

ORDONNANCE

CONSEIL

IATROGENIE

Infection par le VIH

Evaluez vos connaissances

- | | VRAI | FAUX |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1 Le diagnostic de l'infection par le VIH se base sur la charge virale et le taux de lymphocytes T CD4. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 Le VIH détruit le système immunitaire en s'attaquant aux lymphocytes T CD4. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 Certains cancers sont une complication de l'infection par le VIH. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 L'objectif du traitement antirétroviral est de restaurer le nombre de lymphocytes T CD4 au-dessus de 500/mm ³ et de réduire la charge virale sous 50 copies/ml. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 Grâce aux nouvelles thérapies, l'allaitement est possible pendant le traitement contre le VIH. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 Les recommandations les plus récentes préconisent une quadrithérapie en cas de charge virale élevée. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 Avec l'arrivée de nouvelles molécules, le ritonavir n'a plus d'intérêt dans le traitement contre le VIH. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Réponses page 15

Cahier coordonné par Laurent Lefort et Juliette Schenckéry, pharmaciens

SOMMAIRE

PRESCRIPTION A LA LOUPE	2
Une patiente africaine séropositive Par le P ^r Brigitte Vennat et Marie-Paule Pouget, de la faculté de pharmacie de Clermont Ferrand, et Marie-Hélène Papon, pharmacienne	
PATHOLOGIE	6
L'infection par le VIH en huit questions Par Christine Julien, pharmacienne, en collaboration avec le D ^r Odile Vergnoux, responsable médical d'Actions Traitements, et Jean-Marc Bithoun, président d'Actions Traitements	
THERAPEUTIQUE	8
Les antirétroviraux : bilan 2003-2006 des nouveaux protocoles Par Frédéric Chauvelot, pharmacien hospitalier	
Les interactions médicamenteuses Par Nathalie Calop, pharmacienne	12
Point de vue Jean-Marc Bithoun, président de l'association Actions Traitements Propos recueillis par Christine Julien	13
CONSEILS AUX PATIENTS	14
Par Christine Julien, pharmacienne	
DOCUMENTEZ-VOUS	15
CE QU'IL FAUT RETENIR	16



une prescription à la loupe



Une patiente africaine séropositive

Ce que vous savez de la patiente

- Il y a six mois de cela, M^{me} T., originaire d'Afrique subsaharienne et âgée de 30 ans, a été hospitalisée dans le service des maladies infectieuses suite à une

pneumopathie résistante à l'amoxicilline.

Lors de son hospitalisation, une pneumocystose et une infection à Cytomégalovirus ont été diagnostiquées et prises en charge. Parallèlement, une sérologie VIH a été effectuée et s'est avérée positive. Un traitement antirétroviral a été instauré. M^{me} T. le tolère apparemment bien. La prescription hospitalière avec laquelle elle vient à l'officine a déjà été délivrée le mois dernier. Il s'agit donc du premier renouvellement.

Ce dont la patiente se plaint

- M^{me} T. souffre de constipation chronique depuis de nombreuses années et prend de temps en temps des laxatifs osmotiques. Elle sait qu'elle doit enrichir son alimentation en fibres, boire 1,5 à 2 l d'eau par jour et faire quotidiennement de la marche.

Ce que le médecin lui a dit

- La constipation dont elle se plaint n'est pas liée à son traitement. Elle peut épisodiquement continuer à prendre son laxatif osmotique. Ses résultats biologiques sont bons. Malgré tout, mieux vaut continuer le traitement antibiotique par sécurité. Sa poursuite sera réévaluée à la prochaine consultation.

Ses analyses biologiques

- Après plus de six mois de thérapie antirétrovirale, la charge virale de M^{me} T. est désormais inférieure à 50 copies/ml et son nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à 500 unités/mm³.

DÉTECTION DES INTERACTIONS

Cette ordonnance ne comporte pas d'interaction médicamenteuse.

ANALYSE DES POSOLOGIES

Les posologies de l'ordonnance sont correctes. Mais une nouvelle forme galénique de Kaletra a été mise sur le marché en septembre 2006 pour remplacer peu à peu (d'ici fin août 2007) la forme en capsules. Il s'agit de comprimés pelliculés à 200 mg/50 mg alors que les capsules molles sont dosées à 133,3 mg/33,3 mg. Or, ce sont justement les comprimés qui sont livrés par le grossiste-répartiteur. Cela nécessite donc une adaptation posologique.

AVIS PHARMACEUTIQUE

Validité de l'ordonnance

Combivir et Kaletra sont deux spécialités à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle. La prescription de M^{me} T. émane bien d'un hôpital.

Objectifs thérapeutiques

- L'infection à VIH est dépistée par deux tests de diagnostic : le double test ELISA, confirmé par le test Western-Blot. Ces tests ne sont pas prédictifs de l'évolution de la maladie.
- Il existe deux marqueurs de suivi, le taux de CD4 et la charge virale.
 - Le taux de CD4 témoigne de l'état immunitaire et est prédictif de l'évolution clinique : un taux inférieur à 200 unités/mm³ révèle un mauvais état immunitaire.
 - La charge virale est le témoin de la

D^r Patrice MICHKA

Chef du service des maladies infectieuses

Le 22 mars 2007

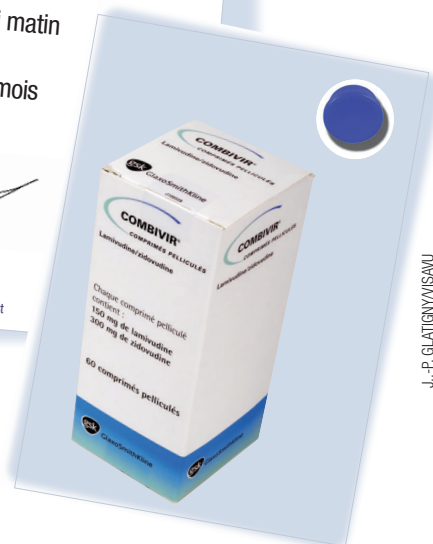
Hôpital de la Sauvegarde
63000 Clermont-Ferrand
Tél. : 08 25 15 12 41
63 1 99999 8M^{me} T.,
30 ans, 50 kg 1,65 m

- Combivir : 1 comprimé le matin et 1 le soir
- Kaletra 133 mg/33 mg : 3 capsules matin et soir
- Bactrim : 1 comprimé le matin
- Azadose : 2 comprimés le lundi matin

Ordonnance à renouveler pour 6 mois



Membre d'une association agréée, le règlement des honoraires par chèque est



J.-P. GLATIGNY/VSAMU

réplication virale : une charge virale inférieure à 400 copies/ml est le signe d'une amélioration significative de l'état du patient et une charge virale inférieure à 50 copies/ml signifie que le virus est indétectable.

► L'instauration du traitement antirétroviral repose sur le taux de CD4.

► L'objectif thérapeutique est de diminuer la morbidité et la mortalité en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500 unités/mm³, ce qui est possible grâce à une réduction de la réplication virale inférieure à 50 copies/ml en six mois. Ceci permet une meilleure restauration immunitaire et limite au maximum la sélection de virus résistants.

► La stratégie thérapeutique de référence est la trithérapie avec deux options préférentielles :

- deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse (INRT) associés à un inhibiteur de protéase (IP), ce qui est le cas ici. Combivir est une association de deux INRT, la lamivudine ou 3TC et la zidovudine ou AZT. Kaletra associe deux IP, le lopinavir et le ritonavir, ce dernier jouant le rôle de « booster » en augmentant les concentrations plasmatiques du lopinavir ;
- deux INRT et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase reverse (INNRT).

Le choix de l'option de trithérapie doit tenir compte des effets indésirables à court et moyen terme. L'échec d'un premier traitement résulte en effet le plus souvent d'un défaut d'observance

lié aux effets indésirables. Or l'observance est un facteur essentiel pour le succès d'un traitement antirétroviral.

