



Le pharmacien, un acteur clé de la bonne utilisation des traitements du VIH/SIDA

Module II

Si vous avez des remarques à faire parvenir sur ces textes, merci de les envoyer par email, courrier ou fax au coordinateur du projet :

Teresa Alves, FIP Communications Manager,
FIP, P.O.Box 84200 - 2508 AE The Hague The Netherlands.
Tel : +31.70.302 1987 Fax : +31.70.302 1999
Email : teresa@fip.org

PLAN

1) INTRODUCTION	7
2) LES BASES DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DANS L'INFECTION PAR LE VIH	9
2.1) Les thérapeutiques antirétrovirales	9
2.1.1) Grandes classes thérapeutiques et mécanismes d'action	9
2.1.2) Particularités des traitements antirétroviraux	10
2.1.3) Principaux médicaments antirétroviraux disponibles et recommandés	13
2.2) Les thérapeutiques des infections opportunistes	16
3) LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE CERTAINS SYMPTÔMES	17
3.1) Manifestations générales, douloureuses ou neuropsychologiques	21
3.1.1) Signes généraux : fatigue, douleurs, céphalées	21
3.1.2) Manifestations neurologiques : neuropathies, troubles neurosensoriels, fourmillements des extrémités, céphalées	21
3.2) Manifestations digestives	24
3.2.1) Les dysphagies et les douleurs de la cavité buccale	25
3.2.2) Le reflux gastro-oesophagien et les gastralgies	26
3.2.3) Les nausées et les vomissements	27
3.2.4) Les ballonnements, les gaz et les flatulences	27
3.2.5) Les diarrhées	27
3.3) Manifestations respiratoires	28
3.4) Manifestations cutanées ou muqueuses	29
4) L'INTERVENTION DU PHARMACIEN AUPRÈS DES PATIENTS	32
4.1) La lecture et l'analyse de la prescription	32
4.1.1) Les combinaisons d'antirétroviraux	32
4.1.2) Les combinaisons des antirétroviraux avec certains médicaments	33
4.1.3) Les précautions d'emploi et les contre indications	34
4.1.4) Les effets secondaires	36
4.2) L'accompagnement pour une bonne adhésion au traitement	37
4.2.1) Antirétroviraux et repas	37
4.2.2) Prise en charge nutritionnelle et diététique	38
4.2.3) Les facteurs de non observance dans la vie quotidienne	40
4.2.4) Les outils d'aide à la gestion quotidienne des prises	42

4.3) Cas particuliers	43
4.3.1) Infection par le VIH, fécondité (conception), maîtrise de la fertilité (contraception), grossesse et allaitement	43
4.3.2) Traitement pour la prophylaxie post exposition au VIH	47
4.3.3) Prise en charge de la co-infection par la tuberculose	47
4.3.4) Prise en charge des co-infections VIH/VHB et VIH/VHC	47
5) LE PHARMACIEN, UN ACTEUR CLÉ DE LA CHAÎNE LOGISTIQUE DES MÉDICAMENTS DU SIDA	49
5.1) Les acteurs de la promotion de l'accès aux antirétroviraux dans le monde	49
5.2) Maîtrise des modalités d'approvisionnement, de financement, de choix, de gestion, de stockage et de conservation	50
5.2.1) Sources d'approvisionnement propres aux pays en voie de développement	50
5.2.2) Choix et qualité des médicaments	50
5.2.3) Gestion et stockage	51
6) LES BESOINS DU PERSONNEL PHARMACEUTIQUE	52
6.1) Les sources documentaires	52
6.2) La formation de l'équipe	52
7) CONCLUSION	53
8) LISTE DES ABRÉVIATIONS	54
9) ANNEXES	58
9.1) Annexe 1 - Tableaux des infections opportunistes	59
9.1.1) Parasitoses et prise en charge thérapeutique	59
9.1.1.1) Toxoplasma gondii	59
9.1.1.2) Pneumocystis hominis	59
9.1.1.3) Parasites digestifs	60
9.1.1.4) Leishmania	60
9.1.1.5) Médicaments pour la prise en charge des parasitoses	61
9.1.2) Infections à Mycobacterium et traitements	64
9.1.2.1) Mycobacterium tuberculosis	64
9.1.2.2) Mycobacterium avium complex	64
9.1.2.3) Médicaments anti-mycobactériens	65
9.1.3) Infections virales et traitements	67
9.1.3.1) Cytomégalovirus	67
9.1.3.2) Virus herpès simplex et varicelle/zona	67

9.1.3.3) Virus de l'hépatite B et de l'hépatite C	68
9.1.3.4) Médicaments anti-cytomégalovirus.....	68
9.1.3.5) Médicaments anti-virus HSV et VZV	70
9.1.4) Infections fongiques et traitements	71
9.1.4.1) Candida albicans	71
9.1.4.2) Cryptococcus neoformans.....	72
9.1.4.3) Autres mycoses profondes	72
9.1.4.4) Médicaments anti-fongiques.....	73
9.2) Annexe 2 - Tableaux récapitulatifs des Contre-indications -	
Précautions d'emploi - Associations.....	75
9.3) Annexe 3 - Effets secondaires et tolérance	
des traitements antirétroviraux	85
9.4) Annexe 4 - Liste des références écrites ou télématiques	
pour une documentation de l'équipe officinale	90
10) BIBLIOGRAPHIE	91

1) INTRODUCTION

L'initiative «3 by 5» lancée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fin 2003, se donne pour objectif de mettre les antirétroviraux (ARV) à disposition de 3 millions de personnes vivant avec le VIH/SIDA, dans les pays en développement, avant la fin de l'année 2005. L'OMS a défini une stratégie en cinq points :

- Réaliser une mobilisation générale, des alliances et des recherches de fonds,
- Fournir une aide soutenue et urgente aux pays les plus démunis,
- Etablir des outils standardisés et simplifiés, pour les traitements, les recommandations, les lieux de soins, et le suivi de la qualité,
- Créer une politique d'approvisionnement efficace et fiable, pour les traitements et les réactifs de diagnostic,
- Partager et utiliser les connaissances et expériences réussies.

Plus de quarante millions de personnes vivent avec le VIH/SIDA en 2004 ; trente millions sont déjà décédées depuis le début de la pandémie ; **il est estimé que six millions de personnes devraient avoir un accès immédiat aux antirétroviraux**, alors que seulement 8% d'entre elles sont traitées.

Les thérapeutiques antirétrovirales sont maintenant éprouvées par l'expérience des pays de l'hémisphère nord. Il a été bien établi que :

- Les ARV permettent un accroissement de la durée de vie, l'infection par le VIH devenant une maladie chronique au même titre qu'une autre, à la condition expresse que le traitement reste rigoureusement pris en continu et à vie, dans l'état actuel des connaissances.
- Les ARV contribuent à faire évoluer les préjugés et les comportements de discrimination envers les malades. Ainsi, leur bonne utilisation participe aux plans de prévention de l'infection qui limite la transmission.
- Les ARV, même s'ils demeurent onéreux, deviennent financièrement accessibles dans les pays en développement ; il en résulte une diminution des dépenses de santé et une amélioration de la qualité de vie des patients.

L'ampleur de la mobilisation nécessaire, suscitée par l'OMS et par l'ONUSIDA, se caractérise par des besoins considérables en professionnels de santé formés (plus de 100 000), en restructurations des systèmes de santé, des infrastructures et des référentiels. Le coût de ce programme a été estimé à 5,5 milliards de dollars US.

C'est l'une des raisons pour lesquelles les pharmaciens doivent se mobiliser, se former, et participer activement aux programmes du pays dans lesquels ils exercent, en étroite liaison avec les autres professionnels.

Dans de nombreux pays, les pharmaciens se sont déjà largement investis dans la prise en charge des patients infectés par le VIH/SIDA. En fonction des niveaux de développement de la profession et des spécificités locales, cette prise en charge peut être réalisée avec des niveaux de ressource variables.

L'OMS a défini trois niveaux possibles d'implications des professionnels et d'exigences de suivi, en fonction du développement, des ressources et de la densité du tissu sanitaire : les centres de santé primaire, les hôpitaux de district et les hôpitaux régionaux référents. Pour chacun de ces trois niveaux,

les pharmaciens peuvent intervenir dans différents domaines : biologie¹, dispensation, information, éducation sanitaire, relais dans la chaîne de soins.

Ils doivent en effet jouer leur rôle de garants de la qualité du circuit pharmaceutique et à ce titre, ils sont les interlocuteurs privilégiés des **autres intervenants de soins, médecins, sages-femmes, infirmiers**, mais aussi des travailleurs sociaux et des médiateurs. Enfin, ils doivent parfois traiter avec **les autorités de santé et les firmes pharmaceutiques**.

Quel que soit leur lieu d'exercice, les pharmaciens sont sollicités pour accomplir leurs missions auprès des **personnes infectées par le VIH** à tous les stades de gravité de la maladie.

Le conseil du pharmacien contribue à aider le patient dans l'utilisation de ses médicaments, à prévenir ou résoudre des problèmes éventuels qu'il pourrait rencontrer dans le cadre de la mise en oeuvre de son traitement. Les pharmaciens doivent être formés pour mettre à disposition une offre de services pharmaceutiques adaptés. Pour cela, ils doivent avoir une bonne connaissance de la maladie, de ses traitements et des aspects sociaux pouvant être associés à la maladie. De plus les pharmaciens doivent être de bons communicants.

Le but de ce document est d'aider et motiver les pharmaciens pour améliorer leurs connaissances et leurs compétences afin qu'ils puissent intervenir avec pertinence dans la prise en charge de ces personnes.

En conséquence, ce document doit permettre l'acquisition de connaissances et de compétences variées, utiles et adaptées aux différents interlocuteurs avec lesquels ils sont susceptibles de travailler dans le circuit de prise en charge des personnes infectées par le VIH.

Ce document se veut didactique et facilement utilisable. Son plan se présente comme suit :

- Présentation synthétique des médicaments ARV disponibles et des principales stratégies thérapeutiques utilisées
- L'intervention pharmaceutique dans la chaîne logistique des médicaments
- L'acte pharmaceutique auprès des patients
 - dans le cadre des traitements de l'infection VIH/SIDA (analyse de l'ordonnance, accompagnement, information et aide à l'observance, suivi de certains cas particuliers, tels que les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes, les traitements post-exposition, les personnes co-infectées par le BK, le virus de l'hépatite B ou C)
 - dans le cadre de la prise en charge des infections opportunistes et des différents symptômes affectant les malades.

Les annexes apportent des informations détaillées, le plus souvent sous forme de tableaux : les différents aspects de la prise en charge thérapeutique (précautions d'emploi, contre-indications, effets secondaires, interactions médicamenteuses, traitements des infections opportunistes, etc).

.....

¹ Test rapide de dépistage du VIH, examens de base hématologiques (hémoglobine, numération de la formule sanguine), bactériologiques (reconnaissances au microscope des BK ou autres agents infectieux) ou biochimiques (transaminases hépatiques, ionogramme, urée, test de grossesse).

2) LES BASES DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DANS L'INFECTION PAR LE VIH

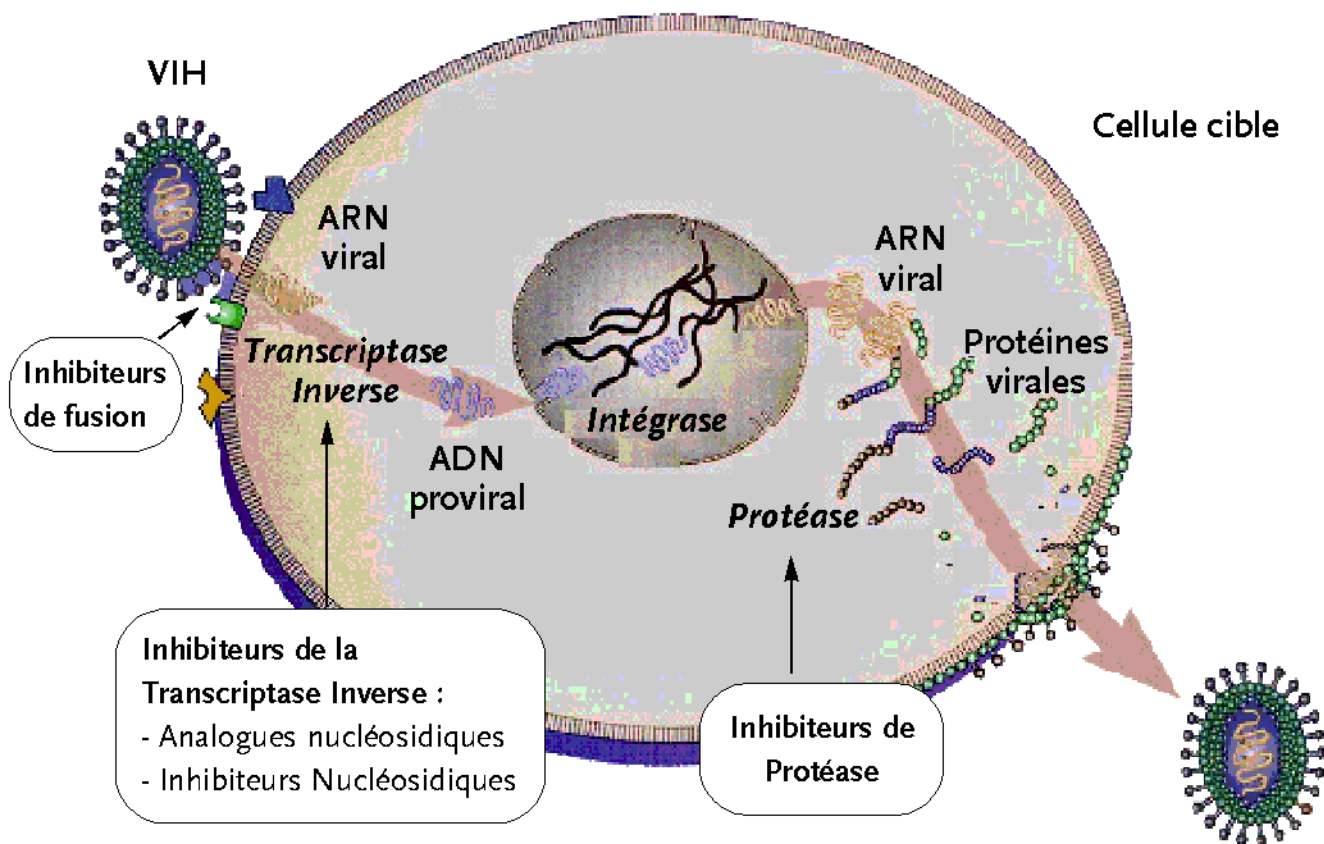
2.1) Les thérapeutiques antirétrovirales

2.1.1) Grandes classes thérapeutiques et mécanismes d'action

Les médicaments actifs sur les virus de l'immunodéficience humaine (VIH1 et VIH2), constituent une classe relativement homogène, d'un point de vue chimique et d'un point de vue pharmacologique. Les profils de toxicité, notamment ceux des inhibiteurs de la protéase virale, sont sensiblement similaires. La famille thérapeutique des antirétroviraux se distingue par sa nouveauté, par la recherche et par l'évolution permanente de stratégies thérapeutiques optimales, associant nécessairement **au moins 3 antirétroviraux**.

Les médicaments antirétroviraux sont constitués de principes actifs inhibant la réplication virale du VIH ; ils ne sont pas virucides. Ils bloquent l'une ou l'autre étape du cycle de réplication virale, en agissant sur une ou plusieurs enzymes nécessaires aux virus, notamment la transcriptase inverse et la protéase. De nombreuses molécules sont en cours de développement et visent à inhiber d'autres enzymes du cycle de réplication (intégrase ...) ou à bloquer des récepteurs spécifiques permettant la pénétration du virus dans le cytoplasme de la cellule «hôte» ou dans son noyau (voir schéma ci-après).

SCHEMA DES SITES D'ACTION DES ANTIRÉTROVIRAUX DISPONIBLES EN 2004



Inhibiteurs de la transcriptase inverse :

- Nucléosidiques : ZDV, ddI, d4T, 3TC, ABC, FTC
- Nucléotidique : TDF
- Non Nucléosidiques : NVP, EFV

Inhibiteurs de la protéase :

- SQV, RTV, IDV, NFV,
- LPV, ATV, APV, TPV

2.1.2) Particularités des traitements antirétroviraux

Les antirétroviraux doivent être associés entre eux, selon des recommandations établies d'après des données virologiques, pharmacologiques et pharmacocinétiques, actualisées au fur et à mesure de l'avancée des connaissances fondamentales et cliniques. Ces recommandations, édictées par l'OMS, sont utilisables quels que soient les niveaux économiques et les structures sanitaires des pays concernés. Elles tiennent compte de la présence ou non de co-infections (tuberculose, hépatites virales B et/ou C par exemple), pour lesquelles l'association avec d'autres thérapeutiques est impérative, bien qu'augmentant les risques de toxicité liée aux effets secondaires et aux nombreuses interactions médicamenteuses attendues ou inattendues.

