traitement peut être estimée entre 1 et 3 ans. Le New-Fill® stimulant aussi la fibrose du tissu, il est préférable de choisir un autre produit en cas de dermabrasion antérieure ou de traitement par Roaccutane® pour l'acné.

Sur des lipoatrophies profondes et anciennes, le New-Fill® n'est pas toujours efficace et il faut envisager une autre solution si aucun bénéfice substantiel n'est noté après une série de cinq injections. Le produit et l'injection sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie dans cette indication.

- *acide hyaluronique* : C'est un polysaccharide, composant de la matrice extracellulaire du derme. Le Restylane SubQ® est une nouvelle forme, plus stable et plus durable (de 10 à 18 mois), utilisée en esthétique pour combler les sillons profonds. Bien toléré, il possède de fortes propriétés volumatrices mais sa résorption est rapide (quelques mois).

- *hydroxylapatite de calcium* : L'hydroxylapatite de calcium (Radiesse®) vient d'être approuvé pour la lipoatrophie faciale liée au VIH aux États-Unis, mais il y a peu de recul en France dans cette indication.

Les produits non résorbables destinés au comblement des rides font l'objet d'une mise en garde par l'ANSM depuis mai 2010. Ils sont déconseillés dans une finalité esthétique (risques d'effets indésirables graves retardés) mais ne sont pas déconseillés dans une finalité reconstructrice (Morlat, 2013).

➤ Autogreffe de tissu adipeux

L'autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure par la technique de Coleman nécessite une anesthésie générale. Le principe étant de prélever de la graisse du patient à un endroit où elle est en quantité normale ou excédentaire (le plus souvent au niveau abdominal) et de la réinjecter, après centrifugation, sous la peau des zones atrophiées, dans les joues et/ou les tempes. Les effets durent au-delà d'un an, sans complication. La graisse peut parfois se résorber en quelques années et une ré-intervention chirurgicale peut être nécessaire. Cet acte est pris en charge dans l'indication spécifique des lipoatrophies iatrogènes liées au VIH, après accord préalable de l'assurance maladie.

I.A.3.ii. Prise en charge d'une lipohypertrophie

La prise en charge de la lipohypertrophie est difficile, souvent peu satisfaisante. Il convient de modifier le traitement ARV au profit d'ARV moins délétères sur le plan métabolique, lorsque la situation virologique le permet (le plus souvent arrêt des IP).

Si l'accumulation de graisse cervicale, mammaire ou abdominale est importante et invalidante, le recours à un remodelage par une technique de lipoaspiration, qui ne concerne que le tissu sous-cutané, est possible. Le patient doit être averti du risque de récurrence plus important que dans la population générale. Ce type d'intervention peut être remboursé après une demande d'entente préalable auprès de l'assurance maladie.

I.B. Troubles métaboliques et risque cardiovasculaire

I.B.1. Anomalies du métabolisme lipidique

I.B.1.i. Présentation clinique et diagnostic

Les anomalies lipidiques sont très fréquentes chez les personnes sous traitement ARV et varient selon l'âge, l'état nutritionnel, le terrain génétique et l'état d'immunodépression. Il peut s'agir d'une hypertriglycémie (TG > 2 g/L soit 2,3 mmol/L) ou d'une hypercholestérolémie liée à une élévation du LDL-cholestérol (> 1,6 g/L soit 4,1 mmol/L) associée ou non à une diminution du HDL-cholestérol (< 0,35 g/L soit 0,9 mmol/L).

L'exploration d'une anomalie lipidique comporte :

- un dosage du cholestérol total
- un dosage du HDL-cholestérol
- un dosage des triglycérides
- un calcul du LDL-cholestérol

Ce bilan doit être réalisé avant toute initiation de traitement ARV, puis régulièrement une fois par an sous traitement ARV. En cas d'anomalie et d'intervention thérapeutique, les contrôles peuvent être plus réguliers jusqu'à la normalisation ou la stabilisation. Le bilan lipidique doit être fait après un jeûn de 12 heures, en régime alimentaire stable.

I.B.1.ii. Physiopathologie

La physiopathologie de ces désordres lipidiques est multifactorielle et il existe une relation entre ces troubles, le syndrome lipodystrophique, l'infection à VIH et les ARV. La responsabilité de chaque ARV est difficile à évaluer en raison de l'association des molécules au sein des multithérapies. Cependant, il a été montré que certains IP, dont le ritonavir, présentent un effet hépatique direct sur la production de VLDL-cholestérol avec une hypertriglycémie et une hyperLDLémie dès les premiers mois de traitement. Ainsi, son utilisation comme booster des autres IP suffit à modifier de manière significative les paramètres lipidiques. L'atazanavir et le darunavir sont les IP qui entraînent le moins de troubles lipidiques (Gotti, 2012) (Overton, 2012). Des anomalies lipidiques peuvent également s'observer avec les INNTI de part leur toxicité mitochondriale. Parmi les INNTI, l'efavirenz, contribue à l'augmentation des taux de triglycérides et de cholestérol total. La névirapine, quant à elle, a un profil lipidique favorable avec une augmentation du HDL-cholestérol.

I.B.1.iii. Prise en charge

Dans un premier temps, les mauvaises habitudes alimentaires (absorption excessive d'alcool, de produits sucrés ou de graisses d'origine animale) doivent être recherchées en lien avec une consultation diététique spécialisée si nécessaire. Le recours à l'exercice physique régulier et à l'arrêt du tabac doivent être évoqués.

Dans un second temps, la persistance des anomalies malgré un régime alimentaire peut faire envisager une modification du traitement ARV, avec remplacement de l'agent responsable :

- remplacement par un IP peu perturbateur des lipides, comme l'atazanavir ou le darunavir.
- remplacement par un INNTI, en l'absence d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant un INNTI. En effet, une résistance antérieure à un INNTI peut s'étendre à l'ensemble de la famille, du fait de leur faible barrière génétique. La névirapine confirme au long cours son profil lipidique favorable et sera préférée à l'efavirenz.
- remplacement par un inhibiteur d'intégrase, dépourvu d'effet délétère sur les lipides circulants chez les patients naïfs de traitement.

Dans un troisième temps, lorsqu'aucune des mesures précédemment citées n'a permis de normaliser le profil lipidique du patient, l'introduction d'agents hypolipémiants est possible. Cependant, ce n'est pas dénué de risques chez le patient infecté par le VIH en raison des interactions possibles (via le CYP3A) et du risque accru de rhabdomyolyse et de cytolyse hépatique. Il conviendra donc d'être vigilants vis-à-vis des interactions médicamenteuses avec les molécules intervenant dans la trithérapie.

Lorsque le taux de triglycérides est supérieur à 4g/L, l'utilisation de fibrates est recommandée, tout en surveillant régulièrement le bilan hépatique et les enzymes musculaires. Lorsqu'il est nécessaire d'abaisser le taux de LDL-cholestérol, les statines constituent le traitement de référence. Seules les statines non métabolisées au niveau du cytochrome P450 sont recommandées. La rosuvastatine (Crestor®) s'est montrée comme la molécule la plus efficace, en comparaison à la pravastatine (Vasten®, Elisor®). En cas d'hyperlipidémie mixte, l'objectif principal sera de diminuer le taux de LDL-cholestérol en raison de son impact sur le risque cardiovasculaire, mais en cas de persistance d'une triglycéridémie supérieure à 4g/L, une association statine-fibrate pourra être envisagée.

I.B.2. Anomalie du métabolisme glucidique et syndrome métabolique

I.B.2.i. Présentation clinique et diagnostic

On distingue différents stades d'hyperglycémie :

- le pré-diabète avec une glycémie à jeûn comprise entre 5,6 et 7 mmol/L (1,26 g/L)
- le diabète avec une glycémie à jeûn ≥ 7 mmol/L (1,26 g/L) ou ≥ 11 mmol/L (2 g/L) à n'importe quel moment de la journée

Le syndrome métabolique ou syndrome d'insulinorésistance est une situation à haut risque de diabète et expose à l'augmentation du risque cardiovasculaire.

Il se définit par une association d'au moins trois anomalies morphologiques, biologiques et cliniques, décrites dans le tableau 1 :

Obésité abdominale appréciée par la mesure du tour de taille ⁽¹⁾	≥ 102 cm chez l'homme ≥ 88 cm chez la femme
Pression artérielle	PAS ≥ 130 et/ou PAD ≥ 85 mmHg
Triglycérides	≥ 1,5 g/l (1,7 mmol/L)
HDL-cholestérol	< 0,4g/L (1 mmol/L) chez l'homme < 0,5g/L (1,3 mmol/L) chez la femme
Glycémie	≥ 1g/L (5,6 mmol/L)

⁽¹⁾ Chez le patient infecté par le VIH, la présence d'une lipodystrophie clinique peut remplacer ce critère

Tableau 1 : Les critères diagnostiques du syndrome métabolique

I.B.2.ii. Physiopathologie

Les adipocytes ont une physiologie différente qui varie selon leur localisation. Ainsi, la lipolyse qui entraîne la libération d'acides gras (AG) dans la circulation sanguine est plus importante dans les adipocytes viscéraux que sous-cutanés. Ces AG, libérés en trop grande quantité, vont ensuite atteindre le foie et y provoquer une activation de la synthèse des triglycérides, pour la plupart libérés sous forme de VLDL circulants tandis que les autres seront stockés dans le foie. L'exposition chronique des cellules hépatiques à de fortes concentrations d'AG va entraîner une inhibition de leur réponse à l'insuline. Cependant, la production hépatique de glucose par dégradation du glycogène, physiologiquement inhibée par l'insuline, est mal régulée dans cette situation. Cela aura pour conséquence une augmentation de l'apport de glucose aux cellules pancréatiques qui répondront par une sécrétion accrue d'insuline. Ainsi l'excès de graisse viscérale s'associe à une résistance à l'insuline, une stéatose hépatique pouvant évoluer vers la cirrhose et une dyslipidémie mixte avec surproduction de VLDL.

Chez les patients atteints de lipoatrophie sévère, des syndromes majeurs d'insulino-résistance sont retrouvés. En effet, les adipocytes sous-cutanés présentent un rôle positif dans la sensibilité à l'insuline, en permettant le stockage des AG sous forme de triglycérides, leur évitant ainsi de s'infiltrer de manière excessive dans les autres tissus.

Au niveau du foie, du muscle et des cellules pancréatiques, il a été montré *in vivo* et *in vitro* qu'une exposition chronique à des quantités excessives d'AG perturbait la sécrétion d'insuline en s'opposant à l'entrée du glucose dans les cellules. Ce phénomène est appelé "lipotoxicité" (Katlama, 2009).