Intervention pharmaceutique

Au moment de la délivrance de Kaletra, les spécificités de cette nouvelle présentation en comprimés sont précisées à la patiente. Principale différence, la posologie quotidienne recommandée de la nouvelle forme pharmaceutique est de deux comprimés deux fois par jour (au lieu de trois capsules molles deux fois par jour). La forme comprimé présente une moindre variabilité pharmacocinétique quel que soit le régime alimentaire par comparaison à la forme capsule molle qui s'administre impérativement au cours des repas.

De plus, les comprimés pelliculés ne nécessitent pas de précaution particulière de conservation, alors que les capsules molles doivent être conservées au réfrigérateur.

Le médecin est prévenu par téléphone du remplacement des capsules par les comprimés pelliculés. Il accepte, tout en précisant que le changement de forme pharmaceutique pourra nécessiter une adaptation posologique : il souhaite donc revoir la patiente le

Les médicaments prescrits

Combivir (zidovudine 300 mg et lamivudine 150 mg)

- Association de deux analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse.

- Indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

- Posologie : un comprimé deux fois par jour.

Kaletra (lopinavir 133 mg et ritonavir 33 mg)

- Association d'un inhibiteur de protéase, le lopinavir, responsable de l'activité antivirale, et du ritonavir qui agit en potentialisant le lopinavir.

- Indiqué pour le traitement des adultes et des enfants âgés de plus de deux ans infectés par le VIH-1 en association avec d'autres antirétroviraux.

- Posologie usuelle chez l'adulte : trois capsules deux fois par jour.

Bactrim adulte (sulfaméthoxazole 400 mg et triméthoprim 80 mg)

- Antibiotique associant un sulfamide, le sulfaméthoxazole, et une diaminopyrimidine, le triméthoprim.

- Indiqué ici en prophylaxie de la toxoplasmose cérébrale et de la récurrence de pneumopathie à *Pneumocystis carinii*.

- Posologie : un comprimé par jour.

Azadose (azithromycine 600 mg)

- Antibiotique macrolide.

- Indiqué dans la prophylaxie des infections à *Mycobacterium avium complex* chez le sujet infecté par le VIH et présentant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm³.

- Posologie : deux comprimés en une prise hebdomadaire.

mois prochain. Par précaution, il confirme également la poursuite du traitement antibiotique.

Sur l'ordonnance, l'intervention pharmaceutique consiste à :

► barrer « Kaletra 133 mg/33 mg, capsules : 3 capsules matin et soir » ;

► indiquer « Remplacé par Kaletra 200mg/50 mg, comprimés pelliculés 2 comprimés matin et soir » ;

► apposer la mention « Après avis pharmaceutique et médical », dater et signer.

Pour éviter toute confusion, le pharmacien explique à la patiente qu'elle



CONTACTER LE MEDECIN

Pour signaler le remplacement des capsules de Kaletra par les comprimés.

une prescription à la loupe

doit d'abord terminer sa boîte de Kaletra capsules avant de commencer le traitement par comprimés.

Il est rappelé à M^{me} T. qu'elle doit aller consulter son prescripteur hospitalier le mois prochain.

SUIVI DU TRAITEMENT**Prise en charge des effets indésirables**

Les symptômes attribués au traitement et la dépression comptent parmi les facteurs majeurs influant négativement sur l'observance.

Il est essentiel d'informer la patiente sur la fréquence et la gravité potentielle des effets indésirables. Certains, comme l'asthénie, les troubles gastro-intestinaux ou les lipodystrophies sont communs à tous les antirétroviraux.

D'autres sont des effets « de classe » : on observe ainsi des neuropathies périphériques (fourmillements, engourdissements) avec les INRT. Les inhibiteurs de protéases sont quant à eux à l'origine de myalgies ou d'arthralgies (particulièrement avec Kaletra), de troubles hématologiques, hépatobiliaires (ictère, voire hépatite) et de troubles du métabolisme glucidique (risque de diabète).

Quant aux effets « de spécialité », on note le risque fréquent de lithiase, de pancréatite sévère, de palpitations et d'hypertension artérielle avec Kaletra.

Suivi clinique

La tolérance au traitement antirétroviral est appréciée :

- ▶ par le contrôle du poids et de la tension artérielle ;
- ▶ par la surveillance de l'apparition de signes généraux (fatigue et asthénie), de lipoatrophies, de troubles neuropathiques périphériques, de troubles digestifs, d'une hépatomégalie ou de douleurs abdominales.

Suivi biologique

- ▶ L'efficacité immunovirologique est évaluée par le contrôle de la charge virale et du taux de CD4, un mois puis trois mois après l'instauration du traitement,

puis tous les trois mois la première année. Selon la tolérance, ces paramètres sont ensuite contrôlés tous les trois à six mois.

- ▶ La tolérance au traitement est évaluée grâce au contrôle de la NFS, de la glycémie à jeun et du bilan lipidique. Le bilan hépatique est systématique (surveillance des *gamma*GT et des transaminases) et le contrôle de l'amyasémie ou de la lipasémie permet de détecter une pancréatite. Le rythme est semestriel.

- ▶ Une sérologie de la toxoplasmose, de l'hépatite et de la syphilis est effectuée tous les ans ; la sérologie de l'infection à Cytomégalovirus est réalisée trimestriellement chez cette patiente.

CONSEILS À LA PATIENTE**Favoriser l'observance**

- ▶ Respecter le nombre et les modalités de prise est un facteur clé de la réussite du traitement.

En cas d'oubli, il faut prendre la dose oubliée le plus rapidement possible et ne doubler en aucun cas la prise suivante. L'utilisation d'un pilulier peut aider à limiter les erreurs de prise.

Repérer les effets indésirables

Une fièvre n'est jamais à banaliser, une douleur lombaire peut laisser suspecter une lithiase sous Kaletra et des vomissements avec diarrhée intense douloureuse doivent conduire à une consultation médicale pour éliminer tout risque d'hépatite ou de pancréatite.

Réduire les risques

- ▶ Pour diminuer les facteurs de risque liés aux maladies opportunistes, conseiller à cette patiente d'éviter les contacts avec les chats et leurs déjections (toxoplasmose) ainsi qu'avec un sujet atteint de varicelle (risque de zona) ou d'herpès.
- ▶ Éviter de consommer de la viande crue et appliquer les règles hygiéno-diététiques appropriées.
- ▶ Utiliser un préservatif lors des relations sexuelles.

Se vacciner ou pas

Les vaccinations contre l'hépatite B, la grippe et le pneumocoque sont possibles quand le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³. ■

**Plan de prise conseillé**

	8 h	20 h
Combivir		
Kaletra 200 mg/50mg		
Bactrim adulte		
Azadose	(chaque lundi)	

- ▶ **Combivir et Kaletra** : espacer les deux prises quotidiennes de 12 heures. Avaler les comprimés sans les écraser, indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les deux antirétroviraux se conservent à température ambiante dans leur conditionnement d'origine.

- ▶ **Bactrim** : au cours du petit déjeuner.
- ▶ **Azadose** : prise hebdomadaire en dose unique, théoriquement pendant ou en dehors du repas. L'administration avant le petit déjeuner peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. Les comprimés peuvent être écrasés si besoin.

L'infection par le VIH en huit questions

Les virus de l'immunodéficience humaine VIH-1 et VIH-2 provoquent une infection chronique de l'organisme. En s'attaquant plus particulièrement aux lymphocytes T CD4, ils entraînent la destruction du système immunitaire.

COMMENT SE FAIT LE DIAGNOSTIC ?

Il repose sur la détection des anticorps dans le sérum qui apparaissent entre 3 semaines et 3 mois après la contamination (entre 6 à 8 semaines en moyenne). Les anticorps sont inexistant dans les 10 jours suivant la contamination.

Les tests de dépistage, remboursés à 100 % par la Sécurité sociale, sont des techniques immunoenzymatiques de type ELISA détectant les anticorps VIH. En cas de test positif ou discordant, on réalise un test de confirmation dit de Western-Blot qui permet d'identifier les anticorps dirigés contre les différentes protéines du VIH.

QUELS SONT LES SIGNES CLINIQUES ?

L'infection par le VIH passe par trois phases.

Phase aiguë

La phase aiguë ou primo-infection survient entre 2 et 6 semaines après la contamination.