Les objectifs individuels et collectifs de ces thérapeutiques, sont de procurer une efficacité optimale à toute personne vivant avec le VIH/SIDA, tout en préservant l'efficacité future des médicaments, aussi bien sur le plan individuel que sur celui des populations concernées. En effet, pour freiner l'extension de la pandémie, il est impératif de travailler à la fois sur la prévention de la transmission et sur les moyens susceptibles de limiter l'émergence et la dissémination de virus mutants résistants aux médicaments actuels.

Les responsabilités du pharmacien se dessinent ainsi clairement dans le cadre du soin pharmaceutique, de l'accompagnement et du conseil personnalisé ainsi que dans l'éducation sanitaire en matière de prévention, de surveillance et d'alerte des populations rencontrées, vivant ou non avec le VIH/SIDA, dans des contextes sociaux peu favorables.

Les associations antirétrovirales choisies ont toutes une action puissante qui permet de :

- diminuer le plus rapidement possible la charge virale plasmatique,
- prévenir l'émergence de résistances,
- empêcher un échec virologique, pendant la durée la plus longue possible.

Ainsi, à l'aide de 3 antirétroviraux associés, une réduction de la mortalité et de la morbidité est obtenue. Sont notamment observés :

- une restauration de l'immunité avec une amélioration clinique et une guérison accélérée des infections opportunistes,
- un ralentissement de la progression de l'infection virale, voire une stabilisation,
- une limitation de la transmission des virus résistants
- une amélioration de la qualité de vie

• Il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral pour les patients adolescents ou adultes séropositifs présentant au moins l'une des conditions suivantes :

Si la détermination des cellules lymphocytes CD4 est possible :

- des manifestations cliniques, signes d'une maladie VIH avancée :
 - au stade IV (OMS), quel que soit le nombre de CD4
 - au stade III^a (OMS) en prenant en considération un nombre de cellules CD4 < 350/mm³

.....
 2 Incluant mais non restrictivement, le syndrome de cachexie du sida, les diarrhées chroniques, ou d'étiologie inconnue, une fièvre prolongée ou d'étiologie inconnue, une tuberculose pulmonaire, des infections bactériennes récidivantes invasives, ou des candidoses récurrentes / persistantes des muqueuses).

- une maladie aux stades I ou II (OMS) et un nombre de cellules CD₄ < 200/mm³

Si seule la numération des lymphocytes totaux est possible, à l'exclusion de la détermination des lymphocytes CD₄ :

- des manifestations cliniques, signes d'une maladie VIH avancée :
 - au stade IV (OMS), quel que soit le nombre de lymphocytes totaux
 - au stade III₂ (OMS) **quel que soit** le nombre de lymphocytes totaux
 - une maladie au stade II (OMS) et un nombre de lymphocytes totaux < 1200/mm³

En revanche, une maladie au stade I (OMS) (donc asymptomatique) ne doit pas être traitée.

La connaissance de la charge virale ARN/VIH plasmatique n'est pas considérée comme indispensable pour commencer le traitement. Il est hautement probable que des techniques rapides, fiables et moins onéreuses que celles utilisées actuellement, vont être disponibles dans les mois et années à venir et vont affiner les critères de prise en charge.

- **En première ligne**, l'association antirétrovirale doit être puissante et choisie parmi la panoplie des médicaments listés dans le tableau 1.

Un «formulaire de cinq médicaments» (ZDV ou d₄T) + 3TC + (NVP ou EFV) permet de composer les trithérapies recommandées :

- ZDV/3TC/EFV ou ZDV/3TC/NVP
- d₄T/3TC/EFV ou d₄T/3TC/NVP

Les formes combinées associant 2 ou 3 antirétroviraux sont à privilégier ; elles sont décrites dans la suite du document.

L'abacavir (ABC) n'est pas retenu en première ligne (coût et risque d'hypersensibilité) tout comme les inhibiteurs de la protéase. L'emtricitabine (FTC), proche de la lamivudine (3TC), n'est pas encore disponible facilement ; mais une formulation FTC/TDF est en cours d'essais et permettra de mettre en place une posologie d'un seul comprimé une fois par jour associé à une IP ou un INNRT. Le ténofovir sera introduit en première ligne de traitement quand davantage de données le concernant seront obtenues et analysées et que les coûts qui lui sont imputables seront fixés à un niveau jugé acceptable. L'association ddI/d₄T n'est plus recommandée en première ligne, au vu de son profil de toxicité, notamment chez les femmes enceintes. L'association d₄T/ZDV est formellement contre-indiquée car antagoniste.

Il faut garder à l'esprit que l'EFV et la NVP sont inactifs sur le VIH₂ et le sérotype O du VIH₁.

L'association de trois nucléosidiques, telle que ZDV/3TC/ABC, a montré une puissance virale moindre que les associations EFV/ZDV/3TC ou EFV/ZDV/3TC/ABC. C'est pourquoi, malgré l'aspect pratique des prises, l'association ZDV/3TC/ABC n'est pas recommandée en première ligne ; néanmoins cette association est très utile en cas d'intolérance aux INNTI ou aux IP, ou chez les patients traités pour une tuberculose, ou bien encore chez ceux infectés par le VIH₂.

D'autres trithérapies associant des INTI (TDF/3TC/ABC ou TDF/3TC/ddI) ne sont pas non plus recommandées dans la mesure où elles favorisent l'émergence de résistances. L'association ddI/d₄T/ABC manque d'efficacité et présente une fréquence d'effets secondaires non négligeable.

En première ligne, certains cas appellent à la prescription des inhibiteurs de la protéase (IP) : par exemple, une population malade dont la prévalence du VIH₂ ou du groupe O du VIH₁ est supérieure

à 5-10%, des patients intolérants à l'EFV ou à la NVP. Dans ces circonstances et selon la disponibilité des médicaments, les IP seront choisis parmi les suivants : LPV/r, IDV/r, SQV/r, NFV.

Tous les détails sur les traitements sont inclus dans les recommandations de l'OMS auxquelles les pharmaciens doivent se reporter.

• **La nécessité de modifier** la thérapeutique antirétrovirale conduit les prescripteurs à réviser la stratégie thérapeutique en tenant compte des éléments rapportés par les pharmaciens, les soignants et les médiateurs prenant en charge ou accompagnant le patient. En effet, les raisons de modification d'un traitement de première ligne, doivent être soigneusement analysées et doivent aboutir à des interventions ciblées et coordonnées, selon la nature des difficultés à l'origine de la décision de changement telles que :

- une mauvaise adhérence au traitement suite à des effets secondaires,
- la survenue d'une tuberculose active,
- la survenue d'une grossesse,
- un échec de traitement se traduisant par des manifestations cliniques (altération de l'état général, infections opportunistes, cancers), des manifestations immunologiques et/ou virologiques (chute rapide ou progressive des lymphocytes totaux et/ou des lymphocytes CD4 et/ou de leur pourcentage ; augmentation de la charge virale plasmatique).

• **Associations recommandées en seconde ligne de traitements, en cas de toxicité**

En cas de toxicité liée à l'un des médicaments identifiés de l'association, le principe est de changer le médicament incriminé par un autre ne présentant pas cet effet ; en cas d'anémie à la ZDV, substituer par d4T, en cas de troubles neuropsychiques à l'EFV, substituer par NVP. Le tableau ci-dessous explicite les différentes possibilités. Pour les situations les plus critiques et/ou complexes, il est recommandé d'adresser le patient aux centres de district ou à l'hôpital du secteur.

Première ligne	Toxicité	Seconde ligne
ZDV/3TC/NVP	Intolérance gastro-intestinale persistante ou hématologique sévère à ZDV	ZDV → d4T
	Hépatotoxicité sévère liée à NVP	NVP → EFV sauf si grossesse (choisir NFV, LPV/r ou ABC)
	Rash sévère lié à NVP (sans menace du pronostic vital)	NVP → EFV
	Rash lié à NVP menaçant le pronostic vital (Stevens-Johnson)	NVP → IP*
d4T/3TC/NVP	Neuropathie ou pancréatite liées à d4T	d4T → ZDV
	Lipoatrophie liée à d4T	d4T → TDF ou ABC
	Hépatotoxicité sévère liée à NVP	NVP → EFV sauf si grossesse (choisir NFV, LPV/r ou ABC)
	Rash sévère lié à NVP (sans menace du pronostic vital)	NVP → EFV
	Rash lié à NVP menaçant le pronostic vital (Stevens-Johnson)	NVP → IP*
d4T/3TC/EFV	Neuropathie ou pancréatite liées à d4T	d4T → ZDV
	Lipoatrophie liée à d4T	d4T → TDF ou ABC
	Toxicité persistante neuropsychique liée à EFV	EFV → NVP
ZDV/3TC/EFV	Intolérance gastro-intestinale persistante ou hématologique sévère à ZDV	ZDV → d4T
	Toxicité persistante neuropsychique liée à EFV	EFV → NVP

*IP = IDV/r ou SQV/r ou LPV/r ou NFV

L'échec du traitement, est mis en évidence par des critères cliniques (apparition ou rechute d'une infection opportuniste, altération de l'état général, diarrhées, amaigrissement, etc), signant la progression de la maladie VIH, ou bien par une diminution des lymphocytes CD4, ou bien si cette mesure est disponible, par une augmentation de la charge virale VIH/ARN plasmatique.

Une fois que les causes réelles de l'échec auront été analysées, notamment la toxicité ou l'absence d'observance pour des raisons qui devront être discutées avec le patient, une consultation d'observance et la rencontre avec les intervenants psychosociaux et pharmaceutiques, seront utiles pour décider de la thérapeutique la plus appropriée selon les contextes pathologique, social et psychologique.

Le pharmacien doit au minimum connaître les schémas, les plus courants, qui seront adaptés selon les recommandations nationales et locales ; les données nécessaires figurent dans les recommandations de l'OMS. D'autres thérapeutiques sont validées, à défaut d'être présentées dans les tableaux ci-dessus, elles figurent dans le tableau 1 : il s'agit de l'amprénavir et de l'atazanavir. Ces médicaments seront utilisés en seconde ligne le plus souvent, selon leur disponibilité.

2.1.3) Principaux médicaments antirétroviraux disponibles et recommandés

Ils sont classés traditionnellement en fonction de leur mécanisme d'action : inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléosidiques, nucléotidiques ou non nucléosidiques, inhibiteurs de la protéase virale.

Les formes galéniques et les dosages doivent être connus des pharmaciens. Il est important pour ces derniers de maîtriser ces données, car elles permettent de conseiller le médecin sur l'existence de plus faibles dosages ou de formes galéniques buvables pratiques pour d'adapter les traitements selon les tolérances clinique et biologique, l'âge, les caractéristiques psychologiques et le mode de vie du patient. L'adhérence du patient au traitement dépend pour partie de cette adaptation.

Les doses journalières, ainsi que les **contraintes alimentaires** si elles existent, sont indiquées pour un adulte ou un adolescent (ddI, TDF, RTV, IDV, NFV, SQV).

Tableau 1 :

Présentations et doses journalières pour adultes et adolescents des principaux antirétroviraux disponibles

DCI / sigle	Exemples de Spécialités	Formes/Dosages	Doses journalières / Conditions particulières de prise
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse			
Zidovudine ZDV	Rétrovir Azétavir Pranadox	Gélule 100 et 250 mg Comprimé 300 mg Sol. Buv. 10 mg/mL	250 à 300 mg × 2/j, toutes les 12h ; • avec ou sans nourriture
Didanosine ddI	Videx	Gélules GR 125, 200, 250 et 400 mg Comprimés p. susp. buv. 25, 50, 100, 150, 200 mg Pdre p. sp 10 mg/mL	250 mg (<60 kg) ou 400 mg (≥60 kg) × 1/j, toutes les 24h ; • à jeun strictement (1h avant ou ≥ 2h après un repas) ; • les comprimés doivent toujours être pris par 2.
Lamivudine 3TC	Epivir	Comprimés 150 et 300 mg Sol. Buv. 10 mg/mL	300 mg/j en 1 ou 2 prises, toutes les 24h ou 12h ; • avec ou sans nourriture
Emtricitabine FTC	Emtriva	Gélule 200 mg	200 mg/j en 1 prise, toutes les 24 h • avec ou sans nourriture

DCI / sigle	Exemples de Spécialités	Formes/Dosages	Doses journalières / Conditions particulières de prise
Stavudine d4T	Zerit Zeritavir	Gélules 15, 20, 30 et 40 mg Pdre p. sp 1 mg/mL	30 mg (< 60kg) ou 40 mg (≥ 60kg) × 2/j, toutes les 12h ; • avec ou sans nourriture
Abacavir ABC	Ziagen	Comprimé 300 mg Sol. Buv. 20 mg/mL	300 mg × 2/j, toutes les 12h ; • avec ou sans nourriture
ZDV+3TC	Combivir Duovir	Comprimé 300 mg (ZDV) / 150 mg (3TC)	1 comprimé × 2 /j, toutes les 12h ; • avec ou sans nourriture
d4T+3TC	Lamivir	Comprimé (2 types selon dosages de d4T) 30 ou 40mg (d4T) + 150 mg (3TC)	1 comprimé × 2/j, toutes les 12h ; • avec ou sans nourriture
ZDV+3TC+ABC	Trizivir	Comprimé 300 mg (ZDV) + 150 mg (3TC) + 300 mg (ABC)	1 comprimé × 2/j, toutes les 12h ; • avec ou sans nourriture
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse			
Ténofovir TDF	Viread	Comprimé 300 mg	300 mg × 1/j, toutes les 24h, • avec nourriture
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse			
Névirapine NVP	Viramune	Comprimé 200 mg Susp. buv. 50 mg/5 mL	J1-J14 : 200 mg × 1/j, puis >J14, 200 mg × 2/j toutes les 12h ; • avec ou sans nourriture
Efavirenz EFV	Sustiva Stocrin	Gélules 50, 100 et 200 mg ; comprimé 600 mg Solution buv. 150 mg/5 mL	600 mg × 1/j, le soir au coucher, toutes les 24h, • avec ou sans nourriture
d4T+3TC+NVP	Triomune	Comprimé (2 types selon dosages de d4T) 30 ou 40 mg (d4T) + 150 mg (3TC) + 200 mg (NVP)	• Début de traitement avec NVP J1-J14 : - matin, 1 comprimé (d4T+3TC+NVP) ; - soir, 12 heures plus tard, 1 comprimé (d4T+3TC), puis > J14 : - 1 comprimé (d4T+3TC+NVP) × 2 /j toutes les 12h • Ajustement d4T selon poids si < 60kg, comprimé contenant 30 mg d4T, si ≥ 60kg, comprimé contenant 40 mg d4T • avec ou sans nourriture
ZDV+3TC+NVP		Comprimé 300 mg (ZDV) + 150 mg (3TC) + 200 mg (NVP)	• Début de traitement avec NVP J1-J14 : - matin, 1 comprimé (ZDV+3TC+NVP) ; - soir, 12 heures plus tard, 1 comprimé (ZDV+3TC), puis > J14 : - 1 comprimé (ZDV+3TC+NVP) × 2/j toutes les 12h • avec ou sans nourriture
Inhibiteurs de la protéase			
Saquinavir SQV	Invirase Fortovase	Gélule HGC 200 mg Capsule SGC 200 mg (+4°C)	Invirase : sans RTV : 600 mg × 3/j • avec nourriture avec RTV (100 mg × 2/j) SQV (600-800 mg × 2/j) • avec nourriture Fortovase sans RTV 1200 mg × 3/j • avec nourriture

DCI / sigle	Exemples de Spécialités	Formes/Dosages	Doses journalières / Conditions particulières de prise
Indinavir IDV	Crixivan	Gélule 100, 200 et 400 mg	Sans RTV : 800 mg × 3/j, toutes les 8h • à jeun ; si RTV (100 mg × 2/j), IDV(400-600 mg × 2/j), toutes les 12h, • avec nourriture
Ritonavir RTV	Norvir	Capsule 100 mg (4°C) Sol. Buv. 80 mg/mL	Initiation : J1 et J2 : 300 mg × 2 /j ; J3 à J5 : 400 mg × 2 /j ; J6 à J14 : 500 mg × 2 /j ; puis entretien : 600 mg × 2/j, prises toutes les 12h, • avec nourriture Utilisé à 100 mg × 2/j, comme " booster " d'autres IP (IDV, SQV, LPV, TPV, APV, ATV, ...) • avec nourriture
Nelfinavir NFV	Viracept	Comprimé 250 mg Pdre orale 50 mg/g	1250 mg × 2/j, toutes les 12h • avec nourriture
Lopinavir/rtv LPV/r	Kaletra	Capsule 133 mg (LPV) / 33 mg (RTV)(+4°C) Sirop 400 mg LPV) /100 mg (RTV) /5 mL	400 mg (LPV)/100 mg (RTV) × 2/j, toutes les 12h, • avec nourriture
Amprénavir APV	Agenerase	Capsule 50 mg et 150 mg Sol. Buv. 15 mg/mL	Sans RTV : 1200 mg × 2/j, toutes les 12 heures • avec ou sans nourriture avec RTV (100 mg × 2/j), APV (450 à 600 mg × 2/j), toutes les 12h, • avec nourriture
Fosamprénavir fAPV	Telzir	Comprimé 700 mg	Avec RTV (100 mg × 2/j), fAPV (700 mg × 2/j), toutes les 12 heures • avec nourriture Ou RTV (200 mg × 1/j), fAPV (1400 mg × 1/j) toutes les 24 heures • avec nourriture
Atazanavir ATV	Reyataz	Gélule 150 mg et 200 mg	Sans RTV : 200 mg × 2/j, en 1 prise unique, toutes les 24h • avec nourriture Avec RTV (100 mg/j), ATV (150 mg × 2, en 1 prise unique), toutes les 24h • avec nourriture
Tipranavir TPV	-	Capsule 250 mg SEDDS*	Avec RTV : (100 mgx2/j), TPV (500 mg/100 mg × 2/j) • avec nourriture

* SEDDS : Self Emulsifying Drug Delivery System

La liste des antirétroviraux et de leurs fabricants ayant obtenu la pré-qualification OMS, évolue en permanence. Elle est remise à jour et disponible sur le site ci-après : <http://www.who.int/medicines>. Certaines ONG encouragent l'utilisation de combinaisons fixes, en application des stratégies de première ligne recommandées, (ZDV+3TC+EFV) et (d4T+3TC+EFV) par exemple.