Par conséquent l'utilisation de certains IP (ritonavir, indinavir, lopinavir) et de certains INTI (stavudine, zidovudine) qui engendrent des phénomènes de lipodystrophie, seront à l'origine d'un sur-risque d'apparition d'anomalies glucidiques.

I.B.2.iii. Prise en charge

La présence d'un pré-diabète ou d'un syndrome métabolique impose une prise en charge globale visant à prévenir l'apparition d'un diabète et à contrôler les facteurs de risque cardiovasculaires. Cette prise en charge comporte :

- une éducation hygiéno-diététique avec pratique d'une activité physique régulière pour contrôler un éventuel surpoids
- l'arrêt du tabac
- une modification du traitement ARV en favorisant les molécules dont le profil métabolique est plus favorable

Le diagnostic d'un diabète doit conduire à une consultation rapide de diabétologie. Sa prise en charge est basée sur le résultat de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui reflète les glycémies moyennes des six semaines précédant le dosage. Elle doit être maintenue le plus longtemps possible inférieure à 7%.

Lorsque les règles hygiéno-diététiques ne suffisent pas, la metformine (Glucophage®) permet d'améliorer spécifiquement la sensibilité à l'insuline. Une évaluation des interactions médicamenteuses avec le traitement ARV du patient devra toujours être effectuée au préalable. En cas d'échec, c'est-à-dire en cas de persistance de troubles glucidiques, le spécialiste pourra avoir recours à d'autres antidiabétiques oraux et/ou à l'insuline. Le traitement du diabète devra s'accompagner du dépistage de ses complications.

I.B.3. Risque cardiovasculaire

I.B.3.i. Epidémiologie et facteurs de risque

Le risque cardiovasculaire est une problématique majeure à prendre en compte dans le suivi des patients séropositifs pour le VIH. En effet, en France, les maladies cardiovasculaires constituent la troisième cause de décès des patients vivant avec le VIH (Henard, 2013). Le risque d'infarctus du myocarde est plus élevé que dans la population générale (Lang, 2010).

Les facteurs de risque classiques (âge, antécédents familiaux, HTA ...) sont retrouvés chez les patients infectés par le VIH avec la même fréquence que dans la population générale, avec toutefois un tabagisme actif plus important chez les personnes infectées par le VIH.

Certains traitements ARV présentent un effet délétère sur le système cardiovasculaire, de par leurs effets sur les métabolismes glucidiques et lipidiques.

I.B.3.ii. Prise en charge et prévention

L'objectif principal est d'identifier les patients à haut risque cardiovasculaire et de leur proposer une prise en charge thérapeutique dont l'efficacité a été démontrée dans la population générale. La prise en charge du sevrage tabagique doit être une priorité compte tenu de son impact élevé sur le risque d'infarctus du myocarde. La modification du traitement ARV doit être envisagée avec remplacement de l'IP par une molécule d'une autre classe.

Chez les patients à risque élevé de présenter un événement cardiovasculaire, une faible posologie d'aspirine (Kardégic®) est recommandée (75-325 mg/j) comme dans la population générale en prévention primaire, ainsi que la prise en charge des dyslipidémies et de l'hypertension artérielle.

I.C. Atteintes hépatiques

I.C.1. Physiopathologie

La survenue d'anomalies hépatiques chez les patients infectés par le VIH est fréquente et tous les ARV sont susceptibles d'en être la cause. Dans la majorité des cas, ces perturbations sont totalement asymptomatiques mais peuvent parfois exposer les patients à des lésions hépatiques sévères si elles sont négligées. Certains facteurs peuvent aggraver ces atteintes comme la co-infection par les virus des hépatites B et C, la prise chronique d'alcool, des troubles lipidiques et/ou glucidiques sous traitement ARV, etc. La toxicité hépatique des ARV se manifeste dans des délais différents selon les molécules utilisées.

➤ Les anomalies précoces surviennent dans les premiers mois après l'introduction d'un traitement ARV. Avec l'efavirenz, elles sont en règle générale peu sévères et peuvent être associées à des manifestations cutanées.

Pour la névirapine et l'abacavir, le mécanisme physiopathologique est le plus souvent de type immuno-allergique, avec une réaction d'hypersensibilité incluant fièvre et signes cutanés parfois sévères (rashes), imposant l'arrêt du traitement.

➤ Les anomalies tardives apparaissent plusieurs mois après l'instauration d'un traitement ARV et s'observent chez des patients exposés depuis de longues années aux dérivés thymidiniques. La stéato-hépatite est considérée comme une conséquence directe de la toxicité mitochondriale liée à l'exposition prolongée aux INTI. La stéatose est en général multifactorielle, avec notamment l'impact direct de certains ARV, les perturbations du métabolisme glucidolipidique et la survenue d'un syndrome métabolique. Le développement d'une insulino-résistance apparaît comme un élément central dans le développement de la stéatose hépatique.

I.C.2. Prise en charge

Le respect des règles hygiéno-diététiques, bénéfiques dans la population générale, est recommandé et le patient doit être aidé dans leur mise en oeuvre : exercice physique régulier, arrêt de l'alcool, régime équilibré et hypocalorique en cas de surpoids. Elles permettent de diminuer la résistance à l'insuline. Chez un patient sous traitement ARV, il conviendra aussi de surveiller tout particulièrement la fonction hépatique en dosant régulièrement les transaminases, les gamma-GT et les phosphatases alcalines. La fréquence des analyses dépendra du contexte individuel.

I.D. Atteintes osseuses

I.D.1. Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de l'architecture osseuse, ayant pour conséquence une fragilité osseuse accrue, pouvant conduire à des fractures. Il existe une relation directe entre la baisse de densité minérale osseuse (DMO) et le risque de fracture.

Certains facteurs de risque sont partagés par la population générale (âge, tabagisme, alcoolisme, IMC faible, ménopause, carence en vitamine D) tandis que d'autres sont spécifiques aux patients infectés par le VIH (CD4 < 200/mm³ ou stade SIDA, co-infection par le VHC, traitement ARV) (Brown, 2006).

Lors de l'instauration d'un traitement ARV, la DMO baisse de façon notable, surtout lors des deux premières années de traitement, voire même dans les premiers mois. La baisse est importante tant au niveau du rachis lombaire qu'à la hanche quand le traitement comporte du ténofovir et semble plus importante au niveau du rachis lombaire quand le traitement comporte un IP. La prévalence de l'ostéoporose chez les patients infectés par le VIH varie de 3 à 22% et se situe à un niveau plus élevé que dans la population générale (Cazanave, 2008). Le niveau de prévalence ne justifie pas un dépistage systématique généralisé. Cependant, un dépistage ciblé par ostéodensitométrie doit être proposé aux patients à risque. Il est parfois utile de mesurer la taille, en effet, une perte de taille peut traduire des tassements vertébraux asymptomatiques.

La prévention de l'ostéoporose repose sur les mesures hygiéno-diététiques usuelles, la prise en charge du sevrage tabagique et de l'alcoolisme, et si nécessaire une supplémentation en calcium et en vitamine D. Une carence en vitamine D et/ou en calcium doit être compensée. L'indication et le choix du traitement est à discuter en fonction de l'âge, du statut hormonal (ménopause), de l'évolution de l'ostéoporose, de son siège (col ou rachis) et des données biologiques.

Si un traitement est nécessaire, les médicaments les plus utilisés sont ceux de la classe des bisphosphonates. Ces molécules sont des inhibiteurs de la résorption osseuse, ils limitent donc la perte osseuse. Les plus fréquemment prescrits sont le Fosamax® (alendronate) ou l'Actonel® (risédronate), dont les modalités de prise doivent être respectées. Le patient devra être prévenu des effets digestifs possibles (McComsey, 2007).

I.D.2. Ostéonécrose

L'ostéonécrose correspond à la mort d'un fragment de tissu osseux, due à une interruption de la circulation sanguine. On parle aussi d'infarctus osseux. L'incidence de l'ostéonécrose est plus élevée chez les patients infectés par le VIH (0,03 à 0,37 cas pour 100 personnes-années) que dans la population générale (0,003 à 0,006 cas pour 100 personnes-années) (Morse, 2007).

Trois facteurs de risque sont significativement associés à l'ostéonécrose :

- le nadir des lymphocytes CD4
- la durée d'exposition aux ARV
- les antécédents de pathologies liés au VIH

Il n'y a pas de spécificité de la prise en charge dans le contexte du VIH par rapport aux ostéonécroses en général. Une plus grande vigilance doit être exercée chez les patients ayant des hypertriglycérémies importantes et/ou ayant reçu des corticoïdes (Rozenberg, 2009).

I.E. Complications neurologiques

I.E.1. Physiopathologie

Le virus du VIH peut infecter les tissus nerveux via son tropisme pour les cellules lymphoïdes neuronales. Il peut atteindre le système nerveux central (SNC) dès les premiers jours de l'infection. Tous les ARV n'ont pas la même biodisponibilité cérébrale et c'est ce qui explique la présence plus ou moins marquée de troubles neurocognitifs sous traitement. En 2008 a été établie une classification des ARV en fonction de leur capacité de pénétration dans le LCR : c'est le score de Charter.

Le tableau 2 classe les différents ARV en fonction de leur pénétration et leur efficacité au niveau cérébral :

	Pénétration dans le SNC			
	Bonne	Assez bonne	Assez mauvaise	Mauvaise
INTI	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Ténofovir
INNTI	Névirapine	Efavirenz	Etravirine	
IP	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Fosamprenavir	Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
Inhibiteurs d'entrée et de fusion		Maraviroc		Enfuvirtide
Inhibiteur d'intégrase		Raltégravir		

Tableau 2 : Pénétration des ARV dans le SNC quantifiée par le score de Charter

Depuis 2007, la classification dénommée HAND, pour HIV-Associated Neurocognitive Disorders, distingue trois niveaux de gravité croissante en fonction des résultats obtenus lors d'une évaluation neuropsychologique et de l'aptitude dans les activités de la vie quotidienne (Antinori, 2007) :

- déficit neuropsychologique asymptomatique
- trouble cognitif léger
- démence associée au VIH

Alors même que l'incidence des formes les plus sévères a drastiquement diminué chez les patients bien traités, il est admis que 30 à 50 % des patients infectés par le VIH présentent aujourd'hui des troubles neurocognitifs, incluant cependant jusqu'à 60 % de formes asymptomatiques (Morlat, 2013).

La fonction cognitive des patients infectés par le VIH peut également être affectée par l'effet de comorbidités comme la consommation de produits psychoactifs, les troubles psychiatriques, la co-infection par le VHC, l'existence d'un diabète et d'un syndrome métabolique, un syndrome d'apnée du sommeil et surtout une pathologie cérébrovasculaire dont la prévalence augmente fortement avec l'âge (Bonnet, 2013).