C'est une phase de réplication massive du virus avec dissémination. Les signes cliniques sont présents dans 50 % des cas (primo-infection symptomatique) et disparaissent en quelques semaines; ils s'apparentent à un syndrome pseudo-grippal ou mononucléosique.

Phase asymptomatique

Il y a une altération progressive des fonctions immunitaires, avec pertes des lymphocytes T CD4. La réplication virale est toujours active.

La durée de cette phase est variable. Il existe des VIH particulièrement agressifs entraînant le passage au sida très rapidement. Cependant, aujourd'hui, un faible nombre de

patients sont encore asymptomatiques plus de 20 ans après leur contamination.

On note des adénopathies superficielles chez un patient sur deux.

Phase chronique symptomatique

Les signes cliniques apparaissent avec le déclin des lymphocytes : infections opportunistes, néoplasies, cachexie...

QU'EST-CE QUE LE SIDA ?

Le sida est une immunodéficience cellulaire acquise associée à l'infection par le VIH. Il survient en général quand le nombre de lymphocytes T CD4 est inférieur à 200 cellules/microlitre ou inférieur à 14 % des lymphocytes totaux, et il est lié à une augmentation de la susceptibilité aux infections opportunistes (pneumocystose, Cytomégalovirus, toxoplasmose...) et à l'apparition de cancers.

QUELLE DIFFÉRENCE ENTRE VIH-1 ET VIH-2 ?

Le VIH-2 diffère du VIH-1 par une présence moindre (Afrique de l'Ouest essentiellement), un potentiel d'évolution de l'infection plus lent, un risque de transmission plus faible et une infection de meilleur pronostic.

QUELLE EST LA SURVEILLANCE ?

Deux éléments clés permettent de surveiller l'évolution de l'infection et l'efficacité des traitements : la mesure de la charge virale et le comptage des lymphocytes T CD4.

Epidémiologie en France

Infection par le VIH

- ▶ Fin 2005, 106 000 à 134 000 personnes vivaient avec une infection à VIH.
- ▶ Environ 6 700 personnes ont découvert leur séropositivité en 2005 : 62 % sont des hommes, 40 % sont des personnes de nationalité étrangère.
- ▶ Nombre de personnes en vie ayant développé un sida : environ 28 000 (33 % de femmes).

Modes de contamination en 2005 :

Rapports hétérosexuels : 51 % (dont 57 % sont des femmes et près de la moitié sont d'origine d'un pays d'Afrique subsaharienne); rapports homosexuels : 27 %; usage de drogues injectables : 2 %; non renseigné : 20 %.

Motif de dépistage : présence de signes cliniques ou biologiques (pour 26 % de femmes et 36 % des hommes); exposition à risque (pour 16 % des femmes et 24 % des hommes); grossesse (chez 17 % des femmes).

Stade clinique au moment du dépistage : primo-infection : 9 %; asymptomatique : 53 %; symptomatique non sida : 12 %; sida : 16 %, non précisé : 10 %.

La charge virale

Reflète de la réplication virale constante dans l'organisme à un moment donné, elle constitue l'un des déterminants du risque de progression vers le déficit immunitaire. Elle consiste à mesurer l'ARN VIH présent dans un échantillon de plasma ou de sérum. Cet examen, pour donner une valeur stable et fiable, doit être effectué en dehors de toute infection aiguë et au moins un mois après une vaccination.

Les résultats sont exprimés soit en nombre de particules d'ARN (appelées copies ou équivalents-copies) par millilitre d'échantillon, soit en logarithme de base 10 (\log_{10}) de ce nombre.

Copies/ml	Log ₁₀
200	$\log_{10}(200) = 2,3$
500	2,7
1 000	3
5 000	3,7
10 000	4
30 000	4,5
50 000	4,7
100 000	5
1 000 000	6
4 000 000	6,6

On parle de baisse ou d'élévation de la charge virale entre deux résultats chez un même patient, uniquement si l'une des valeurs est plus de 3 fois plus petite ou plus grande que l'autre, c'est-à-dire qu'elles diffèrent de plus de 0,5 log.

Le nombre de lymphocytes T CD4

Le nombre de lymphocytes CD4 dans le sang circulant reflète le niveau d'atteinte (déficit) du système immunitaire. C'est un marqueur pronostique et d'efficacité du traitement indépendant de la charge virale (bien qu'il y ait un certain lien entre ces deux paramètres, la chute des CD4 étant en général plus rapide si la charge virale est importante).

La quantité normale de lymphocytes CD4 est de 500 à 1 500 par mm^3 , soit 35 à 55 % des lymphocytes totaux.

Principales cibles du VIH, ils ont tendance, sans traitement, à diminuer progressivement (environ 50 mm^3/an).

QUELLE EST L'ÉVOLUTION ?

Les lymphocytes T CD4, progressivement détruits, sont d'abord rapidement renouvelés jusqu'à ce que l'altération des organes lymphoïdes centraux ne permette plus leur régénération. L'activation chronique des cellules immunocompétentes serait impliquée dans l'évolution vers un déficit immunitaire profond, avec pour conséquences l'émergence d'infections opportunistes et l'évolution vers le stade sida.

QUELLES SONT LES COMPLICATIONS ?

Le VIH pourrait jouer un rôle direct par son impact sur l'expression de proto-oncogènes et sur la production de cytokines impliquées dans la croissance tumorale. Outre l'immunodépression, d'autres facteurs semblent augmenter ce risque et jouer un rôle aggravant : coinfections par des virus oncogènes (Epstein-Barr, Herpèsvirus humain 8, Papillomavirus humains, hépatites B et C) ainsi qu'une exposition accrue des séropositifs à des facteurs classiques de

cancérogenèse (tabac, alcool, malnutrition). Aujourd'hui les cancers les plus fréquents et/ou les plus graves sont : la maladie de Hodgkin, les néoplasies des voies respiratoires ainsi que le cancer du canal anal et les hépatocarcinomes (chez les coinfectés par le VHB ou le VHC).

QUELLES SONT LES CAUSES DE MORTALITÉ ?

Les principales causes de décès des personnes infectées par le VIH sont le sida (37 %), les cancers non liés au sida et non liés aux hépatites (17 %), les atteintes hépatiques virales ou non (15 %), les atteintes cardiovasculaires (9 %) et les suicides (5 %).

Les principales affections classant un sida sont la pneumocystose, les atteintes du système nerveux central (toxoplasmose, encéphalite), la maladie de Kaposi, les lymphomes malins non hodgkiniens, la tuberculose.

Les principales atteintes vasculaires sont les myocardiopathies ischémiques, les thromboses veineuses, les embolies pulmonaires, l'hypertension artérielle pulmonaire, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque, la mort subite, la myocardite. ■

Le VIH, un Rétrovirus à ARN

► Les VIH sont des Rétrovirus enveloppés à ARN possédant une transcriptase reverse transformant l'ARN viral en ADN double brin (provirus). Ce dernier s'intègre dans le chromosome de la cellule-cible grâce à une intégrase et induit une infection définitive de la cellule. Le provirus est une forme virale très stable au sein du génome cellulaire. L'activation de la cellule infectée déclenche alors les étapes de la réplication virale, avec synthèse et assemblage de protéines virales grâce à une protéase. Les particules virales formées sortent de la cellule qui meurt par effet lytique du virus.

Les cellules-cibles des VIH sont essentiellement les lymphocytes T CD4 mais aussi les monocytes/macrophages, les cellules de Langerhans et dendritiques.

► La synthèse de particules virales se fait dans tout territoire de l'organisme contenant des lymphocytes T CD4 activés. Des virus infectieux sont alors déversés dans tous les liquides biologiques (sang circulant, sécrétions cervicovaginales, sperme, lait maternel, liquide céphalorachidien), expliquant les modes de transmission du VIH. Dans l'organisme, la réplication virale est persistante et continue car le rôle des lymphocytes T CD4 est de répondre aux signaux d'activation immunitaire, quasi constants dans l'organisme. C'est pourquoi, en l'absence de traitement, la détection de l'ARN plasmatique du VIH est quasi permanente.

Les antirétroviraux : bilan 2003-2006 des nouveaux protocoles

Trois principes actifs et cinq spécialités sont venues enrichir la classe des antirétroviraux en quatre ans. Dix médicaments sont sortis de la réserve hospitalière.