Les dernières molécules déjà commercialisées ou en fin de développement sont, notamment de nouveaux inhibiteurs de la protéase, tel, le tipranavir et une molécule « inhibitrice de fusion », l'enfuvirtide (Fuzeon).

Les doses indiquées dans le tableau sont des doses pour adultes ou adolescents ; pour les nouveaux-nés, les nourrissons et les enfants, se reporter au site <http://www.who.int>.

2.2) Les thérapeutiques des infections opportunistes

Les infections opportunistes, manifestations pathologiques apparaissant dans un contexte d'immunodépression sévère (le plus souvent lorsque les lymphocytes CD₄ sont inférieurs à 200x10⁹/mL), peuvent constituer les premiers signes de l'infection VIH/SIDA. Elles sont classées selon la nature de l'agent infectieux : parasitaire, bactérien, viral ou fongique.

- Parasitoses : toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*), pneumocystose (*Pneumocystis carinii*), cryptosporidiose (*Cryptosporidium parvum*), microsporidiose (*Enterocytozoon bienewisi* et *E. intestinalis*), isosporose (*Isospora belli*), giardiase (*Giardia intestinalis*), leishmaniose (*Leishmania donovani*, *L. infantum* etc)
- Mycobactérioses : tuberculeuses (*Mycobacterium tuberculosis*) ou atypiques (*M. avium complex*)
- Affections virales à *Cytomegalovirus*, à virus *Herpes simplex*, à *Papillomavirus*, à JC virus (leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP)
- Mycoses : candidose (*Candida albicans*), cryptococcose (*Cryptococcus neoformans*), histoplasmose (*Histoplasma capsulatum*), aspergillose (*Aspergillus fumigatus*)

Les hépatites B et C sont souvent associées aux affections opportunistes et aggravent l'évolution de la maladie VIH.

Des traitements efficaces peuvent être instaurés, en curatif et en prophylaxie primaire et secondaire pour soigner la plupart des infections opportunistes.

Les tableaux en annexe 1 présentent pour chaque type d'infections les schémas de traitements utilisés en précisant les indications, les alternatives, les doses et les principaux effets secondaires. Le pharmacien pourra consulter rapidement ces tableaux pour valider une prescription.

3) LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE CERTAINS SYMPTÔMES

L'infection par le VIH/SIDA entraîne de nombreuses altérations organiques qui se manifestent par **une multitude de troubles et de symptômes plus ou moins invalidants** ; il faut garder à l'esprit que les étiologies sont nombreuses.

- Sont responsables, **aussi bien les agents infectieux** dont les virus VIH, les virus opportunistes (CMV, HPV, Herpes virus), les parasites (*Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*), les agents fongiques et les bactéries, **que les conséquences de ces infections, en terme de séquelles** (épilepsie post toxoplasmose, altérations visuelles post rétinites, myalgies et troubles cognitifs dus au VIH, neuropathies après infections herpétiques).
- **Les atteintes tumorales** (maladie de Kaposi, lymphomes), **l'immunodépression sévère et les profondes perturbations métaboliques** provoquent des désordres symptomatiques supplémentaires (atteintes cutanées étendues et visibles, cachexie et amaigrissement, par exemple).
- Enfin, **les nombreuses thérapeutiques** à visée curative, prophylactique et symptomatique sont évidemment à l'origine d'un cortège d'effets secondaires qui se surajoutent aux manifestations de la pathologie elle-même.
- La personne infectée par le VIH/SIDA peut également souffrir d'autres maladies préalablement acquises ou survenant au décours d'événements dont la co-existence est souvent un facteur d'aggravation (exemples : hépatite B et parasitoses tropicales dans les pays de l'hémisphère Sud, hépatite C et maladies cardiovasculaires dans les pays de l'hémisphère Nord).

Pour le pharmacien, les manifestations exprimées par les personnes malades seront la résultante de l'ensemble des atteintes pathologiques décrites ci-dessus. L'important est de **connaître schématiquement les étiologies (cf. Tableau 2 ci-après) et plus particulièrement les effets secondaires des médicaments antirétroviraux et anti-infectieux participant aux troubles** (cf. effets secondaires des ARV présentés en Annexe 2 et effets secondaires des médicaments utilisés pour le traitement des infections opportunistes présentés en Annexe 1).

Pour accompagner les patients et assurer un bon suivi de leurs traitements, le pharmacien doit être en mesure d'apprécier les signes et symptômes rapportés. En effet, les objets des plaintes les plus fréquentes exprimées par les patients, sont rapportés ci-dessous dans quatre grandes rubriques :

- les manifestations générales, douloureuses ou neuropsychologiques
- les manifestations digestives
- les manifestations respiratoires
- et les manifestations cutanées ou muqueuses.

La démarche pharmaceutique se décline sur trois plans :

- Le discernement : apprécier le degré d'urgence des signes pour agir avec justesse et orienter immédiatement ou de manière différée
- La communication pour la compréhension des actes à accomplir : poser les questions clés
- La stratégie d'information et d'éducation thérapeutique

Tableau 2 : Etiologies médicales et iatrogènes des symptômes fréquents

Symptômes	Etiologies Medicales	Etiologies Iatrogenes
Symptômes Généraux et neurologiques		
Fièvre	Infections virales : VIH, CMV Infections bactériennes : tuberculose, MAC, sinusite Infections parasitaires : PCP, Toxoplasmose, etc. Néoplasies : lymphome non hodgkinien	Anticonvulsivants, bêta-lactamines, sulfamides (sulfadiazine), amphotéricine B IV, bléomycine, dapsone, pyriméthamine, interféron alpha, facteur de croissance hématopoïétique, abacavir (hypersensibilité)
Fatigue	Anémie - causes infectieuses (VIH, CMV, BK, MAC) - carences en folates et vitamine B12, - insuffisance rénale, endocrinienne - hémorragies digestives	Antirétroviraux, interférons alpha, sulfamides (sulfadiazine, sulfaméthoxazole/ triméthoprime, médicaments à l'origine de myasthénies et de myopathies (aminosides, opiacés, corticoïdes, neuroleptiques, clindamycine, phénytoïne, zidovudine)
Céphalées	Causes infectieuses : toxoplasmose, cryptococcose, infection sinusienne, MAC, BK méningé, encéphalites à CMV, herpès ou VIH Néoplasies : lymphomes cérébraux ; Maladie de Kaposi	AINS, aciclovir, clarithromycine, ARV
Douleurs	par excès de nociception et/ou de désafférentation, avec localisations viscérales (plèvre, tube digestif, ORL, peau), ou infiltration des tissus mous (tumeurs), ou avec localisations infectieuses variées. (viscérales, cutanées, ORL, musculaires, ..)	Gastro-intestinales : anti-infectieux dont antibiotiques, AINS ; buccales et oesophagiennes : antibiotiques (macrolides, clindamycine), foscarnet, ZDV, ritonavir, anticancéreux ; pancréatiques : ddI, pentamidine, articulations : fluoroquinolones, atovaquone, amphotéricine B, filgrastim, interférons alpha, interleukine 2, muscles : aminosides, phénothiazines, ZDV ; osseuses : antirétroviraux
Neuropathies / crampes	Causes infectieuses : toxoplasmose, cryptococcose ; MAC, BK, encéphalites à CMV, herpès (HSV, VZV) ou VIH, JCV, (LEMP), infection sinusienne, Causes tumorales : lymphomes et maladie de Kaposi Vascularites.	ARV nucléosidiques (ddI, d4T, ddC) ritonavir à fortes doses, aciclovir, amphotéricine B, carbamazépine, dapsone, ganciclovir, interféron alpha, interleukine 2, isoniazide, lithium, métronidazole, pentamidine, phénytoïne, acide valproïque, thalidomide, vincristine
Crises convulsives / confusion	Causes infectieuses : toxoplasmose, cryptococcose, encéphalites à CMV, herpès (HSV, VZV) ou VIH, JCV, (LEMP) ; BK, listériose, syphilis Autres : méningite lymphocytaire, lymphome	Dérivés morphiniques ; antidépresseurs tricycliques, aciclovir, cimétidine, clofazimine, cyclosérine, dapsone, éthambutol, fluconazole, flucytosine, ganciclovir, indométhacine, isoniazide, lithium, pentamidine, triméthoprime/ sulfaméthoxazole, valproate de sodium, zidovudine

Symptomes	Etiologies Medicales	Etiologies Iatrogenes
Perte de poids	Conséquences de vomissements, diarrhées, fièvre, infections opportunistes (tuberculose, MAC, CMV, candidose oesophagienne) Autres : lipoatrophie, cachexie liée au VIH, insuffisance surrénalienne, dépression nerveuse, cirrhose post-hépatique, diarrhées chroniques, cancer, lymphome	Intolérance, pancréatite médicamenteuse (ddI, d4T, ddC), médicaments à l'origine de diarrhées
Primo-infection VIH	Syndrome pseudo-grippal (fièvre, dysphagie, céphalées, myalgies) ; signes cutanéomuqueux, ganglionnaires, digestifs, neurologiques.	Interférons alpha, interleukine 2 notamment.
Symptômes digestifs et métaboliques		
Dysphagies	Causes infectieuses : candidoses, CMV, herpès, VIH en primo-infection Causes néoplasiques	ZDV, ddI, ddC, foscarnet, antibiotiques, Radiothérapies et mucites post chimiothérapie, Formes médicamenteuses inadapées (grosses unités de prises)
Douleurs abdominales	Epigastriques : infection à CMV, candidoses, néoplasies Péri-ombilicales : entérite à CMV, cryptosporidies, néoplasies Coliques : colites à CMV, cryptosporidies, néoplasies, Hypocondre droit : hépatite B, CMV, BK, MAC, néoplasies Voies biliaires : CMV, cryptosporidies, MAC	Antibiotiques (macrolides), inhibiteurs de la protéase (indinavir, ritonavir, nelfinavir, lopinavir) clofazimine, pentamidine
Diarrhées	Infections bactériennes : salmonelles, shigelles, MAC Infections parasitaires : cryptosporidies Infections virales : CMV, VIH Néoplasies	Antibiotiques (macrolides), ddI, ZDV, ritonavir, nelfinavir
Nausées / flatulences / gastralgies	Atteintes candidosiques, affections hépatobiliaires, pancréatiques, cholangites à cryptosporidies, infection à CMV, à Herpès, maladie de Kaposi à localisation digestive, affections entraînant une hypertension intracrânienne (toxoplasmose, cryptococcose, lymphome cérébral)	Multimédication, antirétroviraux notamment les IP, la ZDV, la ddI ; les dérivés morphiniques, certains antibiotiques (macrolides) ; amphotéricine B IV, dapsone, antituberculeux, atovaquone, foscarnet, ganciclovir, kétoconazole, anticancéreux.
Troubles métaboliques (lipidiques et glucidiques)	Infection par le VIH, (dyslipidémies, résistance à l'insuline)	Antirétroviraux à différents degrés : INTI, INNTI, IP ; corticoïdes, oestrogènes et progestatifs, androgènes, certains diurétiques thiazidiques, bêtabloquants (dont propranolol), phénytoïne, pentamidine.

Symptômes	Etiologies Medicales	Etiologies Iatrogenes
Symptômes respiratoires		
Toux et dyspnées, Troubles broncho-pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> - Mycobactérioses : M. tuberculosis, M. avium ou autres MAIC - Infections parasitaires : +++ Pneumocystose (P. carinii), rarement autres parasitoses (toxoplasmose) - Mycoses (cryptococcose, nocardiose, aspergillose) - Pneumopathies bactériennes : pneumocoques, Haemophilus, Staphylococcus aureus, Legionnella Salmonella, Shigella spp. - Néoplasies : maladie de Kaposi endo-bronchique ; lymphomes et tumeurs - Autres : alvéolite lymphocytaire TCD8, embolie pulmonaire, acidose lactique, HTAP, pneumopathies d'inhalation, œdème lésionnel après injection de substances addictives 	<p>Toxicité directe de certains cytostatiques : bléomycine, méthotrexate</p> <p>Asthme et bronchospasme (origine immuno-allergique ou non) : AINS, pentamidine, antibiotiques, sulfamides (triméthoprime/sulfaméthoxazole), sulfadoxine, pyriméthamine, morphiniques, anti-épileptiques.</p> <p>Dyspnées : benzodiazépines, morphine, antidépresseurs tricycliques, barbituriques, neuroleptiques.</p> <p>Toux : aérosol de pentamidine, inhibiteur de l'enzyme de conversion (enalapril et autres IEC)</p>
Symptômes cutanés		
Dermatoses infectieuses	<p>Atteintes bactériennes (folliculite, abcès) staphylocoques, syphilis secondaire, lèpre ;</p> <p>Lésions virales : herpès, zona, leucoplasie orale (EBV), verrues et dysplasies (Papilloma), primo-infection VIH, parvovirus B19, entérovirus, Molluscum contagiosum ;</p> <p>Candidoses (buccale, oesophagienne) et dermatophyties ;</p> <p>Ectoparasites (gale etc.) ;</p> <p>Dermites séborrhéiques</p>	
Néoplasies cutanéomuqueuses	Maladie de Kaposi, dysplasies anales et du col utérin	
Toxidermie, exanthèmes, manifestations aiguës graves (syndromes de Lyell et de Stevens Johnson)		<p>Notamment :</p> <p>Antibiotiques : bêta-lactamines, sulfamides, (triméthoprime / sulfaméthoxazole, sulfadiazine), dapsonne, pyriméthamine, antituberculeux ; ARV (efavirenz, névirapine, abacavir notamment) ; AINS, anti-épileptiques</p>
Autres : exemples : prurit, prurigo, anomalie pigmentaire	psoriasis, eczema, xérose	<p>Rash : nombreux antibiotiques, sulfamides, antituberculeux, dapsonne, AINS, anti-épileptiques, kétoconazole, fluconazole, morphine.</p> <p>Sécheresse cutanée, alopecie : ARV (dont les IP et indinavir)</p> <p>Photosensibilisation : AINS, phénothiazines neuroleptiques, quinolones ;</p> <p>Hyperpigmentation : dapsonne, clofazimine, emtricitabine, zidovudine</p>

Les lignes directrices pour une bonne prise en charge pharmaceutique des patients, thème par thème, figurent ci-après.