I.E.2. Dépistage

Lors de chaque consultation annuelle, une évaluation des fonctions cognitives peut être d'un grand intérêt dans certaines situations : âge supérieur à 50 ans, plaintes mnésiques (concentration, mémoire, attention), infection à VIH avancée ou non contrôlée, co-infection par le VHC. Le niveau de la plainte cognitive peut être évalué à l'aide d'autoquestionnaires simples (figure 22).

Questionnaire n°1	
(1) «Vous arrive-t-il de ressentir des troubles de la mémoire par exemple, oubliez-vous des rendez-vous ou la survenue d'événements récents?»	Une réponse «très souvent» à au moins l'un de ces items témoignerait d'une plainte cognitive
(2) «Vous arrive-t-il d'avoir l'impression d'être plus lent pour raisonner, planifier des activités ou résoudre des problèmes ?»	
(3) «Avez-vous des difficultés pour vous concentrer ou focaliser votre attention? Par exemple, suivre une conversation, lire un livre ou regarder la télévision».	
Questionnaire n°2	
(1) Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne moins bien ?	Une réponse « Oui » à au moins 4 questions ou à la question (5) témoignerait d'une plainte cognitive.
(2) Avez-vous l'impression d'enregistrer moins bien ?	
(3) Oubliez-vous des rendez-vous importants ?	
(4) Perdez-vous vos affaires plus souvent ou plus longtemps ?	
(5) Rencontrez-vous des difficultés d'orientation (ne pas reconnaître un endroit où vous êtes déjà allé) ?	
(6) Vous arrive-t-il d'oublier complètement des événements (photo, récit) ?	
(7) Vous arrive-t-il d'avoir des manques du mot ?	
(8) Connaissez-vous une baisse d'activité de peur de vous tromper ?	
(9) Connaissez-vous une modification du caractère (repli, moins d'intérêt) ?	

Figure 22 : Exemple de questionnaires de plaintes cognitives

Les tests de dépistage cliniques sont des tests simples, d'une durée de 30 minutes environ et qui vont permettre au clinicien de réaliser une première évaluation. En cas d'anomalies dépistées, les patients doivent être orientés vers une consultation spécialisée de neurologie.

I.E.3. Prise en charge

Les troubles neurocognitifs ont pour conséquence une moins bonne observance thérapeutique, génératrice d'un échappement virologique avec risque de sélection de souches virales résistantes.

Chez les patients naïfs de traitement ARV, le niveau de réplication virale est élevée dans le LCR, d'où la sévérité des troubles neurocognitifs. Le traitement standard repose sur l'instauration d'une thérapeutique ARV, limitant la pénétration du virus dans le SNC. Il est préférable d'utiliser des molécules dites neuro-actives, c'est-à-dire dotées d'un meilleur niveau de pénétration et d'efficacité dans le compartiment cérébral (névirapine, abacavir, zidovudine, lopinavir ...).

II. Le rôle du pharmacien dans la surveillance des interactions médicamenteuses

Des interactions pharmacocinétiques surviennent lorsque la présence d'un médicament modifie la concentration plasmatique ou tissulaire d'un autre médicament et change son absorption, sa distribution, son métabolisme ou son élimination. Avec les ARV, elles sont possibles d'une part lorsque les ARV sont associés entre eux mais aussi lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments destinés à traiter des pathologies opportunistes ou des pathologies associées. Il est également préférable de ne pas associer des ARV ayant la même toxicité.

Les cytochromes P450 sont responsables du métabolisme hépatique de la plupart des médicaments. Le CYP3A4 représente environ 30% de l'ensemble des cytochromes identifiés chez l'homme au niveau hépatique et entre en jeu dans plus de 50% du métabolisme des médicaments et donc des ARV.

Les principales interactions médicamenteuses rencontrées concernent les IP et les INNTI.

II.A. Interactions médicamenteuses entre antirétroviraux

II.A.1. Interactions médicamenteuses des INTI

Les INTI présentent peu d'interactions puisqu'ils ne sont pas métabolisés par les cytochromes P450. Néanmoins, certaines associations entre INTI ne sont pas recommandées :

- **abacavir et ténofovir** : une étude récente montre une non-additivité de l'efficacité. Cette association semblerait avoir une efficacité moindre que l'abacavir seul (Goicoechea, 2010).
- **didanosine et ténofovir** : le ténofovir inhibe l'enzyme responsable du métabolisme de la didanosine, ce qui entraîne une hausse de ses concentrations et donc une majoration potentielle d'effets indésirables (Morse, 2007).
- **stavudine et zidovudine** : ces molécules sont phosphorylées par la même enzyme intracellulaire (thymidine kinase). Cet antagonisme entraîne une diminution de l'efficacité des deux médicaments ⁽³⁾.
- **stavudine et didanosine** : cette association n'est pas recommandée du fait de l'augmentation de la toxicité mitochondriale.

II.A.2. Interactions médicamenteuses des INNTI

Les INNTI sont métabolisés au niveau hépatique, donc toutes les molécules inductrices ou inhibitrices enzymatiques sont susceptibles de modifier leurs concentrations plasmatiques. Les INNTI sont des inducteurs enzymatiques, donc susceptibles de modifier le métabolisme de molécules associées et d'en diminuer l'efficacité. Les INNTI ne doivent pas être associés entre eux. Les recommandations concernant les co-administrations sont détaillées dans le tableau 3 :

Névirapine	➤ L'association névirapine-efavirenz n'est pas recommandée en raison d'une toxicité accrue et de l'absence de bénéfice en terme d'efficacité par rapport à l'administration d'un INNTI seul. ➤ L'association névirapine-etravirine peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'etravirine et une perte de son efficacité. ➤ Aucune étude d'interaction avec la rilpivirine n'a été réalisée.
Efavirenz	➤ Etant donné que l'utilisation de deux INNTI n'a pas montré de bénéfices en terme d'efficacité et de sécurité d'emploi, la co-administration de l'efavirenz et d'un autre INNTI n'est pas recommandée.
Etravirine	➤ L'association de l'etravirine avec les autres INNTI peut entraîner une diminution significative de la concentration plasmatique de l'etravirine et une perte de son efficacité thérapeutique.
Rilpivirine	➤ Il n'est pas recommandé de co-administrer la rilpivirine avec d'autres INNTI.

Tableau 3 : Recommandations concernant les co-administrations entre INNTI

II.A.3. Interactions médicamenteuses des IP

Les IP sont des inhibiteurs du cytochrome P450, avec une forte affinité pour le CYP3A4. Les interactions médicamenteuses sont donc nombreuses. Le ritonavir (Norvir®) est l'une des molécules inhibitrices la plus puissante du CYP3A4. Sa co-administration avec une molécule métabolisée par ce cytochrome peut augmenter les concentrations plasmatiques de celle-ci. C'est la raison pour laquelle on l'utilise comme booster.

Les IP présentent des interactions médicamenteuses avec les autres classes d'ARV :

- avec les INTI : le ténofovir peut diminuer les concentrations plasmatiques d'atazanavir. Au contraire, le lopinavir et l'atazanavir boostés par le ritonavir vont augmenter les concentrations de ténofovir, ce qui nécessite une surveillance accrue de la fonction rénale.
- avec les INNTI : par leur caractère inducteur enzymatique, ils contribuent à la diminution des concentrations plasmatiques des IP et donc à leur efficacité. En cas d'association de l'efavirenz à l'atazanavir, une adaptation posologique est nécessaire.

II.B. Interactions médicamenteuses des antirétroviraux avec d'autres classes médicamenteuses

De part leur métabolisme, les ARV sont responsables de nombreuses interactions, aussi bien entre eux, qu'avec d'autres classes thérapeutiques. Il est cependant difficile d'en établir une liste exhaustive et différents outils existent pour aider les professionnels de santé : l'ouvrage de Dariosecq (Dariosecq, 2009) et le site <http://www.hiv-druginteractions.org>. Seules les interactions majeures seront détaillées.

II.B.1. Interactions médicamenteuses avec les INTI

Il est déconseillé d'associer les INTI avec :

- *tous les nitro-imidazolés* : inhibiteurs enzymatiques, ils peuvent provoquer une augmentation de la concentration plasmatique des ARV. Les effets indésirables sont donc à surveiller.
- *certaines cytotoxiques* (vincristine, vinblastine) car le risque de neuropathie périphérique augmente
- *l'isoniazide* car le risque de neuropathie périphérique augmente

La pentamidine (molécule antiparasitaire utilisée par voie IV) ne doit pas être utilisée en même temps que la stavudine et la didanosine en raison d'un risque de pancréatite. Le ténofovir ne doit être utilisé avec aucun autre médicament néphrotoxique (Yéni, 2010).

II.B.2. Interactions médicamenteuses avec les INNTI

Les INNTI sont déconseillés avec :

- la rifampicine
- les antifongiques
- les anticonvulsivants

Les INNTI sont contre-indiqués avec les dérivés de l'ergot de seigle et le millepertuis.

II.B.3. Interactions médicamenteuses avec les IP

Tous les IP sont contre-indiqués avec :

- *la simvastatine et l'atorvastatine* : en raison du risque accru de rhabdomyolyse. En cas d'hypercholestérolémie, l'utilisation d'autres statines telles que la fluvastatine, la pravastatine ou encore la rosuvastatine est envisagée.
- *la rifampicine et le millepertuis* : par leur action inductrice enzymatique, ces molécules peuvent conduire à une diminution de la concentration de l'IP et donc à une diminution de son efficacité.
- *le buprénorphine, le pimozide, l'halofantrine, la mizolastine* : avec ces molécules, le risque de troubles du rythme et notamment de torsades de pointe est majoré.
- *les dérivés de l'ergot de seigle* : ils sont à l'origine d'ergotisme pouvant conduire à la nécrose des extrémités par diminution du métabolisme hépatique des alcaloïdes.

L'association d'un IP avec des substances métabolisées par le CYP3A et à marge thérapeutique étroite est à proscrire. C'est le cas des anticonvulsivants comme la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital...

III. La vie quotidienne des patients traités et conseils associés à l'officine

L'infection par le VIH traitée par ARV peut entraîner chez les malades de nombreux troubles et symptômes plus ou moins invalidants au quotidien, dont certains peuvent être pris en charge à l'officine. Pour assurer un bon suivi des traitements, le pharmacien doit être en mesure de rassurer les patients et sécuriser la prise en charge en leur conseillant notamment de proscrire l'automédication.