LES MÉDICAMENTS

L'arsenal antirétroviral est doté de 20 principes actifs, composant 24 spécialités. Dans cette classe vivante et évolutive, deux spécialités ont fait l'objet d'un arrêt de commercialisation (Hivid et Fortovase) car elles présentaient un profil bénéfice/risque dépassé. Tous les antirétroviraux disponibles en ville sont délivrables en ville ou à l'hôpital.

Inhibiteurs de la transcriptase reverse

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse

► La ddC (zalcitabine, Hivid) ne fait plus partie de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse (INRT). Elle laisse sa place à un nouvel arrivant : l'emtricitabine (Emtriva ou FTC).

Les autres principes actifs sont toujours commercialisés : AZT

(zidovudine, Retrovir), ddI (didanosine, Videx), d4T (stavudine, Zerit), 3TC (lamivudine, Epivir), ABC (abacavir, Ziagen).

► Emtriva est indiqué chez l'adulte et l'enfant à la posologie de 200 mg en une seule prise par jour (1 gélule), au cours ou en dehors d'un repas, ou de 24 ml soit 240 mg de solution buvable. Cette différence de posologie s'explique par une biodisponibilité moindre pour la solution buvable.

Chez le nourrisson de plus de 4 mois et l'enfant pesant moins de 33 kg, pour qui seule la forme solution buvable est utilisée, la posologie est de 6 mg/kg/j, sans dépasser 240 mg.

Enfin, chez l'insuffisant rénal dont la clairance à la créatinine est inférieure ou égale à 50 ml/min, une adaptation posologique est nécessaire. Pour cela, soit l'intervalle entre deux doses est augmenté à 48 heures, 72 heures voire 96 heures, soit la dose administrée toutes les 24 heures est abaissée à 120, 80 voire 60 mg.

► Les INRT s'enrichissent également de deux spécialités supplémentaires. La première, commercialisée sous le nom de Kivexa, résulte de l'association de l'abacavir et du 3TC. La seconde, Truvada, associe de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil (TDF, Viread). Ces spécialités s'inscrivent dans le concept d'amélioration de l'observance par la diminution du nombre d'unités de prises journalières.

Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase reverse

Cette classe thérapeutique est composée d'un seul représentant : le ténofovir disoproxil (Viread). Il agit en bloquant la transcriptase inverse du VIH. Ses principaux apports résident dans sa capacité à réduire la charge virale chez des patients en échec virologique précoce aux autres antirétroviraux, et il présenterait une moindre toxicité mitochondriale. Il s'utilise en association à d'autres antirétroviraux, à la posologie de un comprimé par jour lors d'un repas. On le retrouve dans Truvada associé au FTC.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse

► Viramune (névirapine) et Sustiva (éfavirenz) sont les deux représentants de cette classe, pour lesquels le recul permet de mieux cadrer leur utilisation. Ces médicaments doivent être inclus dans une multithérapie puissante, sans quoi la pression antirétrovirale insuffisante permet l'émergence rapide d'une mutation virale induisant une résistance totale à la classe thérapeutique. Les effets indésirables enregistrés impliquent la surveillance des allergies cutanées et des hépatites immunoallergiques lors des deux premiers mois de traitement sous névirapine, et une surveillance des troubles neuropsychiques observés sous éfavirenz, lesquels peuvent perdurer quelques semaines et se révéler invalidants chez certains patients.

Contre-indications*

Emtricitabine (Emtriva) : aucune.

Atazanavir (Reyataz) : galactosémie congénitale, malabsorption glucose-galactose, déficit en lactase, insuffisance hépatique modérée ou sévère, association à certains médicaments.

Fosamprénavir (Telzir) : hypersensibilité à l'amprénavir, insuffisance hépatique sévère.

Tipranavir (Aptivus) : insuffisance hépatique modérée ou sévère, enfant et adolescent, intolérance au fructose.

* Des molécules récemment commercialisées en ville.

► Deux principes actifs sont actuellement en développement. L'étravirine est étudiée en phase III en deux prises quotidiennes et la rilpivirine en phase II en une prise par jour. Ces nouvelles molécules offrent une plus grande barrière à la résistance et resteraient actives sur des souches présentant des mutations de résistance aux autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse (INNRT). De plus, en termes de tolérance, l'étravirine provoque moins de rashes cutanés que Névirapine et n'entraîne pas les troubles neurologiques observés sous Efavirenz.

► La delavirdine, INNRT sous ATU nominative, n'est plus guère utilisée aujourd'hui.

Inhibiteurs de la protéase

Cette classe des inhibiteurs de la protéase (IP) s'enrichit régulièrement de nouveaux principes actifs, d'améliorations galéniques ou de nouveaux schémas thérapeutiques. Malgré l'efficacité des médicaments qui la composent, leur utilisation est parfois délicate en raison de la taille et du nombre d'unités de prises journalières, d'effets indésirables notamment digestifs et métaboliques difficilement supportables, de contraintes de prises par rapport aux repas ou aux autres médicaments coprescrits. Néanmoins, les nouveautés lui permettent de conserver une place majeure dans la stratégie antirétrovirale grâce à des formes moins

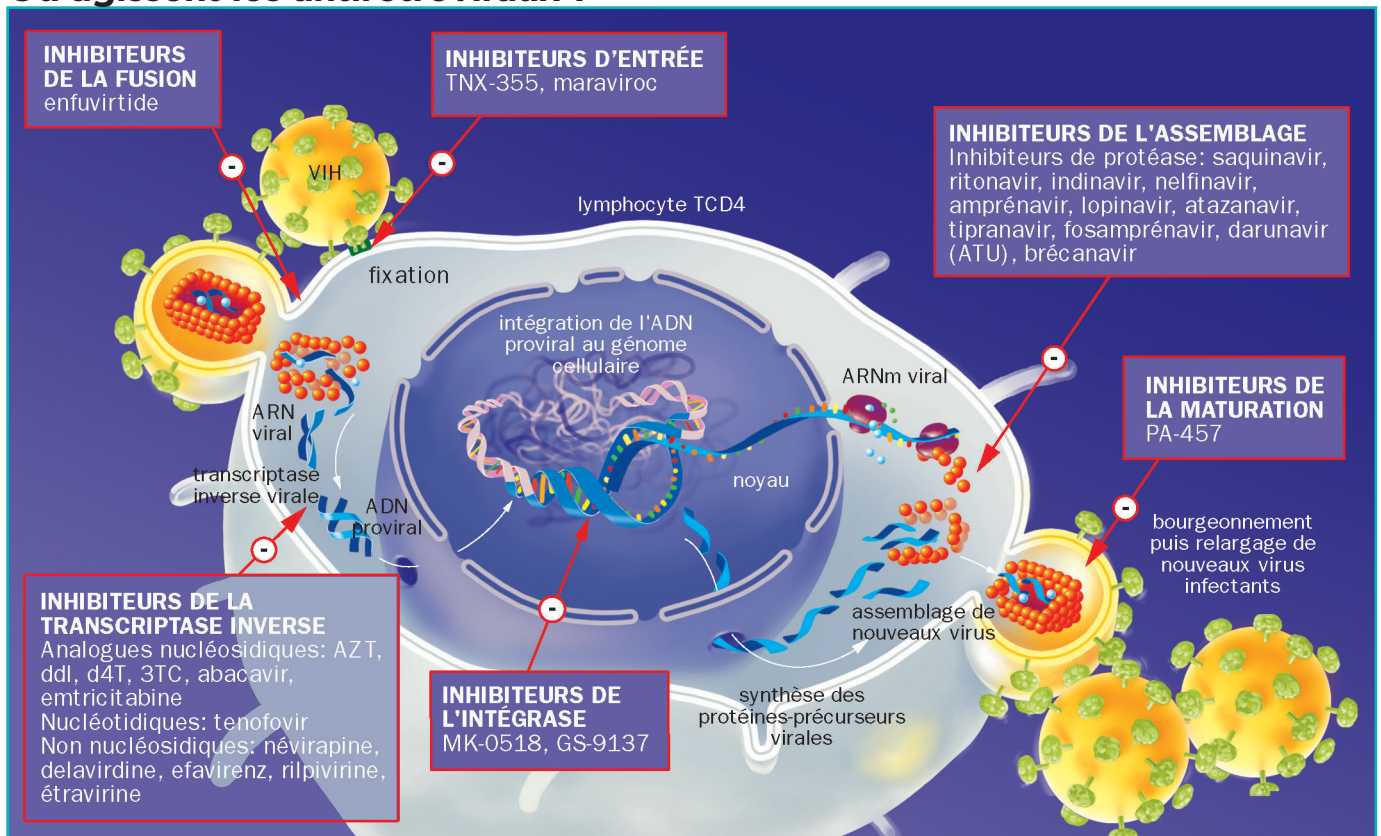
contraignantes ou à des principes actifs présentant moins d'effets indésirables.