3.1) Manifestations générales, douloureuses ou neuropsychologiques

3.1.1) Signes généraux : fatigue, douleurs, céphalées

La **fatigue** est un symptôme polymorphe toujours présent qui se caractérise par une lassitude continue, des moments sans forces ni énergie, une envie de dormir exagérée ou encore une tension nerveuse exacerbée. La fatigue engendre un cercle vicieux dans l'hygiène de vie conduisant à des ruptures de rythmes des repas et des repos ainsi qu'à des réactions déplacées vis à vis de l'entourage.

Le médecin doit identifier les causes de la fatigue, pour les limiter dans la mesure du possible. Cependant, il n'est pas possible de stopper les effets des principales causes de cette fatigue que sont la pathologie virale VIH et les traitements.

Le pharmacien, de par sa disponibilité, peut être à l'écoute du patient au jour le jour, constatant les variations du tonus et de l'humeur. Il peut ainsi orienter à bon escient la personne vers le médecin qui établit le diagnostic d'un événement pathologique en cours de manifestation (infection opportuniste, consommation énergétique excessive avec amaigrissement important en peu de temps en début d'infection VIH ou lors d'une évolution brutale).

Des troubles du sommeil peuvent effectivement accompagner et/ou aggraver la fatigue. Outre la prescription prudente d'hypnotiques, il conviendra de recommander l'adoption de quelques règles de base comme le respect de la régularité des horaires de repos, la pratique d'une activité physique ou d'un sport, l'arrêt ou la diminution de la prise de stimulants, de tabac, de café, d'alcool, ou d'autres excitants et drogues. La prise en charge de ces troubles pourra conduire le patient à changer de comportement en faveur d'une prise en charge des pratiques addictives.

Le pharmacien devra également s'assurer que certaines personnes de l'entourage pourront aider le patient et l'accompagner dans l'amélioration de son hygiène de vie (salubrité de l'habitat, de la nourriture et de l'eau consommée, équilibre alimentaire, qualité du sommeil, hygiène corporelle, rythme du travail et du repos, etc.).

Une attention particulière sera accordée aux suppléments en vitamines et oligo-éléments. Elles sont souvent jugées comme utiles par certains. Des quantités excessives peuvent cependant s'avérer délétères. 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.

Ainsi, le pharmacien devra rechercher les facteurs qui nuisent à la santé du patient, et entamer une éducation sanitaire avec l'aide, si possible, des autres intervenants de santé accessibles.

3.1.2) Manifestations neurologiques : neuropathies, troubles neurosensoriels, fourmillements des extrémités, céphalées

L'information et l'éducation du patient

Le pharmacien doit informer le patient des effets indésirables susceptibles de se manifester afin qu'il puisse apprendre à les reconnaître. Ces effets indésirables se manifestent par des atteintes neurologiques et psychiques (fatigue), des douleurs neurogènes, des crampes, des troubles

neurosensoriels, des vertiges ainsi que des effets psychiques (troubles du sommeil, insomnie, cauchemars, anxiété, dépression).

Le patient doit être sensibilisé au fait qu'une mauvaise observance des traitements peut favoriser la survenue d'infections, dont la toxoplasmose, la cryptococcose, la LEMP³, les méningites, l'herpès (notamment si l'immunité est faible avec moins de 200×10^9 lymphocytes CD₄/mL).

S'il devient nécessaire de prendre un traitement anti-épileptique se surajoutant au traitement étiologique de l'infection cérébrale, le renforcement du suivi de l'observance inclura l'élaboration avec le patient d'un plan de prises et des recommandations relatives à l'hygiène de vie (repos et sommeil, environnement ni trop bruyant, ni trop lumineux, ni trop chaud, arrêt de l'alcool). Le pharmacien apprendra au patient à reconnaître les signes précoces d'une crise comitiale (asthénie, bouffées de chaleur, flou visuel, impression de vide, perceptions auditives moindres).

En début de traitement par l'efavirenz, les troubles neuropsychiques sont plus fréquents puis diminuent lorsque l'équilibre plasmatique des concentrations du médicament est atteint (après plusieurs jours). Pour atténuer les vertiges, l'efavirenz doit être administré le soir, avant de se coucher, en évitant un repas trop gras. La prescription d'un hypnotique et/ou d'un anxiolytique doit être établie avec prudence car les interactions médicamenteuses sont importantes. La diminution spontanée des doses, sans prescription médicale, est déconseillée. Si les troubles persistent, une modification du traitement sera nécessaire.

Les questions clés

- Quelle est la nature et les modes d'apparition des troubles ? Le patient présente-t-il un état fébrile ?
- Quels sont les médicaments prescrits et pris par le patient ?
- Est-il en début de traitement ? Ou bien le traitement est-il déjà instauré depuis plusieurs semaines ou mois ?
- Quelles ont été les mesures adoptées par le patient face à ces troubles ? Quels sont les médicaments pris par le patient en automédication ?

Savoir repérer les situations d'urgence

Les signes de gravité à repérer sont :

- **des accès convulsifs**, des mouvements anormaux, même ténus, une augmentation du tonus musculaire, une morsure de la langue, des pertes de connaissance, une rotation anormale des yeux, tout signe éventuellement accompagné de perturbations du rythme respiratoire, d'hypotension ou d'hypertension et/ou de tachycardie, de confusion ou de troubles du langage, des céphalées, des vomissements ;
- **des troubles neurosensoriels**, avec fourmillements des pieds, des mollets, une hypersensibilité de la peau, des douleurs diffuses avec des épisodes électriques, énervants, ou une sensation de lame de couteau. Ces manifestations, accompagnant une fatigue persistante, s'installent souvent progressivement, sur plusieurs semaines voire sur plusieurs mois.

.....

³ LEMP : leucoencéphalite multifocale progressive, dont l'étiologie est virale (JC virus)

Un accès convulsif constitue une urgence absolue, requérant le recours immédiat à des services mobiles d'urgences en vue d'une prise en charge en milieu hospitalier. Dans l'attente de leur arrivée, il convient de desserrer les vêtements de la personne, de relever sa tête avec un coussin ou un linge ; ne pas faire de contention ; ne rien mettre dans la bouche.

Les troubles neurosensoriels sont mis en évidence au cours des échanges entre le patient et le pharmacien. Ce dernier devra d'ailleurs anticiper ces circonstances, surtout si le traitement contient des ARV cytotoxiques et neurotoxiques (ARV nucléosidiques, didanosine, stavudine, zalcitabine notamment). L'orientation rapide vers le médecin traitant est nécessaire, car l'installation de ces troubles devient irréversible si les traitements incriminés sont maintenus.

• Les neuropathies

Les neuropathies sont des symptômes extrêmement pénibles, dont les étiologies diverses sont les suivantes :

- infectieuses par les virus VIH eux-mêmes, mais aussi les autres virus (type HSV, VZV, CMV, et JC virus à titre d'exemples) ; par les bactéries, parasites ou champignons (BK, MAC, *Toxoplasma*, *Cryptococcus*) ;
- tumorales par les lymphomes et la maladie de Kaposi ;
- iatrogènes par les ARV nucléosidiques (ddI, d4T, ddC) et le ritonavir à fortes doses, l'aciclovir, l'amphotéricine B, la carbamazépine, la dapsonne, le ganciclovir, l'interféron alpha, l'isoniazide, le lithium, le métronidazole, la pentamidine, la phénytoïne, l'acide valproïque, le thalidomide, la vincristine. Cette liste n'est pas exhaustive ;
- toxiques par l'alcool, ou carencielles (vitamine B1, B6 et B12) ou issues de complications diabétiques.

La prise en charge médicamenteuse des neuropathies repose sur la prescription d'antidépresseurs tricycliques (**amitriptyline** et **clomipramine**, aux doses, pour chacune, de 25 à 200 mg en 1 prise le soir, en augmentant par paliers progressifs). Les antiépileptiques sont également des traitements validés pour ce type de douleurs : **carbamazépine** (10-15 mg/kg en 2-3 prises) ; **clonazépam** (1 à 6 mg/j en 1 prise le soir) ; **gabapentine** (400 mg J1 à J4, à augmenter de 400 mg tous les 5 jours, doses maximum 3600 mg/j) ; **lamotrigine** (25 mg/j tous les 2 jours pendant 14 jours, puis 25 mg/j pendant 14 jours, puis 100 à 200 mg/j)). Les dérivés morphiniques sont parfois nécessaires en cas de douleurs sévères. Enfin, les risques d'interactions avec les ARV inhibiteurs de la protéase sont à craindre ainsi l'adaptation posologique est à apprécier en fonction des résultats cliniques.

Si la cause des neuropathies est iatrogène, l'arrêt du médicament en cause s'impose dans la mesure où il est peu probable que les troubles cèdent en diminuant les doses.

Afin d'augmenter le soulagement, une supplémentation en vitamines du groupe B, en magnésium et en calcium, pourrait être utile, tout au moins pour un éventuel effet placebo dans le cas où elle ne serait pas efficace chez certaines personnes.

Kinésithérapie et massages, avec des huiles essentielles de lavande ou de romarin peuvent être conseillées. L'acupuncture et la relaxation sont encore d'autres moyens alternatifs à tester au cas par cas. En tout état de cause, il faut éviter le serrement et la contention de la zone douloureuse ainsi que la station debout trop prolongée.

Pour la faiblesse ou les douleurs musculaires, les massages décontracturants et apaisants sont des moyens palliatifs.

L'orientation vers le médecin reste cependant indispensable pour dépister des atteintes iatrogènes par la zidovudine par exemple, ou le début d'une acidose lactique due aux ARV.

La prise de plantes locales doit faire l'objet d'une discussion avec le patient. En effet, certains végétaux contiennent des principes actifs métabolisés par le foie, et ayant des propriétés inductrices ou inhibitrices sur les complexes enzymatiques hépatiques à l'origine d'interactions médicamenteuses pouvant mettre en péril l'efficacité et/ou la toxicité des traitements ARV ou des autres traitements (exemple : le millepertuis est un inducteur enzymatique induisant une diminution des concentrations plasmatiques de certains inhibiteurs de la protéase).

3.2) Manifestations digestives

Les troubles digestifs les plus fréquemment rencontrés sont les nausées, les diarrhées, les gastralgies et reflux, les douleurs abdominales, les flatulences et les ballonnements.

Les questions clés

- Quels sont les médicaments administrés par le patient ? Est-il en début de traitement ?
- Quel sont ses habitudes alimentaires récentes, y a-t-il eu des modifications ?
- Quelles ont été les mesures adoptées par le patient face à ces troubles ? Quels sont les médicaments pris par le patient en automédication ?

L'information et d'éducation du patient

Les troubles digestifs sont extrêmement fréquents, associés à l'infection par le VIH/Sida, aux infections opportunistes ainsi qu'à la prise des médicaments, surtout en début de traitement (cf. tableau 3).

Le pharmacien complétera les informations délivrées par le médecin sur ces troubles afin que le patient puisse les reconnaître, les décrire et les prendre en charge de façon autonome.

Hormis l'urgence dans certaines situations graves, ces troubles affectent surtout le confort de vie (douleurs abdominales, flatulences). Ils sont aussi source de contraintes en cas de diarrhées, les nausées, les vomissements et occasionnent une gêne familiale et sociale.

Les troubles digestifs ne sont pas uniquement provoqués par les pathologies mais également par de nombreux médicaments.

Tableau 3 : Étiologies médicamenteuses des troubles digestifs

	Inhibiteurs de la protéase	Autres ARV	Autres antiviraux	Autres médicaments
RGO, gastralgies	+ (RTV ++)			Antibiotiques, antituberculeux dapsonne, AINS, morphine ; polymédication
Nausées, vomissements	+ (RTV +++)	+ddI (cp) ZDV	ribavirine foscarnet, (val)aciclovir, (val)ganciclovir	- Antibiotiques (dont macrolides) ; - Antituberculeux ; - Antifongiques (dont kétoconazole, fluconazole, itraconazole, griséofulvine amphotéricine B IV) ;
Ballonnements, gaz, flatulences	+ (IDV, RTV)	ZDV		- Antiparasitaires (dont atovaquone, pentamidine (IV et aérosol), dapsonne, pyriméthamine) ;
Diarrhées	+ (NFV +++)	+ ddI (cp), ZDV		- Anticancéreux ; - Autres : fluoxétine, lithium, valproate.
Douleurs abdominales	+ (RTV, LPV)	+ ddI (cp), ZDV		

Les troubles digestifs sont fréquents au début des traitements et varient selon la susceptibilité de chacun. Ils disparaissent le plus souvent en quelques jours, voire en dix jours. Il ne faut pas oublier que, pour certains de ces médicaments, les troubles sont dose-dépendants. Une diminution de posologie, si elle n'affecte pas l'efficacité, peut donc être envisagée (notamment avec le ritonavir).

Savoir repérer les situations d'urgence

Dans 50% des cas, voire 90% des cas dans les pays en voie de développement, les diarrhées seront les symptômes prédominants. Dans 20% des cas, les dysphagies seront les signes d'alarme.

- Les signes associés devront être recherchés (fièvre, dysphagies, diarrhées, sang dans les selles, sensation de soif, déshydratation, vomissements violents ...).
- Le type de douleur (son intensité, sa périodicité, ses circonstances...) devra être déterminé.

3.2.1) Les dysphagies et les douleurs de la cavité buccale

Les causes infectieuses (fongiques et tumorales) doivent être traitées spécifiquement. Certaines candidoses oropharyngées persistantes rendent la bouche douloureuse ou sèche. La déglutition de certains comprimés ou capsules, peut représenter aussi une difficulté pour les patients, à l'origine de douleurs et d'une incapacité à avaler.

Le pharmacien devra veiller à ce que les patients ne manipulent pas par eux-mêmes les formes galéniques (broyage, mise en solution, ouverture des gélules etc.) sans en avoir parlé avec lui préalablement. En effet, les risques résultant d'éventuelles manipulations sont l'altération des principes actifs, la prise de doses insuffisantes suite au fractionnement et des contaminations. Des formes liquides, si elles sont disponibles, pourront être proposées.

En cas de douleurs de la cavité buccale, d'ulcérations, de candidoses ou d'autres troubles, les bains de bouche sont recommandés. Leurs modalités d'emploi devront être respectées :

- les solutions commercialisées doivent être utilisées selon les instructions de la notice. Il faut diluer si nécessaire et, au contraire, ne pas diluer si cela n'est pas requis (en effet, la dilution entraîne une réduction des doses et le produit de la dilution ainsi obtenu peut s'avérer

inefficace). De plus les mélanges sont à proscrire non seulement parce qu'ils sont par nature des produits dilués, mais aussi par méconnaissance de leur efficacité, de leur tolérance et de leur stabilité. A titre d'exemple, le mélange d'amphotéricine B avec une solution de bicarbonate de sodium est à éviter, sauf éventuellement lorsque ce mélange est réalisé de manière extemporanée par le patient ou par un proche.

- Les bains de bouche doivent être pratiqués quatre à six fois par jour, après les repas ou à distance d'une prise alimentaire à venir, afin de favoriser un effet rémanent des principes actifs sur la muqueuse buccale. La solution (1 cuillerée à soupe, environ 15 mL) doit faire l'objet d'un gargarisme dans la bouche pendant un minimum de deux à trois minutes.
- Les bains de bouche ne doivent être utilisés que par une seule et même personne pour éviter toute contamination croisée. Les durées de stabilité doivent être rappelées au patient afin d'éviter le dépassement de la date de péremption.

L'alimentation devra être essentiellement composée d'aliments de consistance molle (crèmes, yaourts, œufs, purées de fruits ou de légumes, viandes hachées). Les mets épicés, les aliments durs secs et irritants, les fruits acides et les boissons gazeuses ou alcoolisées seront évités.

3.2.2) Le reflux gastro-oesophagien et les gastralgies

Le reflux gastro-oesophagien et les gastralgies peuvent être atténués par la prise d'eau en quantité suffisante (volume supérieur à 150 mL), par la prise de nourriture (si celle-ci n'altère pas l'absorption), et enfin en avalant les médicaments en position verticale, et non en position allongée ou semi-couchée.