III.A. Prise en charge par le pharmacien des maux du quotidien

Les symptômes les plus fréquemment rapportés par le patient à l'officine peuvent être classés en quatre rubriques :

III.A.1. Manifestations digestives

Les troubles digestifs sont les symptômes les plus répandus chez les personnes sous traitement ARV. Ils se manifestent sous forme de nausées, de diarrhées, de gastralgies, de reflux, de douleurs abdominales, de ballonnements et de flatulences. Le pharmacien est présent pour aider le patient à les reconnaître, les décrire et les prendre en charge, tout en le dirigeant vers une consultation médicale si nécessaire.

Généralement, ces troubles affectent surtout le confort de vie et sont sources de contraintes notamment en cas de diarrhées. Ils peuvent aussi occasionner une gêne familiale et sociale. Les effets gastro-intestinaux sont principalement associés aux IP dont le ritonavir, le lopinavir, le nelfinavir et l'indinavir. Certains INTI peuvent également être en cause (zidovudine, didanosine). Les troubles digestifs sont fréquents en début de traitement et varient selon la susceptibilité de chacun.

III.A.1.i. Les nausées et vomissements

Avant l'instauration du traitement, le patient doit être informé de la survenue possible de nausées et vomissements. Ces troubles sont souvent de courte durée et disparaissent le plus souvent d'eux-mêmes.

Toutefois, s'ils persistent, le pharmacien n'hésitera pas à orienter le patient vers le médecin. En cas de vomissements survenant immédiatement après la prise médicamenteuse, une nouvelle prise s'impose.

Pour une meilleure tolérance, le pharmacien peut conseiller :

- d'associer les médicaments avec l'alimentation (si aucune incompatibilité n'a été identifiée)
- de manger par petites portions des aliments appréciés et dont le patient a particulièrement envie
- de prendre des repas froids plutôt que chauds, peu gras et d'éliminer l'alcool

Si besoin, le dompéridone (Motilium®) ou le métoclopramide (Primpéran®) peuvent être utilisés mais ne sont disponibles que sur prescription médicale.

III.A.1.ii. Les diarrhées

Les diarrhées prolongées entraînent un état de fatigue et peuvent induire un abandon de traitement. Elles entraînent des modifications d'absorption des médicaments, des pertes en sels minéraux et une déshydratation.

Le pharmacien peut donner différents conseils diététiques.

- Privilégier les repas à base de pâtes, riz, semoule, pommes de terre, carottes cuites, bananes, ainsi que l'eau de cuisson du riz comme boisson.
- Exclure les aliments à résidus cellulose importants (choux, tomates, concombres, poireaux...), les boissons glacées. Les produits laitiers non fermentés sont à éviter.
- Éviter le thé et le café qui contribuent à l'accélération du transit.
- Boire suffisamment d'eau minérale pour palier les pertes en sels minéraux.

Le lopéramide (Imodium®, Arestal®) est le principe actif le plus utilisé pour traiter les diarrhées chez les patients infectés par le VIH. Le pharmacien doit porter une attention particulière à la prise de diosmectite (Smecta®) qui présente un fort pouvoir absorbant et qui doit donc être conseillée à distance des repas et des autres médicaments (au moins 2 heures).

III.A.1.iii. Les reflux gastro-oesophagiens (RGO) et les gastralgies

Les RGO et les gastralgies peuvent être atténués par la prise d'eau en quantité suffisante (1,5L répartis en petites quantités sur 24h) et par la prise de nourriture. Le pharmacien doit être vigilant car de nombreuses spécialités destinées à soulager ces troubles sont disponibles à l'officine sans prescription médicale mais toutes ne sont pas compatibles avec un traitement ARV.

Les alginates (Gaviscon®), destinés à flotter à la surface du bol alimentaire, et la diméticone (Pepsane®), formant une couche protectrice homogène tapissant la muqueuse gastrique, peuvent améliorer les symptômes. Il faut par contre éviter les anti-acides à base de sels d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium (Maalox®, Xolaam®) ainsi que les silicates et les argiles (Bédelix®). En effet, ces derniers peuvent adsorber, complexer voire inactiver les substances médicamenteuses, ce qui peut conduire à l'échec des traitements. Les anti-acides (Ranitidine®) et les inhibiteurs de la pompe à protons (Mopral®, Inexium®) modifient l'acidité gastrique et donc l'absorption de certains ARV. Bien qu'ils soient disponibles sans ordonnance, leur administration reste soumise à avis médical.

Afin d'éviter ces troubles, le pharmacien peut recommander :

- de manger en petites quantités et de limiter les plats trop épicés, trop riches en matières grasses, les boissons glacées ou trop chaudes, le thé, le café, les sodas
- de prendre les repas assis, dans le calme, à heures régulières
- de supprimer ou limiter autant que possible le travail nécessitant une antéflexion prolongée tel que le ménage ou le jardinage
- de privilégier une position surélevée pour dormir (buste relevé d'au moins 15 centimètres) et ne pas se coucher juste après un repas
- de supprimer les ceintures (le port de bretelles est recommandé chez l'homme)
- de bannir le tabac car il réduit l'efficacité du sphincter inférieur de l'oesophage
- d'éviter l'aspirine qui irrite l'estomac et aggrave parfois les symptômes

III.A.1.iv. Les ballonnements et les flatulences

Les ballonnements, gaz et flatulences sont pénibles pour le patient et s'accompagnent souvent de douleurs abdominales spasmodiques. Le pharmacien peut conseiller les règles hygiéno-diététiques mentionnées ci-dessus et préconiser la prescription par le médecin et l'administration de trimébutine (Débridat®) ou de phloroglucinol (Spasfon®). Les spécialités contenant du charbon activé, en dépit de leur efficacité, sont à proscrire car leur effet absorbant est très important et se maintient pendant près de 8 heures, ce qui peut perturber l'efficacité du traitement ARV.

III.A.2. Manifestations respiratoires

Les manifestations respiratoires principalement rencontrées sont la dyspnée et la toux. Elles sont plus ou moins sévères, peuvent être présentes à tous les stades de la maladie et sont parfois liées à des infections opportunistes (pneumocystose, tuberculose pulmonaire). Dans ce cas, le pharmacien doit savoir reconnaître les signes de gravité et orienter rapidement le patient vers une prise en charge médicale adaptée.

Les symptômes respiratoires à type de dyspnée, pharyngite et toux sont observés chez 20% des patients à un stade précoce d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Des cas d'hypersensibilité à l'abacavir d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients présentant des symptômes respiratoires dans 80% des cas et pour lesquels une affection respiratoire aiguë (pneumonie, bronchite ou syndrome pseudo-grippal) avait été initialement diagnostiquée (FIP, 2004).

Le pharmacien peut être confronté à des situations graves demandant une prise en charge urgente. Les signes de gravité à repérer sont les suivants :

- des difficultés à respirer, voire un étouffement
- une parole entrecoupée
- des douleurs thoraciques
- une diminution ou une augmentation de la fréquence respiratoire et de la tension artérielle
- une sudation, une cyanose au niveau des ongles
- une anxiété et une agitation
- un encombrement pulmonaire rapide, des crachats sanglants

Les personnes infectées par le VIH sont exposées pendant la saison hivernale aux infections ORL et broncho-pulmonaires banales, virales et/ou bactériennes, qui peuvent être prises en charge à l'officine. Une rhinopharyngite peut bénéficier de décongestionnants, d'antiseptiques locaux et/ou d'inhalations. En cas de toux productives, les fluidifiants et expectorants (acétylcystéine, carbocistéine) peuvent soulager le patient. Les maux de gorge, les laryngites et pharyngites peuvent être apaisés par des collutoires ou des pastilles contenant un anesthésique local et/ou un antiseptique.

III.A.3. Manifestations cutané-muqueuses

Les manifestations cutané-muqueuses, bénignes ou non, sont nombreuses : sécheresse cutanée, anomalies des phanères (cheveux, poils et ongles), infections bactériennes ou fongiques de la peau et des muqueuses, atteintes virales du zona ophtalmique ou cutané, éruptions plus ou moins extensives accompagnées de rash, toxidermies et hypersensibilités.

Les toxidermies les plus courantes sont l'exanthème maculo-papuleux et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Ces toxidermies sont principalement observées avec la névirapine, l'efavirenz et l'abacavir (Caumes, 2003).

Les allergies sont très appréhendées par les patients et il est important d'en parler avec lui pour anticiper et dédramatiser les craintes, sans banaliser les risques. Il s'agit d'apprendre au patient à reconnaître les signes et à réagir à bon escient. La remise de documents telle que la carte d'alerte pour l'abacavir permet de rassurer et sécuriser le patient. Le cas particulier de l'hypersensibilité à l'abacavir doit être bien expliqué puisque les manifestations sont très peu spécifiques. En période d'infections saisonnières virales, les symptômes peuvent être confondus avec des réactions allergiques et provoquer un arrêt de traitement à tort. En présence de manifestations allergiques, le patient doit être vigilant et ne doit pas hésiter à se tourner vers son pharmacien. En effet, les interactions de certains antihistaminiques avec les IP sont à redouter. La prise de loratadine (Clarytine®) peut provoquer des troubles du rythme très graves. Il a été montré que seule la prise de cétirizine (Virlix®) était possible (FIP, 2004).

Outre les manifestations allergiques, la xérose ou sécheresse cutanée est observée chez un tiers des patients infectés par le VIH. C'est une cause majeure de prurit, qui est aggravée par certains ARV comme l'indinavir en particulier et qui est majorée pendant l'hiver. Les lésions prédominent à la face antérieure des jambes. Le pharmacien pourra conseiller l'utilisation de savons dermatologiques surgras, de savons hypoallergéniques et prendre des douches à température modérée. Les bains moussants et les déodorants parfumés doivent être évités. Le traitement consiste en l'application locale d'un émollient (Xémose®, Lipikar®, Dexeryl®, ce dernier étant le seul remboursé par la sécurité sociale) le soir et après la douche.

Les cheveux, poils et ongles peuvent aussi changer d'aspect, devenir plus fragiles, voire tomber. L'adaptation des doses permet souvent d'éviter ces désagréments et peut être envisagée avec le médecin.

Le pharmacien doit toujours rassurer le patient sur les infections bénignes et passagères (mycoses, herpès, gale) qui sont gênantes pour une vie de couple et parfois douloureuses. Ces infections peuvent être traitées par des traitements locaux et généraux pendant une courte durée. Face aux multitudes de manifestations dermatologiques auxquelles le pharmacien peut être confronté, il doit toujours rester vigilant, poser les questions importantes et repérer les situations d'urgence.