Deux nouveaux médicaments ont vu le jour dans cette classe : le tipranavir (Aptivus), disponible en ville depuis le 1^{er} février, et le darunavir (Prezista), disponible à l'hôpital.

► Le tipranavir dont l'intérêt a été démontré au cours de plusieurs essais cliniques, présente un profil de tolérance médiocre avec une élévation des lipides et une éventuelle toxicité hépatique. Il est inducteur enzymatique vis-à-vis des autres IP.

► L'atazanavir (Reyataz), même s'il est moins récent, est aussi un nouveau représentant de la classe, présentant l'énorme avantage d'être le premier inhibiteur de la protéase

Où agissent les antirétroviraux ?



Trois nouvelles classes thérapeutiques font actuellement l'objet d'essais cliniques : les inhibiteurs d'entrée, les inhibiteurs de la maturation, les inhibiteurs de l'intégrase. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs des protéases sont associés dans le cadre de trithérapies de façon à agir à plusieurs niveaux de la réplication virale.

thérapeutique

Effets indésirables*

Emtricitabine : fièvre et céphalées, nausées, diarrhées et vomissements, élévation des CK.

Atazanavir : hyperbilirubinémie, éruptions cutanées, troubles digestifs, syndrome lipodystrophique, asthénie, fatigue, diarrhées et vomissements, maux de tête, insomnie.

Fosamprénavir : éruptions cutanées lors de la deuxième semaine de traitement, sensations de vertige, céphalées, fatigue, diarrhées, nausées, vomissements, flatulences, éruptions cutanées.

Tipranavir : troubles lipidiques, anorexie, céphalée, diarrhées, nausées, vomissements, flatulences, éruptions cutanées, prurit.

* Des molécules récemment commercialisées en ville.

en prise unique journalière.

► Le fosamprénavir (Telzir), prodrogue de l'amprénavir (Agénérase), permet de diminuer considérablement le nombre d'unités de prise à avaler au quotidien.

► Ces nouveaux IP sont spécifiquement indiqués chez les patients lourdement prétraités et en échec d'autres traitements antirétroviraux. Tous se prennent systématiquement en association au ritonavir (Norvir), à la posologie de 100 mg/prise, hormis pour Aptivus où le ritonavir doit être pris à la posologie de 200 mg/prise.

► Norvir conforte quant à lui sa place résolument à part parmi les antiprotéases. Son fort pouvoir inhibiteur enzymatique et sa mauvaise tolérance à pleine dose l'ont positionné essentiellement à faible posologie dans les schémas thérapeutiques comme agent pharmacocinétique permettant de diminuer les doses et les contraintes d'administration des autres IP. On le note alors de la manière suivante : IP/r, signifiant que l'IP est « boosté » par le ritonavir.

Il est ainsi utilisé à 100 ou 200 mg deux fois par jour (*baby-dose*) sans efficacité intrinsèque propre, ou à 400 mg deux fois par jour, constituant une véritable bithérapie, associé à un autre IP. Une formulation en comprimé pourrait être

commercialisée dans le futur comme dans Kaletra. Elle permettrait d'éviter l'obligation de stockage au réfrigérateur rencontrée actuellement avec les capsules molles.

► Le brécánavir, nouvel IP actuellement en développement clinique, présente l'avantage d'être actif sur les souches résistantes aux autres IP. Il est administré en deux prises quotidiennes en association au ritonavir.

► La forme capsule du saquinavir (Fortovase) n'est plus commercialisée, mais Invirase (en gélules ou comprimés) reste disponible.

Inhibiteurs de la fusion

Cette classe thérapeutique comporte un représentant : l'enfuvirtide, commercialisé sous le nom de Fuzeon (T20). Ce médicament, administré par voie sous-cutanée à la posologie de 90 mg, agit en inhibant la fusion entre le virus et la cellule réceptrice. Il est doté d'une efficacité intrinsèque satisfaisante, y compris sur des souches multirésistantes.

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

La réelle nouveauté attendue pour 2007 est la commercialisation d'Atripla, première trithérapie en un comprimé unique, associant éfavirenz, ténofovir et emtricitabine.

Les autres grandes nouveautés à venir sont les représentants inaugurant de nouvelles classes thérapeutiques actuellement en essais cliniques.

Inhibiteurs d'entrée

Le TNX-355 est un anticorps monoclonal anti-CD4 inhibant l'attachement de la gp120 au récepteur CD4. Il s'administre en perfusion hebdomadaire ou bimensuelle. Le maraviroc, inhibiteur du CCR5, est un autre représentant de cette classe actuellement en développement.

Inhibiteurs de l'intégrase

Deux médicaments (MK-0518 et GS-9137) faisant l'objet d'études de phase III présentent une puissance antirétrovirale remarquable, avec une réduction de la charge virale de presque 2 log en monothérapie brève.

Inhibiteurs de la maturation

Le PA-457 intervient au stade tardif de la réplication du VIH en bloquant la maturation de la capsid virale. Les particules virales ainsi libérées sont immatures et donc non infectieuses.

INSTAURATION DU TRAITEMENT

La parution en 2006 du rapport Yeni concernant la prise en charge des personnes infectées par le VIH est venue confirmer les dernières tendances en termes d'indication de début de traitement. Le premier critère à prendre en considération est la présence ou non d'une pathologie opportuniste majeure symptomatique. L'indicateur permettant ensuite de statuer sur le moment où débuter le traitement chez le patient asymptomatique est essentiellement fondé sur les lymphocytes T4 CD4. Ainsi, un premier traitement antirétroviral est instauré chez tout patient asymptomatique ayant des lymphocytes T CD4 < 200/mm³. La charge virale plasmatique n'est plus directement prise en compte pour la prise en charge thérapeutique, mais elle garde en revanche toute sa valeur pour le suivi thérapeutique.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

► L'objectif principal du traitement est toujours de diminuer la morbidité et la mortalité de l'infection, en restaurant un nombre de lymphocytes T CD4 à une valeur supérieure à 500/mm³, et en réduisant la charge virale à une valeur