Les **alginate**s, destinés à flotter à la surface du bol alimentaire, et le **diméticone** peuvent soulager les troubles. Il faut éviter les anti-acides à base de sels d'hydroxydes d'aluminium, de magnésium et de calcium, ainsi que les silicates et les argiles. En effet, ces derniers peuvent adsorber, complexer voire inactiver les substances médicamenteuses, ce qui peut conduire à l'échec des traitements. Par ailleurs, la prise des médicaments à distance (avec un intervalle d'au moins deux heures) ne garantit pas l'absence d'interactions.

Les spécialités contenant du charbon activé, en dépit de leur efficacité, sont à proscrire absolument ; en effet, leur pouvoir adsorbant est très important et se maintient durablement (pendant plus de huit heures).

Les anti-ulcéreux (ranitidine, oméprazole et autres inhibiteurs de la pompe à protons) modifient pour leur part l'acidité gastrique et donc l'absorption de certains antiviraux. L'utilisation simultanée du cisapride et des inhibiteurs de la protéase est formellement contre-indiquée.

Afin d'éviter d'aggraver les troubles, certains aliments et boissons doivent être testés pour leur tolérance. D'autres seront évités si nécessaire : les choux (verts, rouges, fleur, de Bruxelles, brocolis etc.), les poivrons et les plats épicés, le café fort, les boissons gazeuses, l'alcool et notamment le vin blanc, les apéritifs et digestifs forts.

En revanche, l'exercice physique (la marche par exemple) active le transit et peut améliorer les brûlures épigastriques.

3.2.3) Les nausées et les vomissements

Avant que soit initié le traitement, le patient doit être informé de la survenue possible de nausées et vomissements. L'anxiété, l'émotivité, les soucis et une digestion difficile contribuent à l'apparition de tels troubles qui sont, en tout état de cause, passagers (dans le cas contraire, l'orientation vers le médecin s'avère indispensable pour prendre en charge si nécessaire une pancréatite).

En cas de vomissements, survenant immédiatement après la prise des médicaments, une nouvelle prise s'impose puisque le principe actif n'a pas été absorbé.

Une meilleure tolérance peut être obtenue en associant les médicaments avec l'alimentation (si aucune incompatibilité n'a été identifiée), et en buvant de l'eau fraîche, non gazeuse en quantité suffisante.

Le respect des quelques règles diététiques est de rigueur : manger par petites portions des aliments particulièrement appréciés, prendre en priorité des repas froids plutôt que chauds ou même brûlants ; les aliments doux et peu gras sont mieux tolérés tandis que les plats gras ainsi que l'alcool sont sources d'écoeurement. L'atmosphère et l'aération doivent être prises en compte car les odeurs, notamment celles de tabac, entretiennent l'état nauséux.

Si besoin, les antinauséux recommandés sont le métoclopramide à dose thérapeutique (10 mg \times 3 /j) ou ses dérivés disponibles sur le marché national.

Dans certaines contrées, des thérapeutiques traditionnelles sont proposées ; le pharmacien devra avertir le patient des risques liés à l'usage de certaines plantes mal connues en termes de composition et de métabolisme, pouvant interagir gravement avec les traitements.

3.2.4) Les ballonnements, les gaz et les flatulences

Les ballonnements, gaz et flatulences sont pénibles pour le patient ; ils s'accompagnent souvent de **douleurs abdominales** telles que des épisodes spasmodiques ; après avoir écarté toute cause grave (ex. : la pancréatite), le pharmacien peut conseiller les règles hygiéno-diététiques mentionnées ci-dessus et préconiser la prescription et l'administration de trimébutine (75 à 150 mg \times 3/j), d'anticholinergiques antispasmodiques, ou de phloroglucinol (80 mg, 3 à 6 fois /j).

3.2.5) Les diarrhées

Les diarrhées prolongées entraînent un état de fatigue. Elles peuvent induire des abandons de traitements. Elles entraînent des modifications d'absorption des médicaments, des pertes en sels minéraux et une déshydratation. Lorsque les causes infectieuses possibles ont été écartées, le pharmacien peut donner différents conseils diététiques tels que : privilégier les repas à base de pâtes ou de riz, les carottes cuites, les bananes, la gelée de coing, la tisane de feuilles de goyave ainsi que l'eau de cuisson du riz comme boisson. Les fibres crues sont à éviter. Les produits laitiers ne sont pas toujours bien supportés ; quant au thé et au café, ils contribuent parfois à l'accélération du transit. Il est nécessaire de boire suffisamment d'eau minérale ou de soda pour pallier les pertes en sels minéraux. Certaines eaux argileuses s'avèrent parfois efficaces.

Le lopéramide est le principe actif le plus utilisé pour traiter les diarrhées chez les patients atteints du SIDA (2 à 4 mg après une selle liquide, 16 mg maximum par jour). L'absorption de levures à fortes doses peut être utile ; l'élixir parégorique est également efficace, de par sa composition (présence de substances opiacées).

3.3) Manifestations respiratoires

Les manifestations respiratoires principalement rencontrées sont la dyspnée et la toux. Elles sont plus ou moins sévères et peuvent être présentes à tous les stades de l'infection par le VIH. Elles sont ou non liées à cette dernière au décours de laquelle **les infections opportunistes pulmonaires** telles qu'une pneumocystose, une tuberculose pulmonaire, ou plus rarement une mycobactériose ou une pneumopathie bactérienne peuvent se déclarer.

Les personnes infectées par le VIH, tout comme d'autres individus, sont exposées principalement pendant les saisons hivernales **aux infections ORL et broncho-pulmonaires** banales, virales et/ou bactériennes des climats tempérés. Les rhinopharyngites, les bronchites et les angines peuvent apparaître selon des fréquences similaires et des symptômes identiques (fièvre, toux, fatigue, douleurs osseuses, musculaires, toux, encombrements). En outre, le patient peut déjà souffrir de pathologies pulmonaires telles que l'asthme.

Enfin, les **traitements médicamenteux** peuvent être à l'origine de rares signes allergiques (hypersensibilité à la névirapine, à l'abacavir, à la combinaison triméthoprime/sulfaméthoxazole) et/ou toxiques (bléomycine) et/ou d'irritation (pentamidine sous forme d'aérosol).

L'information et l'éducation du patient

Après avoir écarté la présence de trouble grave requérant une prise en charge urgente, l'objectif des échanges avec le patient est de lui faire décrire les manifestations qui le gênent, de faire le point sur ses traitements en cours (en lui demandant de regrouper toutes ses prescriptions), de vérifier son observance à des traitements anti-asthmatiques éventuels.

C'est aussi l'occasion de transmettre à nouveau au patient toute information sur les causes possibles de troubles respiratoires et/ou rhinopharyngés, en adaptant le niveau de langage à sa compréhension. En cas d'affections ORL banales, des recommandations pour respecter une bonne hygiène de vie peuvent être utiles : aération de l'habitat, exercice physique minimum, alimentation régulière, saine, équilibrée et riche en vitamines, boisson en quantité suffisante, repos et sommeil indispensables.

Pour une rhinopharyngite et/ou les maux de gorge, des décongestionnants et des désinfectants locaux, des fumigations, des pastilles, peuvent soulager ; la fièvre est contrôlée par l'aspirine ou le paracétamol, la toux d'encombrement par l'acétylcystéine ou la carbocystéine (en cas de toux sèche, l'absorption de sirops codéinés est conseillé, tout en recommandant de signaler des effets de sédation surtout si associés aux IP). Les antibiotiques sont à déconseiller en automédication (en effet, certaines personnes les utilisent ainsi) ; les interactions et effets secondaires sont à craindre ainsi que le risque d'une inefficacité dommageable.

Les questions clés

- Y a-t-il un suivi régulier par le médecin traitant ? (il ne faut pas laisser passer une pathologie en lente évolution)
- Quels sont les traitements en cours ? (recherche d'effets secondaires ou d'interactions médicamenteuses).
- Quelle est l'entourage fréquenté ? (contagion possible pour les viroses saisonnières ou la tuberculose),
- Quel est le cadre de vie domestique, l'environnement professionnel, le climat ? (un degré de pollution trop élevé est aggravant et délétère) ;
- Quelles sont les habitudes tabagiques ? (des entretiens et des encouragements peuvent permettre de limiter voire d'arrêter de fumer).

Savoir repérer les situations d'urgence

Les signes de gravité à repérer sont les suivants :

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

Il est impératif de faire appel à un service d'aide médicale urgente disposant d'un matériel d'oxygénothérapie afin que la personne concernée soit transférée vers une structure adéquate qui puisse la mettre sous ventilation assistée.

3.4) Manifestations cutanées ou muqueuses

Les manifestations cutanées ou muqueuses, bénignes ou non, sont nombreuses : sécheresse cutanée et 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.

L'information et l'éducation

Les **allergies** sont très appréhendées par les patients. Il est important d'en parler pour anticiper et dédramatiser les craintes, sans banaliser les risques. Cet équilibre à trouver, fait appel à des capacités de communication avec les patients et d'échanges avec les autres professionnels, afin de prodiguer des conseils cohérents et adaptés, tout en évitant les contradictions.

Pour certains antirétroviraux (abacavir (4%), névirapine et efavirenz (10 à 30%)) ou bien certains principes actifs, tels que les sulfamides ou la clindamycine, reconnus comme étant molécules allergisantes, l'information, donnée sereinement doit être complète et simple. Il s'agit d'apprendre au patient à **reconnaître les signes d'alerte** (avec un pic de risque, situé entre le 7^{ème} et le 12^{ème} jour, et une période de risque s'étalant jusqu'à la 6^{ème} semaine) et à réagir à bon escient. La remise de documents (feuillet, carte d'alerte, numéro de téléphone) permet de rassurer et de 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 (cf. les effets secondaires de l'abacavir).

Il est clair que l'automédication est à déconseiller absolument dans ce cas. En effet, les interactions de certains antihistaminiques HI avec les inhibiteurs de la protéase sont à redouter, notamment avec la terfénadine (encore commercialisée dans certains pays) et avec l'astémizole. La prise de loratadine doit être prudente. Des troubles du rythme très graves, engendrés par l'augmentation des concentrations de ces principes actifs, sont à craindre. Seule la cétirizine possible car il été montré qu'il n'y a pas d'interaction..

Outre les manifestations allergiques, la peau est éprouvée par les traitements antirétroviraux, notamment les inhibiteurs de la protéase, et surtout l'indinavir. La sécheresse cutanée gênante est exacerbée du fait d'une concentration plasmatique trop élevée en ces produits. S'il est possible de

mesurer leur concentration plasmatique, il est alors possible de moduler les posologies avec une efficacité préservée.

Il faut conseiller l'utilisation de savons dermatologiques surgras, de savons hypoallergéniques, des douches à température modérée, une hydratation avec des crèmes, du lait corporel et des huiles. Attention aux antiseptiques dont l'utilisation excessive provoque des irritations. Enfin des boissons en prises abondantes sont indispensables (au moins 1,5 à 2 L/j).

Les cheveux, les poils et les ongles peuvent aussi changer d'aspect, devenir plus fragiles voire tomber. L'adaptation des doses permet souvent d'éviter ces désagréments.

Les vêtements en coton sont mieux tolérés que les tissus synthétiques. Ils permettent également d'améliorer le confort en cas de sueurs nocturnes.

Les chaussures doivent être larges et agréables à porter afin d'éviter la formation d'ongles incarnés très douloureux, constatée dans certains cas où des doses élevées d'indinavir sont administrées. Conseiller d'observer la plus grande prudence en cas d'exposition de la peau au soleil. En effet, les antirétroviraux, tout comme certains médicaments fréquemment prescrits pour le traitement des infections opportunistes, peuvent être à l'origine de phénomènes de photosensibilisation.

En cas de susceptibilité préalable et de terrain allergique (aux acariens, aux plumes), il est utile de vérifier la composition des oreillers et des couettes lors des déplacements en dehors du domicile.

Les infections cutanées bénignes et passagères (mycoses, herpès, gale, prurigo), mais gênantes pour une vie de couple, et parfois douloureuses, peuvent être traitées par des antifongiques locaux et des topiques antiseptiques pendant une courte durée.

Les questions à poser

- Avez-vous déjà présenté une réaction allergique ?
- Quels sont les traitements prescrits en cours (rechercher d'éventuels médicaments ou produits pris en automédication) ? Y a-t-il un médecin régulier auquel il est possible de se référer ?
- Quelle est la chronologie des signes et leur délai d'apparition depuis la prise éventuelle d'une substance nouvellement introduite ? Quels sont les changements et/ou les événements récents ?
- Pouvez-vous décrire vos douleurs (il s'agit de vérifier l'origine nociceptive ou neurogène, d'orienter de manière adéquate ou d'accélérer la prise en charge, en cas de zona par exemple) ?
- Quelles sont les pratiques du patient en terme d'hygiène (produits de toilette, vêtements, chaussures, lentilles ophtalmiques, promiscuité) ?

Savoir repérer les situations d'urgence

- **signes orientant vers une urgence allergique** : début brutal de signes non spécifiques : prurit, urticaire, sensation de chaleur, malaise, étourdissements, angoisse, tachycardie, nausées, diarrhées, crampes, conjonctivite. Des signes respiratoires amènent une prise en charge immédiate, notamment, en cas de bronchospasme, d'oppression thoracique, de prurit pharyngé. Dans le pire des cas, il peut y avoir une perte de connaissance, un collapsus cardiovasculaire, une fièvre élevée, un œdème pharyngo-laryngé (langue, glotte), une dyspnée inspiratoire, le gonflement des mains, des paupières, de la bouche (œdème de Quincke). L'ensemble peut évoluer vers des érosions muqueuses, des bulles cutanées allant jusqu'au décollement des téguments (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell).

- **signes orientant vers une urgence infectieuse (zona)** : fièvre, ganglions, douleurs névralgiques suivant des trajets costaux sur la moitié du corps, picotements, gêne, brûlures, céphalées ; plages rouges et inflammées précédant des éruptions vésiculeuses. Les yeux⁴ peuvent être également atteints, avec un rétrécissement du champ visuel, des douleurs au niveau du globe oculaire et des régions adjacentes.

.....

⁴ Le zona ophtalmique, la rétinite à CMV ne sont pas à proprement parlé des manifestations cutanéomuqueuses ; mais, il a semblé important de mentionner ces atteintes qui requièrent une prise en charge la plus rapide possible.

4) L'INTERVENTION DU PHARMACIEN AUPRÈS DES PATIENTS

4.1) La lecture et l'analyse de la prescription

La prescription des médicaments antirétroviraux est complexe et demande aux médecins de suivre une formation initiale et continue pour une prise en charge optimale des patients sans perte de chances. L'analyse des ordonnances, en contrepartie, requiert de la part des pharmaciens une compétence de haut niveau renforcée par des formations pluridisciplinaires. Les recommandations locales et les documents de liaison entre professionnels peuvent être élaborés de concert, en s'aidant d'outils informatiques lorsqu'ils sont disponibles.

Ainsi la mise au point en commun d'une ordonnance standardisée pour la prescription des antirétroviraux et des traitements associés, peut s'avérer très utile : médecin, pharmacien et patient, chacun en bénéficient grâce à une meilleure lisibilité, ce qui conduit à une limitation des erreurs en termes de médicaments, de doses, et de modalités de prises. Il est indispensable que tous les médicaments soient prescrits sur le même document, voire sur des documents agrafés, afin que les interactions médicamenteuses possibles soient dépistées et surveillées, notamment les interactions avec les anti-épileptiques et les antituberculeux.

Quel que soit le lieu d'exercice du pharmacien, honorer les prescriptions dans le cadre du VIH/SIDA consiste à procéder non seulement à l'analyse réglementaire mais aussi à l'analyse pharmacologique en terme de pertinence des antirétroviraux associés, des doses prescrites, des modalités de prise (fréquence journalière, intervalles, alimentation, prise de boisson, etc...) et des autres médicaments co-prescrits.

Ce travail de base, conduit naturellement à une implication dans le domaine de la pharmacie clinique, sous forme d'un dossier pharmaceutique, par la collecte des données chronologiques de toutes les thérapeutiques du patient. Ainsi, l'information, les conseils, les mises en garde, les encouragements peuvent être prodigués en continuité et avec rigueur, tout en bénéficiant d'une traçabilité des actes pharmaceutiques effectués.

4.1.1) Les combinaisons d'antirétroviraux

Les antirétroviraux sont associés entre eux dans le cadre de thérapies efficaces contre le VIH. Le tableau 4 ci-après récapitule les associations des antirétroviraux entre eux dans le cas d'un premier traitement.