➤ **Urgence allergique** : début brutal de signes non spécifiques tels que prurit, urticaire, sensation de chaleur, malaise, étourdissement, angoisse, tachycardie, nausées, diarrhées, crampes, conjonctivite. Des signes respiratoires amènent à une prise en charge immédiate, notamment en cas de bronchospasmes, d'oppression thoracique, de prurit pharyngé. Dans le pire des cas, il peut y avoir une perte de connaissance, une fièvre élevée, un oedème pharyngo-laryngé, gonflement des mains, des paupières, de la bouche (oedème de Quincke).

➤ **Urgence infectieuse (zona)** : fièvre, ganglions, douleurs névralgiques suivant des trajets costaux sur la moitié du corps, picotements, gêne, brûlures, céphalées, plaques rouges et inflammées précédant les éruptions vésiculeuses. Les yeux peuvent également être atteints avec un rétrécissement du champ visuel, des douleurs au niveau du globe oculaire et des régions adjacentes.

III.A.4. Manifestations générales et neuropsychologiques

III.A.4.i. La fatigue

La fatigue est un symptôme toujours présent qui se caractérise par une lassitude continue, des moments sans force ni énergie, une envie de dormir exagérée ou encore une tension nerveuse exacerbée. La fatigue peut influencer sur l'observance car elle engendre la plupart du temps des ruptures de rythme. Des troubles du sommeil peuvent également accompagner et/ou aggraver la fatigue.

Le pharmacien, de par sa disponibilité, est à l'écoute du patient au jour le jour, constatant les variations du tonus et de l'humeur. Il pourra recommander d'adopter quelques règles de base pour rétablir un rythme de vie normal comme la pratique d'une activité physique ou d'un sport, l'arrêt ou la diminution de la prise de tabac, de café, d'alcool ou d'autres excitants. L'hygiène de vie doit être revue avec le patient, afin de favoriser une récupération optimale par des rythmes adaptés aussi bien dans le travail qu'à la maison.

III.A.4.ii. Les troubles du système nerveux central

Le pharmacien doit informer le patient de ces effets indésirables, susceptibles de se manifester au cours du traitement ARV, afin qu'il puisse apprendre à les reconnaître. Ces troubles peuvent se manifester par des étourdissements, des rêves anormaux, une faible concentration, de l'anxiété et/ou de la dépression.

L'efavirenz est la principale molécule associée à ces symptômes. Les troubles neuropsychiques sont plus fréquents au début du traitement puis diminuent lorsque l'équilibre plasmatique des concentrations du médicament est atteint (après plusieurs jours). La plupart des patients constatent que les symptômes se dissipent deux ou trois semaines après le début du traitement ARV.

Le pharmacien pourra conseiller :

- de prendre l'efavirenz le soir au coucher, pour éviter les vertiges.
- de commencer la thérapie avant le week-end ou à l'occasion d'un bref congé, pour donner à l'organisme le temps de s'adapter.
- d'éviter les stimulants et toute activité suscitant de l'agitation avant de se coucher, pour anticiper l'anxiété et l'insomnie.
- de pratiquer un exercice physique régulier, la méditation et la relaxation, qui contribuent à réduire les états anxieux.

Si malgré ces conseils les troubles persistent, la prescription d'un hypnotique et/ou d'un anxiolytique peut être envisagée et doit être établie avec prudence par le médecin. Une modification du traitement est parfois nécessaire.

III.B. Accompagnement du patient pour une bonne adhésion au traitement

III.B.1. Généralités sur l'observance

On définit l'observance comme un comportement selon lequel la personne prend son traitement médicamenteux avec une assiduité et une régularité optimales, selon les conditions prescrites et expliquées par le médecin. C'est le degré de concordance entre les recommandations médicales et le comportement du patient. Un niveau optimal d'observance est requis. Il a été démontré qu'un niveau d'observance inférieur à 95% augmentait fortement le risque d'échappement virologique, et que le risque d'échec augmentait à mesure que l'observance diminuait. Les risques liés aux défauts d'observance sont l'échappement thérapeutique et le développement de virus résistants aux traitements (Tourette-Turgis, 2002).

Les facteurs susceptibles d'influer sur l'observance sont multiples :

- les contraintes de prise
- les effets indésirables perçus par le patient
- l'adhésion à la stratégie thérapeutique
- les conditions de vie du patient et leur évolution
- la santé mentale du patient (dépression, anxiété, usage d'alcool ou de drogues)

L'observance ne peut pas être prédite avec fiabilité à partir de la personnalité du patient ou de sa situation initiale. Il s'agit, au contraire, d'un phénomène largement lié au vécu du patient au cours du traitement et susceptible d'évoluer au fil du temps. Le diagnostic et le traitement d'une dépression ainsi que la prescription d'un traitement de substitution chez les personnes toxicomanes améliorent l'observance.

III.B.2. Assurer le maintien de l'observance à l'officine

Généralement, le patient n'aborde pas spontanément les difficultés d'observance qu'il rencontre. Il est important de pouvoir instaurer une relation de confiance avec lui dès le début de sa prise en charge. Les facteurs d'inobservance seront mieux identifiés si le patient est amené à parler de sa vie quotidienne et s'il perçoit une écoute attentive et sans jugement de la part du pharmacien.

Les mesures proposées pour améliorer l'observance dépendent de la possibilité et de la volonté du patient à les appliquer au quotidien. L'observance nécessite donc des interventions répétées du pharmacien en terme de soutien et d'accompagnement des patients. Il doit insister sur le fait qu'une mauvaise observance est d'autant plus préjudiciable qu'elle conduit à des concentrations antirétrovirales insuffisantes et donc permet une réplication virale. La poursuite de la réplication virale sous traitement ARV provoque une sélection de virus résistants.

Au cours du traitement, certaines situations peuvent susciter des difficultés d'observance : dépression, congés, voyages, changement de traitement, deuil, etc.

III.C. Conseils aux voyageurs

Pour beaucoup de patients sous traitement ARV, la planification des vacances et des déplacements à l'étranger font l'objet d'appréhension à l'égard des changements d'heure, d'environnement, d'activités. Le pharmacien doit pouvoir anticiper ces événements avec la personne en prenant le temps d'aborder les points importants.

- Avant le voyage, une consultation médicale est indispensable. Elle permet de juger de la faisabilité du voyage (pas de restriction si $CD4 > 350/mm^3$, limitation dans le temps si $CD4 < 200/mm^3$), des précautions spécifiques liées à l'infection par le VIH, des médicaments à emporter et des éventuelles vaccinations à pratiquer. La situation clinique doit être stable et le traitement bien toléré.
- Le patient doit conserver sur lui une ordonnance récente mentionnant les traitements en cours sous leur DCI. Dans la mesure du possible, il est souhaitable que le médecin ou le pharmacien donne au patient les coordonnées d'une équipe médicale spécialisée sur place en cas de problème de santé.
- Les formulaires d'accords internationaux ou la carte européenne d'assurance maladie sont à demander à la CPAM. La souscription d'un contrat d'assistance (soins sur place et rapatriement) est recommandée.
- Le pharmacien délivre au patient la totalité de son traitement pour la durée du séjour en prévoyant 1 à 2 semaines de plus. La délivrance pour une durée supérieure à un mois nécessite l'accord préalable de la sécurité sociale, relevant de formalités simples et rapides. Le pharmacien doit rappeler au patient les conditions de conservation, notamment thermiques, de certains ARV, qui imposent parfois une anticipation (trousse thermoprotectrice). Pour un trajet en avion, il lui conseillera également de séparer son traitement entre bagage à main et bagage en soute.
- En cas de nécessité d'une prophylaxie antimalarique, le pharmacien devra être vigilant vis-à-vis des interactions médicamenteuses, notamment avec les IP et le INNTI. Principalement, l'efavirenz, les associations lopinavir/ritonavir et atazanavir/ritonavir diminuent les concentrations plasmatiques de Malarone® et conduisent à un risque d'échec de la prophylaxie antipaludique. Le Lariam® ou le DoxyPalu® sont alors préférés.
- Concernant les précautions d'hygiène et d'exposition une fois sur place, le pharmacien donnera les mêmes conseils que pour les autres voyageurs.

Conclusion :

Malgré des stratégies thérapeutiques toujours plus performantes, l'accompagnement et le suivi des personnes infectées par le VIH est particulièrement important à des moments clés de la maladie : début ou modification de traitement, survenue de symptômes gênants, départ en vacances ...

La délivrance était principalement hospitalière au début de la rétrocession car les patients avaient du mal à se confier à leur pharmacien, de peur d'un manque de confidentialité ou de connaissances sur leur maladie et sa prise en charge. Mais petit à petit, les pharmaciens d'officine sont rentrés dans un processus d'éducation thérapeutique. Ils s'assurent maintenant de la bonne compréhension des traitements et jouent un rôle dans la prévention du VIH en prodiguant des conseils adaptés lors des situations à risque et en délivrant du matériel stérile aux usagers de drogues injectables.

Avec la rapidité d'évolution des thérapeutiques et des pratiques médicales, le pharmacien doit continuellement se tenir informé s'il veut assurer une prise en charge optimale des patients. Pour être accompagnés dans leur démarche, les pharmaciens ne doivent pas hésiter à rentrer dans le réseau de prise en charge global des patients, en lien avec les médecins, les associations, les cliniciens.

BIBLIOGRAPHIE

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Stratégies du diagnostic biologique de l'infection due au VIH chez les sujets âgés de plus de 18 mois (à l'exclusion du dépistage sur les dons de sang et chez les donneurs d'organes ou de tissus), janvier 2000.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VIH_recos.pdf

Consulté le 13 février 2014

Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Recommandations portant diffusion des algorithmes de validation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, des tissus et des cellules, avril 2013.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c8fc1185927def61d75d07f9023eee7f.pdf

Consulté le 10 février 2014

Antinori A, Arendt G, Becker JT, *et al.* Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 2007 ; 69 : 1789-99.

Baril JG, Dion H, Falutz J, *et al.* Le syndrome de la lipodystrophie. Guide pour les professionnels de la santé. Québec, 2005.

<http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2004/04-334-02.pdf>

Consulté le 15 octobre 2014

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey P, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science*, 1983 ; 220 : 868-871.

Barré-Sinoussi F. Virologie fondamentale de l'infection VIH. *In*: Girard PM, Katlama C, Pialoux G. VIH. 7^{ème} édition. Reuil Malmaison, Dion, 2007 : 3-9.

Bonnet F, Amieva H, Marquant F, *et al.* Cognitive disorders in HIV-infected patients : are they HIV related ? *AIDS*, 2013 ; 27 : 391-400.

Breton G. (2009). Syndromes de reconstitution immunitaire. *Réanimation*, 18, 294-300.

Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis : a metaanalytic review. AIDS, 2006 ; 20 : 2165-74.