Les antirétroviraux commercialisés en ville depuis 2004

DC	Spécialités	Présentations	Posologie quotidienne adulte	A retenir
INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE REVERSE				
Emtricitabine (FTC)	Emtriva	– Gél. à 200 mg – Sol. buv. à 10 mg/ml	Une gélule à 200 mg ou 24 ml (soit 240 mg) de solution	Au moment ou en dehors des repas. La solution buvable (arôme barbe à papa) se conserve entre +2 et +8 °C. Après ouverture, le flacon se conserve 45 jours à température ambiante
Lamivudine + abacavir (3TC + ABC)	Kivexa	Cp à 300/600 mg	Un comprimé	Au moment ou en dehors des repas. Le risque d'hypersensibilité, gravissime, (5 % des cas) doit inciter le patient à porter sur lui la carte de mise en garde présente dans la boîte
Emtricitabine + ténofovir (FTC + TDF)	Truvada	Cp à 200/245 mg	Un comprimé	Au cours du repas. Le comprimé peut se déliter dans 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de raisin. Vertiges fréquents
Abacavir (ABC)	Ziagen	– Cp à 300 mg – Sol. buv. à 20 mg/ml	Un comprimé à 300 mg ou 15 ml de solution buvable matin et soir	Au moment ou en dehors des repas. Arôme fraise-banane pour la solution. Le flacon ouvert se conserve deux mois à température ambiante
Abacavir + lamivudine + zidovudine (ABC + 3TC + ZDV)	Trizivir	Cp à 300/150/300 mg	Un comprimé matin et soir	Au moment ou en dehors des repas à intervalles très réguliers. Troubles digestifs fréquents
INHIBITEURS NUCLÉOTIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE REVERSE				
Ténofovir disoproxil (TDF)	Viread	Cp à 245 mg	Un comprimé	Au cours du repas. Contraception nécessaire pendant le traitement
INHIBITEURS DE LA PROTEASE				
Fosamprénavir (FPV)	Telzir	– Cp à 700 mg – Sol. buv. à 50 mg/ml	Un comprimé ou 12 ml matin et soir	Pendant ou en dehors des repas pour les comprimés. En dehors des repas pour la solution. A agiter 20 s avant la première manipulation puis 5 s lors des emplois suivants. Une fois ouvert, le flacon se conserve 28 jours à température ambiante
Lopinavir + Ritonavir (LPV/r)	Kaletra	Cp à 200/50 mg	Deux comprimés matin et soir	Au cours ou en dehors des repas. Conservation à température ambiante. La forme comprimé remplace peu à peu les capsules
Atazanavir (ATV)	Reyataz	Gél. à 150 et 200 mg	300 ou 400 mg	En une prise au moment du repas (léger). Vertiges et maux de tête fréquents
Tipranavir (TPV)	Aptivus	Caps. à 250 mg	Deux capsules matin et soir	Au cours du repas. Conservation au réfrigérateur avant ouverture puis 60 jours à température ambiante après ouverture
INHIBITEURS DE LA FUSION				
Enfuvirtide (T20)	Fuzeon	Pdre inj. à 90 mg/ml	Une injection matin et soir	Conservation à l'abri de la lumière. Auto-injection sous-cutanée (seringue fournie). La dissolution de la poudre dans l'eau ppi est lente (jusqu'à 45 minutes). La solution reconstituée se conserve au frais pendant 24 heures

Liste non exhaustive. Source : « Vidal » 2007

Une prescription initiale hospitalière annuelle est nécessaire pour tous les antirétroviraux. Le renouvellement de la prescription initiale peut être effectué par tout médecin.

thérapeutique

inférieure à 50 copies/ml. Ainsi est obtenue la meilleure restauration immunitaire tout en limitant au maximum le risque de sélection de mutants résistants.

► Le schéma à trois INRT précédemment recommandé n'est plus préconisé qu'en cas de contre-indication à l'utilisation des inhi-

biteurs de protéase et des INNRT. La quadrithérapie d'emblée n'est plus évoquée.

► Les recommandations actuelles concernant le traitement de première intention sont l'association de trois antirétroviraux, selon deux combinaisons possibles : 2 INRT + 1 IP/r ou 2 INRT + 1 INNRT.

Le schéma avec IP/r offre l'avantage d'une barrière génétique forte, correspondant à la nécessité de plusieurs mutations pour conférer une résistance, mais au prix d'effets indésirables d'ordre métabolique.

Le schéma avec INNRT quant à lui donne un faible nombre d'unités de prises, un profil de tolérance plus intéressant, mais au prix d'une résistance de haut niveau donnée par une seule mutation et croisée pour toute la classe. Ainsi, le patient présentant des effets indésirables sous un premier schéma avec antiprotéase pourra voir son traitement simplifié une fois l'efficacité de ce dernier exercée, c'est-à-dire une fois la charge virale tombée sous le seuil des 50 copies/ml. La simplification ira alors préférentiellement pour un schéma avec INNRT, le schéma à trois INRT n'étant envisageable que chez le patient sans antécédent d'échec à un INRT.

► Il existe aujourd'hui des recommandations beaucoup plus précises pour les combinaisons.

– Schéma 2 INRT + IP/r : ABC ou TDF ou AZT avec 3TC ou FTC avec fosamprenavir/r ou lopinavir/r ou saquinavir/r.

– Schéma 2 INRT + INNRT : ABC ou TDF ou AZT ou ddI avec 3TC ou FTC avec éfavirenz.

Pour la première fois, le groupe d'experts du rapport s'est prononcé sur les associations médicamenteuses ne devant plus être utilisées. Tout d'abord, la stavudine (d4T), qui expose à un risque de toxicité mitochondriale, ne doit plus être utilisée en première intention. S'il était connu que l'on n'associait pas d4T + AZT (antagonisme pharmacologique), il est aujourd'hui établi que l'on n'associe pas d4T + ddI à cause d'une toxicité trop importante. Les derniers essais rapportent que le TDF ne doit pas être associé au 3TC et

Les interactions médicamenteuses

Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase reverse	Lamivudine	Ganciclovir	Neuropathies périphériques	
		Zalcitabine	Diminution de l'efficacité respective des antiviraux	
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase reverse	Ténofovir	Didanosine	Echec du traitement antiviral (voire émergence de résistance) et majoration de la toxicité de la didanosine	
Inhibiteur non nucléosidique	Efavirenz	Voriconazole [H]	Diminution de l'efficacité du voriconazole	
		Midazolam [H] Triazolam	Majoration de la sédation	
		Bépridil Cisapride Pimozide	Troubles ventriculaires graves (torsades de pointes)	
		Ergotamine Dihydroergotamine Méthylergométrine	Ergotisme et nécrose des extrémités	
		Millepertuis	Echec du traitement antiviral	
		Saquinavir	Diminution de l'efficacité du saquinavir	
		(Estro)progestatifs contraceptifs	Echec de la contraception	
		Inhibiteurs des protéases (associés au ritonavir)	Atazanavir Fosamprenavir Tipranavir	Amiodarone Bépridil Cisapride [H] Mizolastine Pimozide Quinidine
Halofantrine Lidocaïne	Troubles ventriculaires graves (torsades de pointes)			
Ergotamine Dihydroergotamine Méthylergométrine	Ergotisme et nécrose des extrémités			
Atorvastatine Pravastatine Simvastatine	Majoration des effets indésirables musculaires de la statine (rhabdomyolyse)			
Toltérodine	Majoration des effets indésirables de la toltérodine chez les métaboliseurs lents (troubles rythmiques notamment)			
Midazolam [H] Triazolam	Majoration de la sédation			
Vardénafil > 75 ans Vardénafil < 75 ans	Majoration des effets du vardénafil et risque d'hypotension			
Millepertuis Rifampicine	Echec du traitement antiviral			
Atazanavir	Esoméprazole Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Rabéprazole			Echec du traitement antiviral

■ A proscrire ■ A déconseiller [H] Médicament hospitalier

Sources : « Vidal Pro », Thériaque, « Thesaurus » Afssaps

thérapeutique

ABC, car cette trithérapie s'accompagne d'absence de réponse virologique et que TDF ne doit pas être associé à ddi (moindre efficacité et toxicité accrue).

► Face à un échec virologique, le choix d'un nouveau schéma thérapeutique se fait en réunion de concertation multidisciplinaire sur les résultats du génotype viral, tout en privilégiant l'utilisation de l'atazanavir, du fosamprenavir ou du lopinavir comme inhibiteurs de la protéase (IP). Tipranavir et darunavir (médicament hospitalier) sont réservés aux cas de résistances aux autres IP.

► Enfin, les interruptions thérapeutiques programmées chez les patients en succès thérapeutique sont péjoratives avec un effet rebond de la charge virale lors des arrêts. Elles ne doivent donc en aucun cas être pratiquées.

CAS PARTICULIER DE LA FEMME ENCEINTE

La prise en charge de la femme enceinte séropositive a évolué depuis la monothérapie AZT.

► Le traitement doit débuter dès la fin du second trimestre de grossesse, voire plus tôt en cas de charge virale élevée ou de risque d'accouchement prématuré. L'objectif est clairement de maintenir le laps de temps nécessaire à la décroissance optimale de la charge virale afin qu'elle soit indétectable le jour de l'accouchement.

► Il est préconisé d'instaurer une trithérapie par AZT + 3TC + IP.