Des combinaisons synergiques (+) d'un point de vue virologique sont utilisées. Certaines associations sont toutefois contre-indiquées (CI) car antagonistes. Pour d'autres, les données sont insuffisantes ou, au contraire, l'expérience montre une augmentation des effets toxiques. Ces associations ne sont pas conseillées (NC). En cas d'échappement viral, certaines associations, non conseillées dans ce tableau, sont prescrites au vu des tests de résistance du virus aux ARV.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ces molécules, particulièrement les IP, amènent à recommander ■, déconseiller ■ ou contre-indiquer ■ la prise simultanée de deux antirétroviraux. Enfin, les interactions pharmacocinétiques mutuelles entre deux molécules imposent une adaptation des doses en fonction de la mesure des concentrations plasmatiques (\oplus), si les techniques sont disponibles.

Tableau 4 : Récapitulatif des associations antirétrovirales

	ddI	3TC	FTC	d4T	ABC	TDF	EFV	NVP	RTV	IDV	SQV	NLV	APV	LPV	ATV	
ZDV	+	+	+	CI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
ddI		+	+	NC	+	+⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
3TC			NC	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
FTC				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
d4T					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
ABC						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
TDF							+	+	+	+	+	+	+	+	+⊕⊕	
EFV								NC	+⊕	+⊕⊕	+⊕⊕	+⊕	+⊕⊕	+⊕⊕	+⊕⊕	
NVP									+⊕	+⊕⊕	+⊕⊕	+⊕	+⊕⊕	+⊕⊕	+⊕⊕	
RTV										+⊕	+⊕	+⊕	+⊕	+⊕	+⊕	
IDV											NC⊕	NC⊕	NC⊕	NC⊕	NC	
SQV												NC⊕	NC⊕	NC⊕	NC⊕	
NLV													NC⊕	NC⊕	NC⊕	
APV														NC⊕	NC⊕	
LPV															NC⊕	
ATV																NC⊕

Association pharmacologique :
 + : additive ou synergique
 CI : contre-indiquée pour des raisons virologiques et/ou pharmacologiques
 NC : non conseillée

Administration simultanée :
 ■ : possible ■ : proscrite
 ⊗ : possible si RTV en plus
 ⊕ : association nécessitant une adaptation des doses par des mesures de concentrations plasmatiques

En complément de ce tableau, l'annexe 2 répertorie les contre-indications, précautions d'emploi et associations d'antirétroviraux.

4.1.2) Les combinaisons des antirétroviraux avec certains médicaments

De très nombreuses interactions médicamenteuses caractérisent les ARV. Les plus importantes sont détaillées en annexe 2. Il faut retenir les contre-indications formelles des IP avec certains médicaments pouvant avoir des issues fatales :

- antihistaminiques H1 : loratadine ; astémizole ;
- cisapride ;
- certains antiarythmiques ;
- l'ergotamine et les dérivés de l'ergot de seigle ;
- les extraits de la plante *Hypericum* (millepertuis) ;
- certains hypolipémiants de la classe des statines.

Parmi l'ensemble des principes actifs pour lesquels précautions d'emploi et contre-indications sont à connaître par les médecins et pharmaciens, deux grandes classes thérapeutiques largement utilisées dans le cadre de l'infection par le VIH, comportent le plus de risques : d'une part, les antituberculeux, dont la rifampicine et la rifabutine et d'autre part, les anti-épileptiques, dont la carbamazépine et la phénytoïne. Leur puissant potentiel inducteur enzymatique (CYP 3A4) en est la cause. L'importance des interactions et la conduite préconisée sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Associations antirétroviraux/antituberculeux/antiépileptiques

	Rifampicine	Rifabutine	Carbamazépine	Phénytoïne
Névirapine, NVP	Déconseillé	Précautions d'emploi : NVP 300 mg/j	A éviter ou surveillance [NVP] et [Aep]	
Efavirenz, EFV	↗ dose EFV à 800 mg/j	↗ dose RFB de 50% 450 à 600 mg/j	Surveillance des [EFV] et [Aep]*	
Saquinavir, SQV	Contre-indication Proposer la rifabutine avec surveillance	Contre-indication	A éviter ou si association au RTV, Surveillance [SQV] et [Aep]	
Ritonavir, RTV		Contre-indication	Surveillance des effets II, ↘ doses selon [Aep] et de la clinique	
Indinavir, IDV		↗ dose IDV ou + RTV ↘ dose RFB de 75% 150 à 300 mg 2xpar semaine	A éviter ou si association au RTV, surveillance [IDV] et [Aep]*	
Nelfinavir, NFV		↘ dose RFB de 75% 150 à 300 mg 2xpar semaine	A éviter	Surveillance [Aep]
Amprénavir, APV		↘ dose RFB de 75% 150 à 300 mg 2xpar semaine	Surveillance [APV] ; adapter doses selon [CBZ]	Surveillance [APV]
Lopinavir, LPV		↘ dose RFB de 50 à 75% 150 mg 1j/2	Surveillance effets II, ↘ doses selon [Aep] & la clinique, Surveillance [LPV]	
Atazanavir, ATV		↘ dose RFB de 50 à 75% - (soit 150 mg 1j/2)	Absence de données	

Aep : Anti-épileptiques ; [] : concentration plasmatique

Ainsi, la prise en charge de la tuberculose chez un patient vivant avec le VIH et nécessitant un traitement par une association d'ARV comprenant un inhibiteur de la protéase (IDV, NFV ou AVP), ne doit pas comprendre de rifampicine (contre-indication) ; mais si l'IP est boosté avec du RTV et s'il est possible de réaliser des dosages plasmatiques, il est éventuellement acceptable d'utiliser la rifampicine.

Une des alternatives est la rifabutine dont la dose doit être diminuée de 50% à 75% (voir tableau), la posologie recommandée étant alors 150 mg à 300 mg, 2 à 3 fois par semaine. L'annexe 2 présente le détail des interactions des ARV.

4.1.3) Les précautions d'emploi et les contre indications

Les pharmaciens ont véritablement un rôle à jouer auprès des patients et des soignants qui les prennent en charge (médecins, sages-femmes, médiateurs...). En pratique, plusieurs niveaux d'implication sont possibles à travers l'appartenance à des comités des antirétroviraux, à des comités d'éligibilité, aux réunions de suivi, ou encore en participant aux formations des médecins, des soignants et des médiateurs, enfin par l'exercice d'une vigilance régulière lors des rencontres avec le patient (pour la dispensation, l'éducation thérapeutique et les entretiens de suivi). **C'est la raison pour laquelle, une bonne connaissance des risques et des modalités de leur surveillance est la condition requise pour une intervention effective avec mise à disposition de ses compétences auprès des professionnels et des patients.**

Les traitements utilisés pour contrôler l'infection à VIH sont à base de principes actifs puissants d'un point de vue pharmacologique, susceptibles de perturber les métabolismes cellulaires (échanges, respiration, production ou inhibition de médiateurs...) par leurs mécanismes d'action sur la

régulation intime des cellules, infectées ou non, par le VIH. C'est la raison pour laquelle **les risques** d'effets indésirables des antirétroviraux sont nombreux.

Ces risques ne sont pas identiques. Ils dépendent à la fois des principes actifs du terrain physiopathologique du patient. En effet, **les fonctions d'élimination, hépatiques et rénales, sont très sollicitées**. Il en est de même pour les fonctions pancréatiques, hormonales et métaboliques. Les **antécédents** du patient jouent ainsi un rôle majeur et influent dans les choix et le suivi des associations médicamenteuses antirétrovirales. Le médecin accomplit cette tâche essentielle de vérification de l'état des grandes fonctions organiques grâce à l'examen clinique et à la mesure des paramètres biologiques disponibles localement.

L'OMS a défini dans «Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings : treatment guidelines for a public health approach (2003 revision) ; WHO December 2003», les examens minimaux requis pour initier et suivre un traitement antirétroviral, en proposant trois niveaux selon les ressources locales (Tableau 6).

Tableau 6 : Schémas de suivi biologique des patients séropositifs en fonction des ressources locales

Niveau 1 Centre de Santé Primaire	Niveau 2 Hôpital de District	Niveau 3 Hôpital Régional Référent
Test rapide VIH Hémoglobine (si prévision de ZDV) Test de grossesse Examen microscopique des crachats (BK) (ou laboratoire de liaison, si impossible)	Test rapide VIH Deuxième méthode pour élucidation des tests VIH douteux Numération Formule Sanguine Numération des lymphocytes CD4+ALAT Test de grossesse Examen microscopique des crachats (BK)	Test rapide VIH Numération Formule Sanguine Numération des lymphocytes CD4+ Paramètres sériques biochimiques (électrolytes, fonction rénale, enzymes hépatiques, lipides) Test de grossesse Examen microscopique des crachats (BK) Mesure de la charge virale VIH

Le pharmacien doit avoir accès aux résultats du suivi biologique pour conforter sa position auprès des prescripteurs, des sages-femmes et des patients. Ainsi, **la tenue d'un dossier pharmaceutique par patient** comportant les données disponibles et évolutives est un atout matériel sérieux.

Ce dossier comporte en premier lieu :

- les données démographiques (âge, sexe) et sociales (travail, habitat),
- le stade de la maladie VIH (selon la classification OMS),
- le contexte médical associé à la maladie VIH (tuberculose, grossesse, troubles psychiatriques majeurs),
- la liste des médicaments pris par le patient, y compris les produits de médecine traditionnelle (quantités, horaires de prises,...),
- le poids,
- l'évaluation de la motivation du patient.

Le dossier est ensuite complété par l'historique des dispensations pharmaceutiques, et le suivi des événements :

- signes et symptômes correspondant à des effets indésirables dus aux traitements,

- mesure de l'observance,
- commentaires sur la réponse ou non, au traitement,
- poids,
- paramètres biologiques de base selon les ressources.

Le pharmacien peut se reporter à l'annexe 2 listant par molécule antirétrovirale, les contre-indications, les précautions d'emploi et les interactions médicamenteuses propres à chaque principe actif.

Le guide de l'OMS (Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings ; guidelines for a public health approach. WHO, June 2002) présente des tableaux simplifiés de suivi biologique des associations ARV recommandées en première ligne (d4T/3TC/NVP, ZDV/3TC/NVP, d4T/3TC/EFV, ZDV/3TC/EFV).

4.1.4) Les effets secondaires

Tous les ARV n'ont pas les mêmes toxicités. Les inhibiteurs de la protéase (IP) sont reconnus pour être à l'origine d'effets secondaires plus nombreux et plus intenses. Il devient cependant difficile de distinguer pour un patient donné, déjà polymédiqué, la part respective de chaque principe actif dans l'apparition des effets secondaires.

Dans le cadre de l'infection par le VIH, la maîtrise des connaissances sur tous les principes actifs commercialisés, est utopique. Néanmoins, le discernement du pharmacien est tout à fait possible et requis pour réagir face à **des effets immédiats** ou pour analyser une **situation s'installant lentement** au décours du traitement.

Le pharmacien a un rôle de sentinelle pour informer et prévenir le patient. Il est de son devoir :

- d'avertir le patient des effets secondaires survenant immédiatement, précocement ou à long terme avec doigté et précision,
- de décrire les symptômes d'alerte afin d'amener le patient à consulter rapidement, si nécessaire,
- de connaître les modalités de gestion des effets indésirables et d'orienter à bon escient selon leur degré de gravité.

Les conseils prodigués sont des atouts pour la qualité du suivi et du bon usage des traitements. Considérer la prise en charge des effets indésirables selon le degré de priorité est un comportement professionnel juste et adéquat.

L'annexe 3 détaille les effets secondaires des traitements médicament par médicament.

Les interventions du pharmacien devront suivre trois niveaux d'urgence :

- l'orientation immédiate vers le médecin traitant et/ou hospitalier en cas :
 - d'exposition sanguine et/ou sexuelle au VIH (AES),
 - de manifestations allergiques : **abacavir, névirapine,**
 - de troubles cardiaques : **cf. interactions médicamenteuses**
 - de pancréatites ou d'hépatites aiguës : **didanosine, stavudine, névirapine,**
 - de coliques néphrétiques : **indinavir.**

- le suivi des manifestations précoces au début du traitement :
 - les troubles digestifs (gastralgies et reflux gastro-œsophagien, nausées et vomissements, diarrhées, constipation),
 - les manifestations neuropsychiques (fièvre, céphalées, insomnie, douleurs).
- le suivi des manifestations à moyen et long terme :
 - la fatigue,
 - les troubles de la peau et des ongles,
 - les troubles neurosensoriels,
 - les troubles psychologiques, psychiatriques, sexuels,
 - les troubles métaboliques.

En outre, le pharmacien est confronté à des situations particulières (toxicomanie, co-infection VHB/VHC, voyages, grossesse) pour lesquelles il doit savoir conseiller et orienter au mieux les personnes.

4.2) L'accompagnement pour une bonne adhésion au traitement

L'observance est l'un des volets de l'éducation thérapeutique du patient infecté par le VIH dans sa vie quotidienne et dans toutes ses dimensions (sociale, amicale, affective, professionnelle).

L'observance consiste en la prise effective des bons médicaments, à la dose prescrite, au moment adéquat, aux fréquences voulues, pendant la durée nécessaire, selon les modalités alimentaires et de boissons conseillées.

4.2.1) Antirétroviraux et repas

Chaque prise médicamenteuse doit se faire à heure régulière, accompagnée d'un grand verre d'eau fraîche (150 mL au moins), le buste droit, en position assise ou debout, en évitant de s'allonger dans les cinq minutes qui suivent.

Antirétroviraux à prendre :	avec ou sans nourriture	avec un repas*	à jeun**
Zidovudine,	ZDV	ZDV	
Didanosine, dDI			ddI ***
Stavudine, d4T	d4T		
Lamivudine, 3TC	3TC		
Emtriciabine, FTC	FTC		
Abacavir, ABC	ABC		
ZDV+3TC	ZDV+3TC		
ZDV+3TC+ABC	ZDV+3TC+ABC		
Ténofovir, TDF		TDF	
Névirapine, NVP	NVP		
Efavirenz, EFV	EFV		
Saquinavir, SQV		SQV ou SQV + RTV	
Ritonavir, RTV		RTV	
Indinavir, IDV		IDV + RTV	IDV
Nelfinavir, NFV		NFV	
Amprénavir, APV	APV	RTV + APV	
Lopinavir/ritonavir LPV/RTV		LPV/RTV	
Atazanavir, ATV		ATV ou RTV+ATV	

* **moins de 2h après un repas** (≥ 350 kCal), afin que le médicament se mélange au bol alimentaire présent dans l'estomac.

** 45 min à 1h avant un repas OU **au moins 2 à 3 h après un repas**, selon la quantité et la composition en graisses et glucides, selon le volume liquidien (> 150 mL) et le moment de la journée (vidange gastrique très rapide le matin).

*** Videx doit être avalé avec de l'eau plate, à l'exclusion de tout autre liquide, notamment les jus acides (fruits, sodas divers) y compris le jus de pomme.

4.2.2) Prise en charge nutritionnelle et diététique

L'infection par le VIH, dès le début de la séropositivité, augmente la consommation énergétique de manière considérable. Les besoins sont donc très élevés. Néanmoins, ces apports doivent être faits selon les règles nutritionnelles établies et mises à disposition par l'OMS ou la FAO :

http://www.who.int/nut/documents/hivaids_nut_require.pdf

http://www.basics.org/pdf/NutritionEssentials_English.pdf

<http://ftp.fao.org/es/esn/nutrition/Vitrni/Vitrni.html>

Dans de nombreux pays où sévit la pandémie du Sida, les besoins physiologiques de base, ne sont pas couverts. L'infection se développe donc dans des organismes d'enfants ou d'adultes, dénutris, carencés et déjà affaiblis par de multiples atteintes, infectieuses ou non. Pour ces personnes, la lutte contre la maladie commence par l'apport de nutriments caloriques de qualité et une organisation des modalités d'approvisionnement, d'achats, ou de cultures des aliments, ainsi que par un apprentissage des meilleurs choix alimentaires. Au contact de la population générale, les pharmaciens sont à même de s'impliquer dans ces réseaux humanitaires du fait de leurs compétences d'acteur de santé publique (information et prévention en matière de diététique) et de soins (conseils, orientation, accompagnement et éducation).

Mais, quels que soient le continent et le niveau de développement économique et de scolarisation, il est surprenant de constater chez les patients, de grandes lacunes dans les savoirs sur les principes d'une bonne alimentation dans le respect d'une hygiène de vie minimale.

Parfois la sagesse populaire et les traditions sont adaptées au maintien d'une bonne santé, mais parfois des habitudes ancestrales ou encore des changements plus récents de comportements, contribuent à l'apparition de carences (vitamines, oligo-éléments) ou de graves désordres métaboliques, endocriniens (diabète) voire de cancers (colon).