Caumes E, Bossi P, Katlama C, *et al.* Toxidermies aux antirétroviraux. Presse Médicale, 2003 ; 47 : 40-46.

Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, *et al.* Reduced bone mineral density in HIV-infected patients : prevalence and associated factors. AIDS, 2008 ; 22 : 395-402.

Cazein F, Lot F, Pillonel J, *et al.* Découvertes de séropositivité VIH et sida-France, 2003-2012. BEH 2014 ; 9-10 : 154-162.

Centre Régional d'Information et de Prévention du Sida (CRIPS). Les TROD-tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VIH, septembre 2013.

http://paca.lecrips.net/IMG/pdf/TROD_VIH_sept2013.pdf

Consulté le 25 mars 2014

Circulaire DGS/DSS/DH/DAS n° 97-166 du 4 mars 1997 relative au dispositif de dispensation et de prise en charge des antirétroviraux mis en place au 1er janvier 1997.

Clavel F, Gwetard D, Brun-Vézinet F, *et al.* Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science, 1986 ; 233 : 343-346.

Core Epidemiology Slides. UNAIDS. September 2013.

http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/201309_epi_core_en.pdf

Consulté le 9 juillet 2014

Dariosecq JM, Taburet AM, Girard PM. Infection VIH. Mémento thérapeutique. 9^{ème} édition. Paris, Doin, 2009.

De la Tribonnière X, De Grieck P, Baclet V, *et al.* Double dispensation des antirétroviraux en ville : bilan à un an dans l'agglomération lilloise. Santé publique, 2001 ; 13 : 151-160.

Federation International Pharmaceutical. Le pharmacien, un acteur clé de la bonne utilisation des traitements du VIH/SIDA. Module II, 2004.

Fleury H.J.A. Virologie Humaine. 5^{ème} édition. Paris, Masson, 2009.

Goicoechea M, Jain S, Bi L, Kemper C, *et al.* The California Collaborative Treatment Group. Abacavir and tenofovir disoproxil fumarate co-administration results in a nonadditive antiviral effect in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2010 ; 24 : 707-716.

Gotti D, Cesana BM, Albini L, *et al.* Increase in standard cholesterol and large HDL particle subclasses in antiretroviral-naïve patients prescribed efavirenz compared to atazanavir/ritonavir. *HIV Clin Trials*, 2012 ; 13 : 245-55.

Gottlieb MB, Schroff R, Schanker HM, *et al.* Pneumocystis carinii and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *1981* ; 305 : 1425-1433.

Haute Autorité de Santé (HAS). Dépistage de l'infection par le VIH en France. Recommandations en santé publique. 2008 ; 34-36.

Haute Autorité de Santé (HAS). Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage, octobre 2009.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-48-3_460.pdf

Consulté le 13 février 2014

Henard S, Roussillon C, Bonnet F, *et al.* Cardiovascular-related deaths in HIV-infected patients between 2000 and 2010 : Agence Nationale de Recherche sur le Sida EN20 Mortality 2010 Survey. CROI, Atlanta, 2013, Abstract 1048.

Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, *et al.* (2012). Determinants of Per-Coital-Act HIV-1 Infectivity among African HIV-1–Serodiscordant Couples. *Journal of infectious disease*.

Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES). Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogues par voie intraveineuse. 2009 : 16.

Jacomet C, Cormerais L, Peyrol F, *et al.* Parcours de soins des personnes vivant avec le VIH et suivies à l'hôpital en 2012. BEH 9 septembre 2014 ; 24-25 : 422.

Katlama C, Ghosn J. VIH et sida. Prise en charge et suivi du patient. 2^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux, Masson, 2008.

Katlama C. VIH : complications et comorbidités. John Libbey Eurotext, Paris, 2009 : 41.

Laboratoire Abbott. La lipodystrophie, pour mieux comprendre votre traitement.

http://lipodystrophie.hug-ge.ch/_library/pdf/Lipodystrophy_F.pdf

Consulté le 14 octobre 2014

Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, *et al.* Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. AIDS, 2010 ; 24 : 1228-30.

Lefrère JJ, Salmon C. (1989). L'infection HIV et la transfusion sanguine. *Médecine et Sciences*, 5 : 138-144.

Lert F, Pialoux G. Prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST. Rapport RDR, 2010 : 97-194.

Lot F, Abiteboul D. Surveillance des contaminations professionnelles par le VIH, le VHC et le VHB chez le personnel de santé. Rapport INVS, mai 2008 : 11.

Marchandot AL. Le virus de l'immunodéficience humaine et ses traitements : évaluation des connaissances des pharmaciens d'officine de Lorraine. Thèse Pharmacie, Nancy, 2011.

McComsey GA, Kendall MA, Tebas P, *et al.* Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decrease bone mineral density in HIV. AIDS, 2007, 21 : 2473-2482.

Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. La documentation Française, Paris, 2013.

Morse CG, Mican JM, Jones EC, *et al.* The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin infect Dis*, 2007 ; 44 : 739-48.

Overton ET, Arathoon E, Baraldi E, *et al.* Effect of darunavir on lipid profile in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*, 2012 ; 13 : 256-70.

Peeters M, Chaix ML, Delaporte E. Phylogénie des SIV et des VIH - Mieux comprendre l'origine des VIH. *Medecine Sciences*, 2008 ; 24 : 621-628.

Plantier JC, Leoz M, Dickerson J, *et al.* A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Medecine*, 2009 ; 15 : 871-872.

Rapport Mondial Onusida 2013.

http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_fr_1.pdf

Consulté le 14 janvier 2014

Rozenberg S. Complications osseuses. *In* : Katlama C. VIH : complications et comorbidités. John Libbey Eurotext, Paris, 2009 : 73-79.

Supervie V. (2012). Charge virale communautaire : de l'idée à la réalisation. *Transcriptases*, 147 : 15-17.

Tardy JC. Le tropisme du VIH-1. Rôle et importance du co-récepteur CCR5. ViiV Healthcare, Marly-le-Roi, Mars 2011.

Tosini W, Muller P, Prazuck T, *et al.* Tolerability of HIV post-exposure prophylaxis with tenofovir/emtricitabine and lopinavir/ritonavir tablet formulation. *AIDS*, 2010 ; 24 : 2375–2380.

Tourette-Turgis C, Rebillon M. Mettre en place une consultation d'observance aux traitements contre le VIH/SIDA. De la théorie à la pratique. Comment dire, Paris, 2002.

Valantin MA, Aubron-Olovier C, Ghosn J, *et al.* Polylactic acid implants (New-Fill®) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients : results of an open-label study VEGA. AIDS, 2003, 17 : 2471-2478.

Fonds des Nations Unies pour l'enfance. Vers une génération sans SIDA – Enfants et SIDA : sixième bilan de la situation. Unicef, New York, 2013.

Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. Cochrane database of systematic reviews 2002 : CD003255.

Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. La documentation Française, Paris, 2010.

WEBOGRAPHIE

(1) <http://www.lecrips.net/GED/72914.pdf>

Consulté le 7 août 2014

(2) <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%206/CHAIX-R-antiviraux.pdf>

Consulté le 12 août 2014

(3) <http://ch.oddb.org/fr/gcc/fachinfo/reg/53718/chapter/interactions>

Consulté le 23 novembre 2014

Institut National de Veille Sanitaire (INVS).

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Infection-a-VIH-et-sida/Declaration-obligatoire-de-l-infection-a-VIH-et-du-sida>

Consulté le 10 février 2014

Annexe 1 : Classification du VIH selon l'OMS et le CDC

Classification de l'OMS	stade clinique 1 ■ Patient asymptomatique. ■ Adénopathies persistantes généralisées ■ Degré d'activité 1 : activité normale	stade clinique 2 ■ Perte de poids < 10% du poids corporel ■ Zona (au cours des 5 dernières années) ■ Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire) ■ Infections récurrentes des voies aériennes supérieures ■ Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale	stade clinique 3 ■ Perte de poids > 10% du poids corporel ■ Diarrhée inexpliquée > 1 mois ■ Fièvre prolongée > 1 mois ■ Candidose buccale ■ Leucoplasie orale chevelue ■ Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente ■ Infection bactérienne sévère ■ Degré d'activité 3 : patient alité moins de 50% du temps
	stade clinique 4 ■ Syndrome cachectisant dû au VIH ■ Pneumocystose ■ Toxoplasmose cérébrale ■ Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois ■ Cryptococcose extrapulmonaire ■ Cytomégalovirose ■ Herpes vireux cutanéomuqueux > 1 mois ou viscéral ■ Leucoencéphalite multifocale progressive ■ Mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioidomycose) ■ Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire ■ Mycobactériose atypique disséminée ■ Septicémie à salmonelle mineure ■ Tuberculose extrapulmonaire ■ Lymphome malin ■ Sarcome de Kaposi ■ Encéphalopathie à VIH ■ Degré d'activité 4 : patient alité de plus de 50% du temps		
Classification du CDC	CATÉGORIE A ■ Infection VIH asymptomatique ■ Lymphadénopathie persistante généralisée ■ Primo-infection symptomatique	CATÉGORIE C ■ Candidose bronchique, trachéale ou extra pulmonaire ■ Candidose œsophagienne ■ Cancer invasif du col ■ Coccidioidomycose ■ Cryptococcose extra pulmonaire ■ Cryptosporidiose intestinale > 1 mois ■ Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions) ■ Rétinite à CMV ■ Encéphalopathie due au VIH ■ Infection herpétique, ulcères chroniques > 1 mois ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne ■ Histoplasmosse disséminée ou extra pulmonaire ■ Isosporidiose intestinale chronique (> 1 mois) ■ Sarcome de Kaposi ■ Lymphome cérébral primaire ■ Infection à Mycobacterium tuberculosis, quelle que soit la localisation (pulmonaire ou extra pulmonaire) ■ Infection à Mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extra pulmonaire ■ Pneumopathie bactérienne récurrente ■ Leuco-encéphalite multifocale progressive ■ Septicémie cachectique due au VIH ■ Toxoplasmose cérébrale ■ Septicémie à salmonella non typhique récurrente ■ Syndrome cachectique dû au VIH ■ Pneumonie à pneumocystose carinii	
	CATÉGORIE B ■ Angiomatose bacillaire ■ Candidose oropharyngée ■ Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement ■ Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ ■ Syndrome constitutionnel : fièvre (38°C) ou diarrhée > 1 mois ■ Leucoplasie chevelue de la langue ■ Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome ■ Purpura thrombocytopénique idiopathique ■ Listériose ■ Neuropathie périphérique		