► En revanche, sont contre-indiquées l'association d4T + ddi, à l'origine d'acidose lactique chez la mère, l'utilisation de l'éfavirenz, possédant un risque malformatif, ainsi que l'instauration de la névirapine (auparavant préconisée) durant la grossesse en raison du risque immunoallergique.

► Enfin, chez le nouveau-né à terme, le traitement donné pendant 6

semaines est une association AZT + 3TC + nelfinavir.

L'allaitement est toujours formellement contre-indiqué.

COMPLICATIONS

Les complications associées aux traitements constituent un problème majeur. Le traitement antirétroviral est un traitement chronique devant être administré sur plusieurs décennies et ses effets indésirables sont à prendre en considération.

► Ainsi, les complications métaboliques sont à l'origine du risque cardiovasculaire et des troubles de la répartition des graisses. L'ex-

clusion des schémas thérapeutiques du d4T et, dans une moindre mesure, de l'AZT permet de réduire la lipoatrophie.

► Les hypercholestérolémies peuvent être prises en charge par une statine.

► Pour les troubles glucidiques, les recommandations précédentes se limitaient à une mesure de la glycémie à jeun pour rechercher une résistance à l'insuline. Devant la prévalence des troubles glucidiques observés, il est aujourd'hui recommandé de pratiquer en plus un test de charge au glucose pour tout syndrome métabolique ainsi qu'une mesure de l'insulinémie à jeun. ■



point de vue

« Proposez une "consultation d'organisation" du traitement »



JEAN-MARC BITHOUN
Président
de l'association
Actions
Traitements.

Quelle place peut prendre l'officiel dans le suivi de l'infection à VIH ?

Aujourd'hui, le manque de temps évoqué par les médecins n'incite pas les patients à entrer dans les détails de leur vie lors des consultations. Cet espace vide consacré à la parole peut être comblé par le pharmacien qui devient alors un véritable partenaire. Il peut ainsi proposer une « consultation d'organisation » du traitement : comment ne pas oublier de prendre son traitement, comment s'organiser par rapport aux sorties, aux vacances ou à un souci de discrétion ? Pourquoi ne pas leur proposer un pilulier pour dissimuler les comprimés ? De

nombreux malades cachent leur maladie à leurs proches.

Quels sont les points à aborder systématiquement avec les patients traités par antirétroviraux ?

Lors d'une primoprescription, il est important de s'assurer que le patient est réellement prêt à prendre son traitement. Il ne faut pas hésiter à lui demander s'il a entendu parler de ces médicaments. De nombreuses personnes glanent sur Internet des informations qui peuvent les effrayer, notamment sur les effets indésirables. Le pharmacien peut alors expliquer que chaque individu est différent et dédramatiser les effets indésirables possibles.

Avez-vous un conseil à donner aux officinaux ?

Certains patients refusent de se soigner. C'est leur droit. Le pharmacien doit leur rappeler les risques encourus (multiplication virale, évolution plus rapide vers le sida...) et leur signaler l'existence des associations de patients (Act-Up, Aides, Arcat, Actions Traitements...), qui gardent toute leur place aujourd'hui en raison notamment de la complexité des traitements. Pouvoir se référer à des « pairs » et s'identifier à d'autres permet de parler de sa maladie et donne des astuces pour vivre mieux. Cela me choque toujours de voir que les gens meurent encore aujourd'hui en raison d'une mauvaise observance.

Inciter au dépistage

Les prises en charge tardives sont associées à un pronostic plus grave. Inciter au dépistage du VIH et des hépatites les personnes à risque.

Rappeler les objectifs

L'objectif du traitement est d'obtenir une charge virale indétectable dans le plasma, d'atteindre et de maintenir un taux de CD4 au-dessus de 500/mm³. Cette dernière condition est associée à une survie similaire à celle de la population générale.

Rester observant

► Un haut niveau d'observance est essentiel dès l'initiation du traitement. Son maintien au long cours évite l'apparition de résistances aux antirétroviraux et une moindre efficacité des schémas thérapeutiques ultérieurs.

► Ne jamais interrompre un ou plusieurs médicaments, même durant quelques jours. Arrêter le traitement expose au risque de voir remonter la charge virale dans les 10 à 15 jours.

► Une observance inférieure à 95 % augmente fortement le risque d'échappement virologique. Pour un traitement en 2 prises par jour, une observance de 95 % correspond à moins d'une erreur par semaine (oubli de prise, non-respect des contraintes alimentaires, décalage de plusieurs heures).

► Le patient aborde peu les difficultés d'observance. Lui demander s'il a bien pris son traitement peut entraîner une réponse stéréotypée. Mieux vaut ouvrir le dialogue sur sa vie quotidienne.

Les liens tissés au fil du temps, une écoute attentive sans jugement incite le patient à parler des difficultés qui pourraient être un frein à l'observance (perte de travail, deuil, rupture affective, isolement...).

Des solutions réalistes

► Adapter la prescription à la vie quotidienne : les prises programmées à 8 heures et 20 heures peuvent se muer en 2 prises à midi et minuit en fonction du rythme de vie du patient.

► Respecter les contraintes des repas ou des prises à jeun. Deux prises par jour sont séparées de 12 heures avec une tolérance de +/- 2 heures. Pour trois prises séparées de 8 heures, la tolérance est de +/- 1 heure.

► En cas d'oubli, prendre rapidement la dose (sauf si l'oubli date de la veille au soir) et poursuivre le traitement tel qu'il était prévu.

► Parer aux imprévus en ayant avec soi un à deux jours de traitement.

Gérer les complications métaboliques

Le syndrome lipodystrophique, les anomalies glucidolipidiques et leurs possibles conséquences cardiovasculaires imposent l'instauration précoce de règles hygiénodietétiques. L'inflammation chronique peut être responsable d'une dysfonction endothéliale majorant l'athérosclérose.

► Conseiller un régime normocalorique, pauvre en sucres rapides et graisses animales saturées (beurre, charcuterie, fromages). La consommation d'oméga-3 est bénéfique : poissons, huile de colza...

► Sauf en cas de diarrhée, favoriser une alimentation riche en fibres.

► Pour diminuer les diarrhées, on peut consommer l'eau de cuisson du riz ou des carottes.

► Diminuer les apports caloriques uniquement en cas de surpoids.

► Limiter la consommation d'alcool pour éviter d'éventuelles interactions médicamenteuses et ne pas solliciter le foie.

► La pratique d'un exercice physique régulier est à encourager pour lutter contre les lipodystrophies, l'os-

téoporose et les troubles glucidiques. Privilégier la marche, la natation, la course...

► Evoquer un éventuel arrêt du tabac.

► Inciter à consulter une diététicienne (gratuit à l'hôpital) pour instaurer des règles nutritionnelles réalistes avant que n'arrivent d'éventuelles complications métaboliques.

Ne pas nier les effets indésirables

► Reconnaître les signes de toxicité qui nécessitent d'alerter le médecin (éruption cutanée ou cytolyse hépatique sous névirapine ou éfavirenz, toxicité rénale sous ténofovir, troubles neuropsychiques sous éfavirenz, troubles digestifs sous antiprotéase). Lors des premières prises d'atazanavir, il existe aussi des effets secondaires impressionnants mais qui ne sont pas une urgence tel l'ictère (mains et pupilles jaunes) : il suffit d'en parler à son médecin lors d'un prochain rendez-vous.

Se méfier des interactions

► La prise de millepertuis, de pamplemousse et de patate douce diminue l'efficacité de certains médicaments. Demander systématiquement aux patients s'ils en consomment.

► Lorsqu'un patient vient chercher un inducteur de l'érection (inhibiteurs des 5-phosphodiestérases), faire le point sur les éventuels traitements chroniques. Il n'est pas rare que certains l'achètent dans une autre pharmacie que celle où on leur délivre leur traitement antirétroviral. Or les facilitateurs de l'érection présentent des interactions, notamment avec les inhibiteurs de protéases.