Il est établi que, d'une part, l'infection par le VIH bouleverse les régulations endocriniennes des équilibres glucido-lipido-protéiques et, d'autre part, que les traitements participent également à ces perturbations. Les inhibiteurs de la protéase seraient les plus incriminés, avec une intensité variable selon les principes actifs. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse contribuent aussi aux perturbations du métabolisme.

Les signes à repérer

Les manifestations tangibles rapportées par le patient doivent interpeller le pharmacien qui pourra dépister et anticiper, afin d'orienter, de renforcer et de transmettre des savoirs et des compétences.

- une fatigue persistante inhabituelle, un manque de tonus musculaire et une fatigabilité récente, plus ou moins rapidement installée,
- un amaigrissement des cuisses, des mollets, sans perte systématique de poids, un épaissement de la graisse du ventre et beaucoup plus rarement des seins (même chez les

hommes) et de la nuque, un creusement des joues avec apparition d'un sillon caractéristique de la fonte des «boules de Bichat ». Ces modifications corporelles peuvent être très importantes et troubler la personne concernée.

- l'élévation de la cholestérolémie et des triglycérides ; l'apparition d'un diabète, avec résistance à l'insuline.
- chez des personnes fumeuses ou ayant des facteurs de risques cardio-vasculaires familiaux ou environnementaux, l'hypertension, l'angor voire l'infarctus du myocarde sont à redouter en l'absence de prévention primaire et secondaire.

Les interrogations du patient susciteront des réponses pragmatiques de la part du pharmacien, faisant appel :

- de la part du médecin traitant, à un suivi régulier clinique et biologique (poids, surveillances hépatique, cardiaque et des lipides) ; une prescription d'hypolipémiants est parfois nécessaire (la pravastatine est l'inhibiteur de l'HMGCoase dont les interactions médicamenteuses avec les IP, sont les plus limitées). Selon les ressources locales, le médecin orientera le patient vers des consultations de nutrition et de diététique,
- de la part d'un psychologue ou d'un médiateur formé, à une prise en charge si besoin est,
- de la part du pharmacien, à un accompagnement assidu par la disponibilité, l'information, un soutien, lors des périodes difficiles de découragement, prêtant au risque de non-observance et d'arrêt,
- de la part du patient, une hygiène de vie respectant les rythmes biologiques veille/sommeil, une alimentation équilibrée et très régulière, une activité physique soutenue, l'arrêt du tabac, une consommation réduite d'alcool.

Dans certains pays, il est possible d'orienter les personnes vers les dermatologues et chirurgiens plasticiens pour évaluer les possibilités des techniques de comblement des joues atrophiées.

Quelques conseils nutritionnels

1. Les besoins caloriques sont élevés, particulièrement en protéines (1,2 à 1,5g par kg et par jour, soit 30 à 50 % de plus qu'une personne non infectée), sous forme d'œufs, de poisson, de crustacés et de viandes maigres (volaille).
2. Les besoins en glucides doivent être couverts par des sucres lents végétaux, contenant, si possible, des fibres (légumes secs, riz complet) en quantité adaptée aux besoins quotidiens. Tous les sucres rapides doivent être évités (sucreries, boissons gazeuses sucrées, limonades, jus de fruits avec ajout de sucre, ...) surtout si le patient prend un traitement comprenant des inhibiteurs de la protéase⁵. Le grignotage est une pratique à bannir absolument.
3. Les huiles végétales insaturées sont meilleures que les graisses animales, notamment les huiles de tournesol, de colza, d'olive ou de noix.
4. Les perturbations métaboliques pourraient bénéficier théoriquement de l'apport d'antioxydants. Des études sont en cours. Une alimentation riche en ces substances est possible et dénuée de dangers (légumes et fruits frais, huile d'olive, de tournesol). Une supplémentation artificielle de source connue et validée⁶ est également envisageable. Le vin rouge (riche en

.....

⁵ L'atazanavir, nouvel inhibiteur de la protéase apparu en 2003, ne présenterait pas ce profil d'effets secondaires.

⁶ De nombreuses substances revendiquant des propriétés intéressantes de toutes sortes font l'objet d'une promotion sur Internet. Tous les abus sont possibles. Le pharmacien devra particulièrement veiller à dépister ces pratiques et à avertir le patient d'éventuelles malfaçons.

tannins) en petite quantité (1 verre par jour) est réputé pour jouer un rôle anti-oxydant. Les vitamines sont à privilégier : les levures sont une bonne source de vitamines du groupe B ; les légumes verts sont riches en vitamine A et K, en minéraux, en oligo-éléments et en fibres. Leur sensibilité à la température (cuisson) et à l'air (oxydation) doit donner lieu à des conseils de bonne utilisation culinaire.

5. Boire au moins 1,5 litre de boisson par jour. L'eau plate est la meilleure boisson à conseiller. Si les ressources le permettent, la consommation d'eaux minérales permet un apport d'oligo-éléments, de calcium et de magnésium. Dans certaines contrées, diverses pollutions bactériennes ou industrielles poussent à l'achat d'eaux embouteillées, dont la richesse en minéraux est variable. Enfin, le thé et le café peuvent représenter des alternatives, notamment pour avaler les médicaments antirétroviraux, sauf un, la didanosine (Videx) qui ne peut être prise qu'avec de l'eau plate. L'alcool doit être limité en préférant le vin plutôt que la bière et les alcools forts. Non seulement l'abus conduit aux pathologies connues de l'alcoolisme chronique, mais les interactions médicamenteuses sont très nombreuses et risquent de déséquilibrer le traitement antiviral.
6. Un aspect important contribuant à un bon équilibre alimentaire, est l'hygiène accordée aux aliments. Certains conseils de base pourront être rappelés, selon le niveau d'éducation et les modalités d'approvisionnement, de stockage, de nettoyage et de préparation des aliments. Si ces derniers sont souillés, ils exposent les patients les plus fragiles à des infections digestives (parasitaires ou bactériennes).

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans ce domaine pour renforcer les conseils donnés par le médecin, par les nutritionnistes et les diététiciennes, si la structure de prise en charge a la chance d'en disposer. En leur absence, ou en lien avec eux, le pharmacien doit évaluer les connaissances de base du patient, explorer ses habitudes alimentaires et dépister les erreurs les plus importantes. C'est une activité d'éducation partagée entre plusieurs professionnels de soins et des médiateurs. Ces derniers sont des relais précieux pour aborder ces sujets touchant à la vie domestique et fortement imprégnée des habitudes traditionnelles, ou des courants culturels anciens ou récents, que ce soient dans les pays du Nord ou bien ceux du Sud. De nombreuses associations et groupes de patients existent déjà dans certains sites, permettant aux patients de saisir et d'intégrer des exigences rationnelles étrangères tout en respectant leurs conceptions issues d'héritages culturels millénaires⁷.

4.2.3) Les facteurs de non observance dans la vie quotidienne

L'observance, dans les traitements de l'infection par le VIH, doit être supérieure à 95%, c'est à dire que 95% des doses journalières doivent être prises au minimum, sous peine d'échappement virologique. C'est une exigence très sévère, qui signifie que tout oubli de prise peut avoir des conséquences sur le contrôle à long terme de la maladie. La rigueur impose en outre, l'absence de décalage des horaires réguliers prévus, quels que soient le jour de la semaine et le type d'activité ou de non activité (*fin de semaine, vacances...*). En effet, il faut maintenir une concentration plasmatique antirétrovirale suffisante et constante, 24 heures sur 24 et 365 jours sur 365.

Dans la vie quotidienne, il a été montré que l'absence de rythmes temporels, de repérages dans l'espace ou de circuits répétitifs journaliers est dommageable à l'observance.

.....

⁷ Des traditions et rites religieux, des habitudes alimentaires ancrées culturellement, peuvent engendrer des difficultés pour l'acceptation et le suivi des traitements, par exemple la pratique du Ramadan dans l'Islam.

Pour l'infection par le VIH, comme pour la plupart des affections chroniques, l'observance dépend de trois grandes catégories de facteurs.

A - Vouloir prendre ses traitements

La motivation et la conviction sont déterminantes. La conscience des enjeux, des bénéfices et des risques, l'estime de soi, l'existence d'un projet de vie et d'un réseau personnel et médical sont les garants d'une adhésion aux soins.

B - Pouvoir prendre ses traitements

C'est un pré-requis confortant la motivation. L'évaluation des **besoins vitaux**, leur prise en compte et, dans la mesure du possible, leur satisfaction sont incontournables avant de mettre en place les soins et les traitements. Il s'agit en effet de jouir de sécurité par un logement, des repas, des vêtements, de pouvoir s'isoler pour dormir, se reposer, d'accéder à des lieux d'intimité pour laver, entretenir son corps, enfin de pouvoir être soigné et pris en charge en cas de blessure, voire de perte d'autonomie brutale.

La vie collective et le non-isolement

Une insertion sociale, grâce à laquelle la personne n'est pas totalement isolée et participe à la vie de groupe (de la maison, du quartier,...), aidant aux tâches ménagères ou gagnant un salaire, si petit soit-il, est une condition extrêmement importante, donnant sens et structure à la vie de la personne malade.

Le respect des droits sociaux est également indispensable. Dans certains pays, les programmes nationaux prévoient une participation proportionnelle aux revenus ou la gratuité en cas de grande pauvreté.

En outre, les barrières linguistiques doivent être aplanies pour faciliter les soins, les traitements et toutes les démarches que doit accomplir la personne dans le circuit complexe dans lequel elle acquerra progressivement une autonomie souhaitable.

L'observance est ainsi conditionnée par le maintien, le renforcement ou la mise en place de rythmes vitaux et sociaux, sous peine d'échec de la prise en charge.

C - Savoir prendre ses traitements

Le patient doit avoir les connaissances minimales indispensables pour prendre ses médicaments conformément à la prescription.

Modes de prises des traitements

Une formulation écrite et verbale du schéma général de prise est indispensable pour préciser le nombre de prises, la nature et le nombre d'unités par prise, les intervalles de prises, l'importance de l'alimentation et des boissons avec les médicaments, les recommandations pour le fractionnement et la manipulation des unités.

Gestion, anticipation des ruptures de prises

De nombreuses situations exposent le patient à des ruptures de prises : au domicile, au travail, lors de sorties, dans des circonstances publiques non confidentielles, durant les vacances, les voyages, en cas de décalage horaire, dans le cadre d'un travail posté ou à horaires irréguliers, suite à une rupture d'approvisionnement, de perte ou d'oubli des médicaments au domicile, ou encore suite à des activités denses et sans pause etc....

Gestion des réserves

Le pharmacien doit également expliquer les modalités d'obtention des traitements et de renouvellement afin de les anticiper à temps (documents nécessaires, autorisations, délais d'attente, recours en urgence, sites de délivrance). Une information sur les modes de conservation devra être fournie (conservation au froid, au frais, degré d'humidité, protection de la lumière). Enfin les recommandations relatives au déconditionnement, aux modalités de transport ou de stockage au domicile seront données.

4.2.4) Les outils d'aide à la gestion quotidienne des prises

De nombreux objets peuvent être proposés aux patients pour les aider dans la gestion de leurs traitements.

Il faut, cependant, éviter que les patients déconditionnent leurs comprimés ou capsules pour les transporter sans précaution, dans n'importe quelle poche de tissu, de papier, de plastique sans garantie d'hygiène, d'identification et de bonne conservation. Les malades sont très friands de petits piluliers pratiques pour transporter leurs médicaments au quotidien. Il ne faut donc pas hésiter à faire l'inventaire de ce qui est disponible sur le marché.

Il existe des piluliers journaliers ou semainiers, des poches pouvant conserver une température fraîche grâce à des compartiments réfrigérés par des mélanges eutectiques (notamment pour le transport de Norvir, de Kaletra).

D'autres objets plus sophistiqués peuvent être adaptés aux besoins : montres-réveil, réveils, téléphones portables programmés pour sonner. Il existe également des documents pré-imprimés ou informatisés, qu'il est possible de faire soi-même, pour établir des plans de prise attrayants. Ces présentations ont aussi l'avantage d'être compréhensibles pour les personnes étrangères ou ne sachant pas lire.

L'éducation du patient sous traitement se fait par étapes en respectant ses rythmes de mémorisation et de prises d'autonomie. Des explications doivent être données selon le niveau de langue, de culture et de scolarisation.

Informations relatives à l'efficacité du traitement

La plupart du temps, le patient souhaite d'abord bien comprendre les informations qui lui ont été données par le prescripteur, à savoir les informations sur l'efficacité, les délais d'amélioration et les perspectives de réussite, etc...

Si cela s'avère opportun, l'explication pédagogique du mécanisme d'action des traitements sur la maladie virale permet d'asseoir les représentations de l'efficacité.

Informations relatives aux effets secondaires et à la tolérance

Très rapidement, la personne sollicite des informations sur les effets secondaires, leur nature, les délais de survenue de chacun, à court et à moyen terme, à long terme, leur fréquence, leur gravité, leur réversibilité, leur prise en charge.

Des compétences en communication sont indispensables lors de ces entretiens relatifs aux effets secondaires, afin d'informer de manière adaptée, utile et fiable. Un apprentissage et l'expérience du pharmacien permettent de prolonger la relation de confiance qui a commencé à se construire entre le patient et le médecin. L'utilisation des notices, leur annotation avec le patient, leur remise avec d'autres documents, sont autant de liens symboliques de l'accompagnement et de la continuité.

Messages de prévention

Les messages de prévention doivent être délivrés systématiquement, au début puis ponctuellement au décours des entretiens et des événements émaillant la vie du patient.

Adhésion au long cours

Le renforcement de l'adhésion au traitement, son maintien, la prévention d'une rupture de traitement, vont s'acquérir au long cours. Des explications plus approfondies et à chaque fois adaptées au patient devront être données : elles concerneront le déroulement de l'infection avec ou sans traitement, les marqueurs de l'efficacité, le suivi de ces marqueurs par le patient lui-même (carnet de bord), les signes d'intolérance, la cinétique des médicaments, les contraintes de prises, les interactions médicamenteuses, les dangers de l'automédication ; les aspects galéniques et leurs conséquences en termes de précautions de conservation, de conditionnement...

Vivre avec le VIH et les traitements

Certains échanges devront viser à mieux comprendre les représentations du patient vis à vis de l'infection et des médicaments. Il est important de connaître les sources d'informations qu'utilise le patient pour s'informer sur sa maladie et son traitement. Il est, en effet, important de transmettre un esprit objectif et critique vis à vis des informations médiatiques, parfois spectaculaires, parfois de mauvais aloi, pouvant avoir des répercussions désastreuses pour les patients.

L'acquisition de ces compétences se fait peu à peu, et le pharmacien joue à ce stade un rôle clé, en raison de ses propres connaissances, de sa disponibilité et de son rôle dans l'éducation thérapeutique du patient.

Bâtir avec la personne un accompagnement personnalisé et un réseau de compétences, si possible avec l'ensemble des acteurs du circuit de soins, médecins, pharmaciens, psychologues, travailleurs sociaux, médiateurs, kinésithérapeutes, et avec les proches autorisés par le patient, sont les formidables défis à relever, dans les pays où l'épidémie sévit.

4.3) Cas particuliers

4.3.1) Infection par le VIH, fécondité (conception), maîtrise de la fertilité (contraception), grossesse et allaitement

Quelques aspects particuliers méritent d'être connus par le pharmacien, à propos des femmes vivant avec le VIH, non seulement en terme :

- d'évolution spécifiques de l'infection
- de prévention de recontaminations par le VIH ou autres IST (prévention) (cf Module I)
- de maîtrise de la fertilité (contraception)
- de maîtrise de la fécondité (procréation et conception)
- de conduite d'une grossesse et d'allaitement du nouveau-né

• Évolution spécifique de l'infection

Les femmes infectées par le VIH/SIDA ont une charge virale VIH plasmatique plus faible que les hommes à nombre de lymphocytes CD4 équivalent. Cette différence tend à s'estomper au bout de quelques années ; la survie et la vitesse de progression sont globalement les mêmes chez les femmes et

chez les hommes, si les modes d'accès aux soins sont identiques ; cela n'est pas exact effectivement dans certaines contrées au faible niveau de développement sanitaire et industriel ; les retards de prise en charge pour les femmes y sont patents. Certaines pathologies sont spécifiques chez les femmes : atteintes gynécologiques et infections génitales (candidoses, ulcérations, endométrites et salpingites), condylomes ano-génitaux et lésions du col de l'utérus à papillomavirus, pouvant évoluer vers le cancer invasif.