Annexe 2 : Posologies adultes

comprimés, gélules

Spécialités		Posologies	Modalités de prise
Celsentri®		150 mg deux fois par jour <u>ou</u> 300 mg deux fois par jour <u>ou</u> 600 mg deux fois par jour (en fonction des autres ARV prescrits)	pendant ou en dehors des repas
Rétrovir®	adulte	250 mg deux fois par jour <u>ou</u> 300 mg deux fois par jour (en fonction des autres ARV prescrits)	pendant ou en dehors des repas
	femme enceinte après 14 semaines d'aménorrhée	500 mg par jour soit 100 mg cinq fois par jour per os jusqu'au déclenchement du travail	
Zerit®	> 60 kg	40 mg deux fois par jour	1h avant les repas ou lors d'un repas léger
	entre 30 et 60 kg	30 mg deux fois par jour	
Videx®	> 60 kg	200 mg deux fois par jour <u>ou</u> 400 mg une fois par jour	à jeûn (30 minutes)
	< 60 kg	125 mg deux fois par jour <u>ou</u> 250 mg une fois par jour	
Ziagen®	adulte et enfant >12 ans	300 mg deux fois par jour <u>ou</u> 600 mg une fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Emtriva®	adulte et enfant > 33 kg	200 mg une fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Epivir®	adulte et enfant > 12 ans	150 mg deux fois par jour <u>ou</u> 300 mg une fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Viread®		245 mg une fois par jour	pendant les repas
Viramune®	adulte et enfant > 50 kg	200 mg une fois par jour pendant 14 jours <u>puis</u> 200 mg deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Sustiva®	adulte et enfant > 40 kg	600 mg une fois par jour	le soir au coucher
Intélece®		200 mg deux fois par jour	après les repas
Edurant®		25 mg une fois par jour	pendant les repas
Isentress®		400 mg deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Tivicay®		50 mg une à deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas

Norvir®		600 mg deux fois par jour (ARV) <u>ou</u> 100 à 200 mg une à deux fois par jour (booster)	pendant les repas
Invirase®		500 mg deux fois par jour pendant 7 jours <u>puis</u> 1000 mg deux fois par jour	pendant ou après le repas
Reyataz®		300 mg une fois par jour	pendant les repas
Prezista®	adulte et enfant > 40 kg	800 mg une fois par jour (naïfs d'ARV) <u>ou</u> 600 mg deux fois par jour (pré-traités par ARV)	pendant les repas
Telzir®	adulte et enfant > 39 kg	700 mg deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Crixivan®		800 mg toutes les 8h <u>ou</u> 600 mg toutes les 8h <u>ou</u> 400 mg toutes les 8h	1h avant les repas ou au cours d'un repas léger
Aptivus®	adulte et enfant > 12 ans	500 mg deux fois par jour	pendant les repas
Combivir®	adulte et enfant > 30 kg	1 cp deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Kivexa®		1 cp une fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Truvada®		1 cp une fois par jour	pendant les repas
Kaletra®	adulte et enfant > 40 kg	2 cp à 200/50 deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Trizivir®		1 cp deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Atripla®		1 cp une fois par jour	à jeûn
Eviplera®		1 cp une fois par jour	pendant les repas
Stribild®		1 cp une fois par jour	pendant les repas

Annexe 3 : Posologies adultes

solutions buvables, solutions injectables, granulés

Spécialités		Posologie	Modalités de prise
Fuzeon[®]		90 mg (1 mL) deux fois par jour	injections sous-cutané
Retrovir[®]		1 à 2 mg/kg en IV toutes les 4h <u>ou</u> 1,5 à 3 mg/kg per os toutes les 4h	pendant ou en dehors des repas
Videx[®]	> 60 kg	200 mg deux fois par jour <u>ou</u> 400 mg une fois par jour	à jeûn (30 minutes)
	< 60 kg	125 mg deux fois par jour <u>ou</u> 250 mg une fois par jour	
Ziagen[®]		15 mL deux fois par jour <u>ou</u> 30 mL une fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Emtriva[®]		240 mg (24 mL) une fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Epivir[®]		15 mL deux fois par jour <u>ou</u> 30 mL une fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Viread[®]		7,5 cuillères-mesures par jour	pendant les repas
Viramune[®]		20 mL une fois par jour pendant 14 jours <u>puis</u> 20 mL deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Sustiva[®]	> 40 kg	24 mL une fois par jour	le soir au coucher
	de 32,5 à 39,9 kg	17 mL une fois par jour	
	de 25 à 32,4 kg	15 mL une fois par jour	
	de 20 à 24,9 kg	12 mL une fois par jour	
	de 15 à 19,9 kg	10 mL une fois par jour	
	de 13 à 14,9 kg	9 mL une fois par jour	
Norvir[®]		7,5 mL deux fois par jour	pendant les repas
Telzir[®]		14 mL deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Kaletra[®]		5 mL deux fois par jour	pendant les repas

Annexe 4 : Posologies pédiatriques comprimés, gélules

Spécialités		Posologies	Modalités de prise
Retrovir®	de 28 à 30 kg	250 mg deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
	de 22 à 29 kg	200 mg deux fois par jour	
	de 14 à 21 kg	100 mg le matin et 200 mg le soir	
	de 8 à 13 kg	100 mg deux fois par jour	
Videx®		240 mg/m ² par jour	à jeûn (30 minutes)
Ziagen®	> 30 kg	Posologie adulte	pendant ou en dehors des repas
	de 21 à 30 kg	150 mg le matin et 300 mg le soir	
	de 14 à 21 kg	150 mg deux fois par jour	
Epivir®	> 30 kg	Posologie adulte	pendant ou en dehors des repas
	de 21 à 30 kg	75 mg le matin et 150 mg le soir	
	de 14 à 21 kg	75 mg deux fois par jour	
Viread®	> 35 kg	Posologie adulte	pendant les repas
	de 28 à 35 kg	204 mg une fois par jour	
	de 22 à 28 kg	163 mg une fois par jour	
	de 17 à 22 kg	123 mg une fois par jour	
Viramune®		150 mg/m ² une fois par jour pendant 14 jours <u>puis</u> 150 mg/m ² deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Sustiva®	> 40 kg	Posologie adulte	le soir au coucher
	de 32,5 à 39,9 kg	400 mg une fois par jour	
	de 25 à 32,4 kg	350 mg une fois par jour	
	de 20 à 24,9 kg	300 mg une fois par jour	
	de 15 à 19,9 kg	250 mg une fois par jour	
	de 13 à 14,9 kg	200 mg une fois par jour	

Intérence®	> 30 kg	Posologie adulte	après les repas
	de 25 à 29,9 kg	150 mg deux fois par jour	
	de 20 à 24,9 kg	125 mg deux fois par jour	
	de 16 à 19,9 kg	100 mg deux fois par jour	
Isentress®	> 40 kg	300 mg deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
	de 28 à 39,9 kg	200 mg deux fois par jour	
	de 20 à 27,9 kg	150 mg deux fois par jour	
	de 14 à 19,9 kg	100 mg deux fois par jour	
	de 12 à 13,9 kg	75 mg deux fois par jour	
Norvir®	1,5 m ²	500 mg deux fois par jour	pendant les repas
	1,25 m ²	500 mg le matin et 400 mg le soir	
	1 m ²	400 mg le matin et 300 mg le soir	
	0,5 m ²	200 mg deux fois par jour	
Reyataz®	> 40 kg	Posologie adulte	pendant les repas
	de 20 à 39,9 kg	200 mg une fois par jour	
	de 15 à 19,9 kg	150 mg une fois par jour	
Prezista®	> 40kg	Posologie adulte	pendant les repas
	de 30 à 40 kg	450 mg deux fois par jour	
	de 15 à 29,9 kg	375mg deux fois par jour	
Combivir®	> 30 kg	Posologie adulte	pendant ou en dehors des repas
	de 21 à 30 kg	½ cp le matin et 1 cp le soir	
	de 14 à 21 kg	½ cp deux fois par jour	
Kaletra®	> 35 kg	4 cp à 100/25 deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
	de 25,1 à 35 kg	3 cp à 100/25 deux fois par jour	
	de 15 à 25 kg	2 cp à 100/25 deux fois par jour	

Surface corporelle (m²) : racine carrée de [taille (cm) * poids (kg)/3600]

Annexe 5 : Posologies pédiatriques
solutions injectables, solutions buvables, granulés

Spécialités		Posologie	Modalités de prise
Fuzeon®	> 42,5 kg	Posologie adulte	injections sous-cutané
	de 38,1 à 42,5 kg	81 mg (0,9 mL) deux fois par jour	
	de 33,6 à 38 kg	72 mg (0,8 mL) deux fois par jour	
	de 29,1 à 33,5 kg	63 mg (0,7 mL) deux fois par jour	
	de 24,6 à 29 kg	54 mg (0,6 mL) deux fois par jour	
	de 20,1 à 24,5 kg	45 mg (0,5 mL) deux fois par jour	
	de 15,6 à 20 kg	36 mg (0,4 mL) deux fois par jour	
	de 11 à 15,5 kg	27 mg (0,3 mL) deux fois par jour	
Retrovir®	> 29 kg	Posologie adulte	pendant ou en dehors des repas
	de 9 à 29 kg	9 mg/kg deux fois par jour	
	de 4 à 8 kg	12 mg/kg deux fois par jour	
	nouveau-né (jusqu'à 6 semaines)	1,5 mg/kg en IV toutes les 6h <u>ou</u> 2 mg/kg per os toutes les 6h	
Zerit®	> 30 kg	Posologie adulte	1h avant les repas ou lors d'un repas léger
	à partir de 14 jours	1 mg/kg deux fois par jour	
	de la naissance à 13 jours	0,5 mg/kg deux fois par jour	
Videx®		240 mg/m ² par jour	à jeûn (30 minutes)
Ziagen®		8 mg/kg deux fois par jour (max 600 mg par jour)	pendant ou en dehors des repas
Emtriva®	> 33 kg	6 mg/kg une fois par jour (max 240 mg par jour)	pendant ou en dehors des repas
Epivir®		4 mg/kg deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Viread®	> 35 kg	Posologie adulte	pendant les repas
	de 34 à 34,9 kg	7 cuillères-mesures une fois par jour	
	de 32 à 33,9 kg	6,5 cuillères-mesures une fois par jour	
	de 29 à 31,9 kg	6 cuillères-mesures une fois par jour	