► Décaler la prise d'anti-H₂ et de gel d'hydroxyde d'aluminium avec certains antirétroviraux. De même, l'atazanavir ne doit pas être pris avec des inhibiteurs de la pompe à protons. ■

documentez-vous

**ASSOCIATIONS****Actions
Traitements**

190, boulevard de Charonne,
75020 Paris

Tél. : 01 43 67 66 00 -

fax : 01 43 67 37 00 -

www.actions-traitements.org

Actions Traitements est une association qui a plus de 15 ans d'existence. Elle publie un mensuel (*Info Traitements*) et anime une ligne d'écoute et d'information sur les traitements (du lundi au vendredi de 15 à 18 h au 01 43 67 00 00). Son but est de vulgariser l'information thérapeutique en matière de VIH/sida et de coinfections. Elle met à disposition dans ses locaux et sur son site des informations thérapeutiques provenant de sources institutionnelles et associatives, les comptes rendus des principales conférences internationales ainsi que des conseils pratiques aux patients.

Actions Traitements a rédigé de nombreux outils d'aide à l'observance (fiches « Infocartes ») et une réglette d'interactions médicamenteuses disponibles pour tous les officinaux. Pour commander la réglette d'interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux, contacter Jeanne Kouamé-Solczynski (diffusion@actiontraitements.org) ou par fax au 01 43 67 37 00, et par téléphone au 01 43 67 20 60.

RAPPORT**Prise en charge
médicale des
personnes infec-
tées par le VIH,
rapport 2006**

*Recommandations du groupe d'experts,
sous la direction du P Patrick Yeni -
www.sante.gouv.fr*

Aux professeurs Dormont (rapports 1990, 1993, 1996, 1997) et Delfraissy (rapports 2000, 2002 et 2004) a

succédé le professeur Yeni, de l'hôpital Bichat (Paris), pour superviser le rapport 2006 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. 23 experts, dont des représentants associatifs, ont rédigé des recommandations assorties pour la première fois de gradations et de niveaux de preuves afin de produire un texte de référence. Les 368 pages sont téléchargeables sur le site du ministère de la Santé. Organisé en 17 chapitres, le rapport remet à jour les données sur l'immunologie, la pharmacologie et les résistances, mais aussi sur la primo-infection, la prise en charge postexposition au virus et les sous-types du virus. La version 2006 se termine par un volet consacré à l'organisation des soins, rendu indispensable par les nombreuses réformes

Evaluez vos connaissances 1. faux ; 2. vrai ; 3. vrai ; 4. vrai ; 5. faux ; 6. faux ; 7. faux.

NOUVEAUTÉ**Pour aller plus loin sur www.WK-Pharma.fr**

- ▶ un test d'auto-évaluation en 10 questions
- ▶ et toujours tous nos « Cahiers Formation » et leur bibliographie

En complément : « L'infection par le VIH », « Cahier Formation » n° 102, Moniteur n° 2514 du 13 décembre 2003 et « Cahier Formation » n° 23, Moniteur n° 2336 du 22 janvier 2000

Chaque « Cahier Ordonnance » est systématiquement relu avant parution par un membre du comité scientifique du « Moniteur des pharmacies ».

COMITE SCIENTIFIQUE : Jean-Luc Audhoui, pharmacien d'officine (Versailles) et membre de l'Académie nationale de pharmacie ; Geneviève Chamba, professeur de pharmacologie (Lyon) ; Jean-Pierre Dupeyron, ex-maître de conférences en pharmacie clinique, praticien hospitalier (Paris-V) ; Thérèse Dupin-Spriet, maître de conférences en pharmacie clinique (Lille) ; Jeanne Elie, pharmacienne adjointe (Verneuil-sur-Seine) ; Jean-Marie Gazengel, secrétaire général du Collège français des pharmaciens et conseillers maîtres de stage, maître de conférences en chimie thérapeutique (Caen) ; Jacques Labescat, médecin généraliste (Nogent-sur-Marne) ; Arnaud Lecerf, pharmacien adjoint (Sucy-en-Brie) ; Robert Pujol, pharmacien d'officine (Saint-Béat), président de la formation continue de Midi-Pyrénées ; Denis Richard, praticien hospitalier (Poitiers) ; Claire Sevin, pharmacienne d'officine (Clamart) ; Michel Vaubourdolle, pharmacien biologiste des hôpitaux (Paris) ; Vivien Veyrat, pharmacien adjoint (Gargenville), professeur associé (Paris-XI) ; Patrick Wierre, pharmacien d'officine (Jeumont), professeur associé (Lille).

le Moniteur
des pharmacies

1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot,
92856 Rueil-Malmaison Cedex
www.WK-Pharma.fr

ÉDITEUR : Groupe Liaisons SA, au capital de 6 400 000 €
1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot, 92856 Rueil-Malmaison Cedex
• Directeur général du pôle « Professionnels de la santé », responsable de la rédaction : Rémi Bilbault
• Président directeur général, directeur de la publication : Jean-Paul Novella
• Directeur de l'Infocentre pharmacie : Gilles Braud, pharmacien
• Imprimeur : Senefelder Misset, Pays-Bas. • N° de la commission paritaire : 0607 T 81808
• Dépôt légal : à parution. • ISSN : 0026-9689
• Prix du numéro : 6,64 € • Abonnement titulaire (48 numéros incluant 42 cahiers de formation ou entreprise, et 3 à 4 cahiers III thématiques, servis sur une durée de 47 à 52 semaines) : 210 € TTC tva 2,1% (tarif titulaire)
• Etranger voie de surface : 276 €
• Etranger par avion : 337 €
• DOM TOM par avion : 271 €
Abonnement étudiants sur justificatif (46 numéros - durée de 45 à 50 semaines) : 99 € TTC TVA 2,1%



Une publication

Wolters Kluwer
France



Ce qu'il faut retenir

- ▶ Le diagnostic de l'infection par le VIH repose sur la détection des anticorps dans le sérum trois semaines à trois mois après la contamination.
- ▶ La mesure de la charge virale et le comptage des lymphocytes T CD4 permettent de surveiller l'évolution de l'infection et l'efficacité des traitements.
- ▶ Un traitement antirétroviral est instauré chez tout patient symptomatique ou tout patient asymptomatique ayant un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm³.
- ▶ L'objectif du traitement est de restaurer un nombre de lymphocytes T CD4 supérieur à 500/mm³ et de réduire la charge virale à une valeur inférieure à 50 copies/ml.
- ▶ Les recommandations thérapeutiques actuelles en première intention sont une trithérapie selon deux combinaisons possibles : 2 INRT + 1 IP/r ou 2 INRT + 1 INNRT.
- ▶ Les nouvelles spécialités associant plusieurs principes actifs permettent d'améliorer l'observance, facteur primordial de succès du traitement et d'augmentation de la survie.

Délivreriez-vous ces ordonnances ?

Ordonnance 1

Docteur Patrick Lafleur

Service de maladies infectieuses
Hôpital du Centre

55800 Neufchâteau

Tél. : 03 41 29 75 78

55 1 99999 8

Le 30 mars 2007

M. Jouvence. A,
35 ans, 70 kilos

Viread : 1 comprimé par jour.
Epivir 300 : 1 gélule par jour.
Norvir 100 : 1 gélule par jour.
Invirase : 5 gélules deux fois par jour.

Membre d'une association agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

Ordonnance 2

Docteur Hélène Sitruc

Généraliste
Centre de santé de la Tour

55800 Neufchâteau

Tél. : 03 41 29 75 78

55 1 99999 8

Sur rendez-vous

Le 21 février 2007

M^{me} Joséphine P.,
50 ans, 69 kilos

Reyataz 150 : 2 gélules par jour.
Norvir 100 : 1 capsule par jour.
Mopral 20 mg : 1 gélule par jour pendant 4 semaines.

Membre d'une association agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

Présentation
conjointe
de la PIH

Ordonnance 1 : OUI. Les quatre molécules bénéficiant de la double dispensation, le pharmacien de ville peut dispenser cette ordonnance.

Ordonnance 2 : NON. Mopral ne doit pas être délivré. L'oméprazole est susceptible de diminuer considérablement les concentrations plasmatiques de

l'atazanavir (Reyataz). En l'absence de données spécifiques, la recommandation de non-association avec l'atazanavir doit être étendue à l'ensemble de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons. On doit délivrer les antirétroviraux et appeler le médecin pour discuter d'une alternative thérapeutique au Mopral.