	de 27 à 28,9 kg	5,5 cuillères-mesures une fois par jour	
	de 24 à 26,9 kg	5 cuillères-mesures une fois par jour	
	de 22 à 23,9 kg	4,5 cuillères-mesures une fois par jour	
	de 19 à 21,9 kg	4 cuillères-mesures une fois par jour	
	de 17 à 18,9 kg	3,5 cuillères-mesures une fois par jour	
	de 14 à 16,9 kg	3 cuillères-mesures une fois par jour	
	de 12 à 13,9 kg	2,5 cuillères-mesures une fois par jour	
	de 10 à 11,9 kg	2 cuillères-mesures une fois par jour	
Viramune®		150 mg/m ² (4 mg/kg) une fois par jour pendant 14 jours <u>puis</u> 150 mg/m ² (4 mg/kg) deux fois par jour	pendant ou en dehors des repas
Sustiva®	> 32,5 kg et > 5 ans	Posologie adulte	le soir au coucher
	de 25 à 32,4 kg	17 mL une fois par jour	
	de 20 à 24,9 kg	15 mL une fois par jour	
	de 15 à 19,9 kg	13 mL une fois par jour	
	de 13 à 14,9 kg	12 mL une fois par jour	
Norvir®	1,5 m ²	6,6 mL deux fois par jour	pendant les repas
	1,25 m ²	5,5 mL deux fois par jour	
	1 m ²	4,4 mL deux fois par jour	
	0,5 m ²	2,2 mL deux fois par jour	
	0,25 m ²	1,1 mL deux fois par jour	
Prezista®	> 40 kg	Posologie adulte	pendant les repas
	De 30 à 40 kg	460 mg (4,6 mL) deux fois par jour	
	De 15 à 29,9 kg	380 mg (3,8 mL) deux fois par jour	
Telzir®	> 39 kg	Posologie adulte	pendant ou en dehors des repas
	De 25 à 38 kg	18 mg/kg deux fois par jour	
Aptivus®		375 mg/m ² deux fois par jour	pendant les repas
Kaletra®		10/2,5 mg/kg deux fois par jour <u>ou</u> 230/57,5 mg/m ² deux fois par jour	pendant les repas

Surface corporelle (m²) : racine carrée de [taille (cm) * poids (kg)/3600]

Annexe 6 : Bilan initial pré-thérapeutique d'un adulte infecté par le VIH

Sérologie VIH : 2 tests ELISA sur 2 prélèvements différents avec un test de confirmation par méthode de Western-blot
VIH-1 (VIH-2 si contexte épidémiologique évocateur)
Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8
Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale)
Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase) et détermination du sous-type VIH-1 (la recherche de mutations de résistance à l'intégrase et le test de tropisme ne sont pas recommandés à ce stade)
Recherche de du groupage HLA-B*5701
Hémogramme avec plaquettes
Transaminases, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée
Créatininémie et estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI si technique enzymatique de mesure de la créatinine
Glycémie à jeun
Phosphorémie
Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides
Recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire) ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie
Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc
Sérologie de l'hépatite virale C
Sérologie de l'hépatite virale A (IgG)
Sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL)
Sérologie de la toxoplasmose
Sérologie CMV
Test IGRA (Quantiféron ou T-spot TB) pour le dépistage de la tuberculose latente
Si CD4 < 200 / mm³ ou personne provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse : radiographie thoracique.
Si CD4 < 100 / mm³ : dosage de l'antigène cryptocoque, de la PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil (si sérologie CMV positive).
Chez les femmes n'ayant pas eu de bilan dans l'année, une consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis cervicovaginal est recommandée.
Chez les HSH et les PVVIH ayant des antécédents de lésions à HPV, une consultation proctologique sera proposée pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus.

Annexe 7 : Bilan intermédiaire de surveillance chez les patients sous traitement ARV

Dosage de l'ARN VIH plasmatique

NFS

Typage des populations lymphocytaires CD4 et CD8 (optionnel si CD4 > 500/mm³ depuis au moins 3 ans [2])

Transaminases, γGT

Créatininémie avec estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI si technique de mesure enzymatique de la créatinine

Phosphorémie, glycosurie et protéinurie-albuminurie/créatininurie si traitement par ténofovir

Si CD4 < 100/mm³, dosage de l'antigène cryptocoque, PCR CMV (si sérologie CMV positive) tous les 1 à 3 mois et réalisation d'un fond d'œil si CD4 < 50 ou PCR CMV > 1 000 copies/mL (taux significatif variable selon laboratoire).

Contrôle des sérologies hépatites virales B* et C et syphilis en cas de situation récente d'exposition, de manifestations cliniques et/ou biologiques compatibles avec une infection.

*Si Ac anti-HBs < 10 UI, proposer un rappel vaccinal (double dose) contre l'hépatite B.

Annexe 8 : Bilan annuel de synthèse chez les patients sous traitement ARV

- Hémogramme, plaquettes
 - Numération des sous-populations lymphocytaires CD4 et CD8
 - Dosage de l'ARN VIH plasmatique
 - Dosage des triglycérides, du cholestérol total, du HDL et du LDL-cholestérol
 - Glycémie à jeun
 - Transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine
 - Créatininémie avec estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKDEPI si technique de mesure enzymatique de la créatinine
 - Phosphorémie si prise de ténofovir
 - Protéinurie et albuminurie/créatininurie sur échantillon
 - Glycosurie si prise de ténofovir
 - Sérologie TPHA-VDRL
- Sérologie VHC (si négativité antérieure) et sérologie VHB incluant le dosage des anticorps anti-HbS*
- Sérologie CMV si sérologie antérieure négative
 - Sérologie toxoplasmose si sérologie antérieure négative
 - Si CD4 < 100/mm³, dosage de l'antigène cryptococcique, de la PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil (si sérologie CMV positive)

Annexe 9 : Fiche de prise en charge d'un AEV au CHU de Rouen

	NOM : _____ Prénom : _____ Né(e) le : _____ Sexe : _____ Numéro patient : _____ Service demandeur : _____	Prescripteur : _____ Préleveur : _____ Fonction : _____ Signature : _____	AES / AEV ACCIDENT D'EXPOSITION AU RISQUE VIRAL
	MICROBIOLOGIE		DSEL0036013

1) Appeler le médecin « référent » (voir au verso) et indiquer son nom ci-dessous.

2) pour CHAQUE personne impliquée dans l'AEV : PRELEVER 1 TUBE neutre et remplir UNE FEUILLE de prescription.

Date de prélèvement obligatoire

J	J	M	M	A	A
---	---	---	---	---	---

Heure de prélèvement obligatoire

H	H	M	M
---	---	---	---

Prélèvement à adresser EN URGENCE à l'accueil des prélèvements de l'IBC (1er étage)

Médecin « RÉFÉRENT »

Nom (et fonction) : _____

Service : _____

ou Bip pour rendu des résultats : _____

Les examens suivants seront réalisés :

- sérologie VIH (en urgence pour la source d'un AEV professionnel et sur les contacts d'un AEV non professionnel / sexuel)
- sérologie VHC (quel que soit le contexte)
- AchBs du VHB (sujet exposé)
- AghBs (patient source ou AEV sexuel)

3) Renseigner impérativement les encadrés suivants (préciser le contexte de l'AEV) :

☐ **AEV Professionnel (prélèvement de l'agent exposé)**

☐ CHU (Service : _____)

☐ Hors CHU : _____

Patient source connu :

☐ Non (motif : _____)

☐ Oui : renseigner son identité en « 4 »

☐ **AEV Professionnel (prélèvement du patient source)**

Renseigner l'identité de l'agent exposé au « 4 »

☐ CHU (Service : _____)

☐ Hors CHU : _____

☐ **AEV Non professionnel / Sexuel**

Sujet(s) contact(s) connus :

☐ Non

☐ Oui : renseigner les identités au « 4 »

Date de l'accident

J	J	M	M	A	A
---	---	---	---	---	---

Heure de l'accident

H	H	M	M
---	---	---	---

Les résultats du (des) patient(s) SOURCE(s) seront transmis :

- au médecin RÉFÉRENT qui gère en urgence le dossier et au médecin du TRAVAIL qui gère le suivi de l'agent exposé
- au SMIT / CDAG dans le cadre d'un accident non professionnel

Les résultats du sujet EXPOSÉ seront rendus au médecin qui gère le suivi de l'AEV

!!! LE SUJET PRÉLEVÉ DOIT ÊTRE IDENTIFIÉ EN HAUT DE LA FEUILLE !!!

4) Identification du (des) sujet(s) contact(s) :

Etiquette

Sujet contact

NOM : _____

Prénom : _____

Né(e) le : _____

Sexe : _____

Numéro patient : _____

Service demandeur : _____

Etiquette

Sujet contact

NOM : _____

Prénom : _____

Né(e) le : _____

Sexe : _____

Numéro patient : _____

Service demandeur : _____

Cadre réservé au laboratoire

VIA1 version 31/05/2013

☐ IT ☐ 2T

☐ NC ☐ Correction

☐ TN ☐ SE ☐ congelé ☐ TM ☐ TJ

☐ Plasma ☐ Autres

Tubes

Date de réception

Heure de réception

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

Nom et prénom de l'auteur : Melle Marion Quilan

Titre de la soutenance : **Les traitements anti-rétroviraux : actualisations et prise en charge à l'officine des patients infectés par le VIH.**

Date de la soutenance : 27 Janvier 2015

Résumé :

Au début des années quatre-vingt, la découverte et la diffusion de l'infection par le VIH ou Virus de l'Immunodéficience Humaine bouleversa le monde scientifique et la société en général. Nul ne savait encore que, 30 ans après, cette infection constituerait un problème de santé publique majeur dans le monde avec, en 2012, pas moins de 35,3 millions de personnes infectées. Les nombreux progrès de la recherche dans la prise en charge de la maladie, avec notamment l'utilisation des trithérapies antirétrovirales, ont permis de faire de l'infection par le VIH une maladie chronique. Cependant, les traitements utilisés sont associés à des effets secondaires parfois très gênants, pouvant impacter la qualité de vie des patients, et à de nombreuses interactions médicamenteuses.

Après avoir rappelé les informations générales relatives à l'infection par le VIH, ses modes de transmission ainsi que les techniques de diagnostic, les traitements antirétroviraux et la stratégie thérapeutique seront présentés. Enfin, le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi des patients infectés par le VIH sera détaillé.

De par sa proximité avec les patients et les professionnels de santé, le pharmacien a un rôle clé dans la prise en charge de cette pathologie. Il intervient tant au niveau de la prévention et du dépistage qu'au niveau du bon usage des antirétroviraux et de l'éducation thérapeutique des malades. En effet, les nouvelles avancées thérapeutiques nécessitent un conseil et un accompagnement renforcé des patients et, en plus des autres acteurs de santé, le pharmacien est présent pour remplir pleinement ces missions.

Mots-clés :

VIH, antirétroviraux, pharmacien d'officine, effets indésirables, interactions médicamenteuses

Composition du Jury :

Pr Rémi Varin, Mr Thomas Mourez, Mr Eric Mabilais et Mme Elodie Alessandri-Gradt