Les traitements antirétroviraux ont été surtout testés dans les pays industrialisés, où la proportion de femmes contaminées par le VIH/SIDA, est bien moindre que dans les continents africains et asiatiques. Néanmoins, il est montré par les essais et le suivi des cohortes que l'efficacité est la même chez les hommes et chez les femmes, lesquelles sont aussi observantes que les hommes, sauf si des situations de vulnérabilité sociale limitent leur accès aux soins.

Par contre, la tolérance et la toxicité des principes actifs diffèrent d'un sexe à l'autre. En effet, les paramètres pharmacocinétiques des médicaments, tels que le volume de distribution, la proportion de masse grasse et les biotransformations hépatiques sont notablement différents de même que l'influence des hormones stéroïdes sexuelles et surrénales sur les effets métaboliques des antirétroviraux.

Les effets secondaires sont plus fréquents chez les femmes : acidoses lactiques, stéatoses hépatiques, hypertriglycéridémie, résistance à l'insuline, augmentation du rapport LDL/HDL ; il faut plus particulièrement noter un risque beaucoup plus élevé de rash sous névirapine chez les femmes que chez les hommes. Les lipo-hypertrophies sont également plus fréquentes avec une accumulation de graisses sur le ventre, les seins et un amaigrissement du visage, des fesses et des membres ; ces transformations sont souvent très mal vécues, quelle que soit la culture.

- **Maîtrise de la fertilité : la contraception**

L'usage des préservatifs est recommandé même dans les couples non sérodiscordants. Il joue donc un rôle de contraceptif avec une efficacité inférieure à celle des pilules (risque de déchirure, ...). Les femmes en âge de procréer traitées par des antirétroviraux sont donc amenées à recourir à la contraception hormonale pour une meilleure efficacité.

La pilule estroprogestative subit cependant de nombreuses interactions qui rendent variable son efficacité lorsqu'elle est prise en association avec des antirétroviraux de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et/ou de la classe des inhibiteurs de protéase.

Les pilules mini ou micro dosées sont donc à éviter.

La contraception estroprogestative présente des risques supplémentaires par rapport au VIH dans la mesure où elle modifie l'état physiologique de l'épithélium génital en le rendant plus vulnérable. La période des règles est à risque très élevé de transmission du virus VIH.

Il conviendra de rappeler que la contraception estroprogestative ne protège pas du SIDA. Bien au contraire, elle expose davantage les utilisatrices à une moindre utilisation du préservatif.

A noter que les estroprogestatifs sont inappropriés chez les femmes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (hypercholestérolémie, hypertriglycérides notamment), car ces risques sont déjà augmentés par l'utilisation d'inhibiteur de la protéase.

Les autres moyens contraceptifs sont les progestatifs intramusculaires, les implants, les anneaux à base de progestatifs ainsi que les dispositifs intra-utérins (stérilets) auxquels peut être associé un progestatif.

Les progestatifs ont d'ailleurs les mêmes inconvénients que les estroprogestatifs en association avec les antirétroviraux.

Cas particulier de la contraception d'urgence : l'association de la contraception d'urgence à un traitement antirétroviral ne devrait pas, en théorie, poser de difficultés en termes d'interactions ou d'efficacité.

Les aspects relatifs à la prévention des infections sexuellement transmissibles et du VIH sont détaillés dans le Module I.

- **Maîtrise de la fécondité (procréation)**

Il est indispensable d'aborder le sujet du désir d'enfant ou de la contraception avec les femmes séropositives pour le VIH. En effet, l'immense majorité de ces dernières, sont dans la période de leur vie de possible maternité, entre 14 et 55 ans.

Le dialogue entre le pharmacien et son patient peut aboutir à une orientation vers un centre de prise en charge médicalisé pour une éventuelle prise en charge de procréation médicalement assistée.

- **Conduite d'une grossesse et d'allaitement du nouveau-né**

La probabilité de transmission du VIH par voie materno-foetale, qui est de l'ordre de 20 à 35% en l'absence de traitement antirétroviral, peut être considérablement réduite avec des traitements pris pendant la grossesse, durant l'accouchement, et pendant la période de post-partum avec ou sans allaitement (2 à 10 %).

Il faut distinguer plusieurs situations (tableau ci-dessous), classées selon les objectifs prioritaires suivants :

- la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (par voie génitale ou par l'allaitement),
- le désir ou non d'enfant chez la femme en âge de procréer,
- la nécessité ou non d'un traitement antirétroviral chez la femme,
- la prévention de la toxicité des antirétroviraux pour le fœtus à court terme, l'enfant et l'adulte à moyen et long terme.

Le traitement antirétroviral de la femme enceinte doit être une priorité pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant.

Les femmes qui allaitent doivent être informées du risque important de transmission du virus à l'enfant. L'allaitement artificiel doit être favorisé en mettant à disposition du lait artificiel.

Néanmoins, dans de nombreuses situations socio-économiques, culturelles et/ou personnelles, cela se montre impossible à réaliser ; dans ce cas, un sevrage précoce (4 ou 6 mois) est à faire, en évitant absolument l'alimentation mixte qui majore les risques de contamination de l'enfant.

Chacune de ces exigences implique des choix thérapeutiques précis qu'il convient au pharmacien de connaître, afin de prolonger les conseils du médecin.

Tableau 7 : Traitements antirétroviraux et procréation

Situations	Condition"si" :	Recommandations	Moyens à mettre en œuvre	Commentaires
Femme VIH en âge de concevoir	Grossesse non souhaitée	Double prévention par rapport au VIH et aux IST*	Préservatif, abstinence + contraception chimique	Interactions médicamenteuses : ↘ efficacité de l'estradiol
	Grossesse souhaitée	Accompagnement médical +++ du couple et évaluation de l'indication de traitement ARV pour la femme	Si aucune indication de traitement ARV : pas de traitement ARV Si indication de traitement ARV : traitement ARV sans EFV	
Femme VIH enceinte	Pas d'indication de traitement ARV	ARV en fin de grossesse comprenant ZDV+/-3TC +/- NVPPuis ARV pendant le travail (ZDV ou NVP) et pour le nouveau-né (ZDV)		
	Indication de traitement ARV	ARV déjà en cours, à réévaluer	Suspendre ou non les ARV les 10-12 premières semaines ; puis, - pendant la grossesse : (trithérapie ZDV, 3TC, NVP, NFV, SQV ou IDV +/- RTV) ; puis, -ARV (ZDV ou NVP) pendant le travail,	éviter EFV, d4T, ddI
ARV à débiter				
Mère VIH Nouveau-né	Indication de traitement ARV :	ARV à poursuivre	Allaitement artificiel à encourager +++	
		ZDV ou NVP pour l'enfant, 6 semaines	Sinon allaitement maternel : 4 ou 6 mois	Puis sevrage avec protéines végétales, pendant un mois ; allaitement mixte à proscrire

Les difficultés : les résistances et les effets secondaires

Le pharmacien veillera à renforcer l'adhésion de la femme aux conseils du médecin : prévention, protection, observance au traitement et identification des effets secondaires :

- des signes d'une acidose lactique ou d'une stéatose hépatique, pourront survenir plus particulièrement avec les INTI : fatigabilité et douleurs musculaires, paresthésies, troubles digestifs, puis en cas de non prise en charge, des manifestations graves telles qu'une dyspnée, un amaigrissement brutal et une défaillance multiviscérale.
- les symptômes d'une intolérance au glucose (hyperinsulinisme, hyperglycémie ou diabète) apparaissant plus fréquemment avec les IP : soif, miction fréquente, nausées, vomissements, douleurs abdominales.

Il a été mis en évidence que les résistances du VIH peuvent émerger extrêmement rapidement, notamment avec les INNTI, la névirapine, et seulement après une seule prise. Il est donc nécessaire

que les enjeux soient bien expliqués et que le suivi de la femme soit réalisé dans un encadrement médical et pharmaceutique.

4.3.2) Traitement pour la prophylaxie post exposition au VIH

Le pharmacien doit connaître les risques attachés à la manipulation d'objets potentiellement contaminés non seulement par le VIH, mais aussi par le VHB, le VHC et le tétanos.

Il lui faut assurer sa propre formation et celle de son personnel, organiser la surveillance et la mise en œuvre des précautions universelles dans les lieux de soins, que ce soit à l'hôpital, dans un dispensaire, ou à l'officine (gants, masques, lunettes, antiseptiques, collyres).

Le pharmacien doit pouvoir garantir l'accès rapide à des traitements antirétroviraux gratuits, prescrits par des médecins formés à l'évaluation du risque de contamination et joignables en toutes circonstances.

Dans le cadre du risque de contamination sexuelle, après exposition accidentelle (rupture de préservatif par exemple), chaque pays définit la stratégie jugée opportune selon les recommandations et les conditions financières nationales.

4.3.3) Prise en charge de la co-infection par la tuberculose

La tuberculose affecte de très nombreuses personnes vivant avec le VIH dans les pays en voie de développement. C'est souvent cette maladie qui conduit au dépistage de l'infection par le VIH.

Des traitements antituberculeux doivent être mis en place, d'autant plus rapidement que l'immunité s'avère déficiente (surtout pour un taux de lymphocytes CD4+ inférieur à 200 cellules/mL). En l'absence de possibilité de mesure des lymphocytes CD4, il est prioritaire de traiter les patients qui développent une tuberculose, même si les défenses immunitaires sont probablement supérieures à 350 cellules CD4/mL.

Cette infection pose de graves et nombreux problèmes. Les pharmaciens ont un rôle important à jouer en termes d'accompagnement des patients, d'hygiène de vie, d'observance, de conseils, de surveillance des effets secondaires et d'interactions avec la rifampicine notamment.

Les antirétroviraux sont prescrits, soit d'emblée avec le début du traitement antituberculeux, soit seulement après 4 mois de traitement antituberculeux ; ils associeront la ZDV ou la d4T, avec la 3TC et l'efavirenz (600 à 800 mg/j). L'utilisation des IP (SQV/RTV (400/400 mg deux fois par jour) ou SQV/r (1600/200 mg/j) ou LPV/RTV (400/400 mg deux fois par jour) avec un analogue nucléosidique, est une alternative à l'efavirenz ou à l'abacavir.

Pour les femmes enceintes, les femmes en âge de procréer, et les enfants atteints de tuberculose, les traitements associent SQV/r. L'association ABC + (d4T ou ZDV) + 3TC est la plus pertinente.

Pour les patients les plus immunodéprimés, le traitement de la tuberculose est prioritaire. Le traitement aux ARV est initié dans les deux semaines à deux mois après le début du traitement antituberculeux.

4.3.4) Prise en charge des co-infections VIH/VHB et VIH/VHC

Les patients co-infectés par les virus des hépatites B et/ou C, représentent une part non négligeable de la population vivant avec le VIH/SIDA. Dans les pays du continent africain, l'hépatite B est très fréquente.

Les traitements antirétroviraux doivent néanmoins être mis en place, et particulièrement bien choisis

à cause de leur hépatotoxicité potentielle (névirapine, didanosine et stavudine). Les IP augmentent également l'atteinte hépatique. Leur prescription est à éviter ou doit être réalisée avec beaucoup de précautions, si aucune autre alternative n'est possible.

En cas d'hépatite B, la lamivudine et le ténofovir sont à privilégier puisqu'ils sont actifs à la fois sur le VIH et le virus de l'hépatite B.

Si la ribavirine et l'interféron alpha sont disponibles, le traitement de l'hépatite C est à entreprendre, en veillant aux effets secondaires hématologiques et neuro-psychiatriques, entre autres, de ces médicaments, se cumulant avec ceux du traitement antirétroviral.

Les pharmaciens doivent prendre en compte ces aspects dans le suivi de leurs patients, qu'ils prennent ou non un traitement pour soigner leur hépatite. Ils peuvent conseiller utilement le patient sur son hygiène de vie et le soutenir afin de proscrire toute pratique addictive (alcool, ou autre).

5) LE PHARMACIEN, UN ACTEUR CLÉ DE LA CHAÎNE LOGISTIQUE DES MÉDICAMENTS DU SIDA

5.1) Les acteurs de la promotion de l'accès aux antirétroviraux dans le monde

Lorsque le pharmacien intervient dans la gestion et la dispensation des médicaments prescrits pour l'infection par le VIH, il le fait généralement dans le contexte de politiques nationales, notamment dans les pays européens et nord-américains.

Dans les pays en voie de développement, il existe des programmes nationaux tels que les «Initiatives d'Accès aux Traitements antirétroviraux», ou encore des projets développés grâce au Fond Mondial dont l'objectif est de contribuer à la lutte contre la Tuberculose, le Paludisme et l'infection VIH/SIDA.

Enfin, dans certaines contrées, seules des Organisations non gouvernementales et des associations (MSF, UNICEF, UNAIDS,...) ou des initiatives privées, réalisent un travail d'accès aux soins et aux traitements, dans la mesure de leurs moyens.

Quoi qu'il en soit, suite à la Conférence Internationale du SIDA qui s'est tenue à Durban en 2000, l'Assemblée Générale des Nations Unies, réunie en Session Spéciale en 2001 (UNGASS), a promu une Déclaration engageant à la mobilisation contre le VIH/SIDA, en termes de prévention et de soins. L'accès aux traitements doit permettre de renforcer les campagnes de prévention, l'incitation au dépistage, les actions d'accompagnement et d'aide à l'adhésion aux traitements, notamment chez les femmes enceintes séropositives, et enfin la diminution de la transmission sexuelle de l'infection dans la population.

Ainsi, le pharmacien hospitalier ou de ville, doit participer fructueusement aux actions engagées dans les programmes. Les compétences professionnelles contribuent au bon usage de ces thérapeutiques, dont les bénéfices sont sans conteste, individuels et collectifs.

Le pharmacien, volontaire pour s'impliquer dans ces actions, doit être capable de se situer dans les environnements sanitaires national, régional, et local, dans lesquels il évolue, et acquérir les connaissances de base sur l'infection par le VIH et les thérapeutiques. Les documents de l'OMS constituent ainsi ses références.

Les Recommandations mises à disposition par l'OMS, pour l'utilisation des antirétroviraux, sont valides pour les pays ayant des revenus aussi bien élevés que faibles.

Adaptées de ces dernières, les recommandations nationales, doivent être maîtrisées par le pharmacien, maillon essentiel dans la chaîne de soins.

L'un des atouts majeurs des pharmaciens réside dans leur capacité à organiser et à maîtriser rigoureusement les circuits complexes des médicaments, en termes logistique, dans des contextes sociaux et politiques souvent très perturbés, voire corrompus.

Ses **missions** consistent alors à former et informer son équipe sur les différents aspects pharmaceutiques :

1. Connaissance des médicaments, d'un point de vue pharmacologique, pharmacocinétique, galénique et thérapeutique,
2. Maîtrise des modalités d'approvisionnement, de financement, de choix, de gestion, de stockage, de conservation et de conditionnement.

5.2) Maîtrise des modalités d'approvisionnement, de financement, de choix, de gestion, de stockage et de conservation, de conditionnement

5.2.1) Sources d'approvisionnement propres aux pays en voie de développement

Les sources d'approvisionnement pour les traitements du SIDA sont variées :

- Achats via les centrales nationales d'achat, ou achats direct auprès du fabricant ;
- Utilisation de fonds, sur des programmes internationaux, ou nationaux ; dons d'argent par des associations de lutte, par des malades ou des proches ; recouvrement auprès des patients traités des dépenses à prix coûtants, ou d'un pourcentage proportionnel au revenu.
- Collecte de dons en médicaments, nationaux ou internationaux
- Un certain nombre d'associations, d'organisations non gouvernementales de solidarité (Ordre de Malte, Terre d'Amitié, Pharmaciens Sans Frontières Comité International et Pharmacie Humanitaire Internationale) recueillent et trient les médicaments afin de garantir leur qualité. Il s'agit le plus souvent de médicaments à visée symptomatique. Il est évident que le pharmacien doit exercer sa vigilance. Les risques d'irrégularité de l'approvisionnement sont trop grand et exposent donc les patients à des ruptures de médicaments, ce qui a de graves conséquences. Ne pouvant connaître, maîtriser voire gérer la qualité des médicaments et des flux, le pharmacien peut difficilement s'inscrire dans un circuit de solidarité. Les antirétroviraux suivraient plus rarement ce circuit pour lequel, il est évident que le pharmacien doit exercer toutes ses compétences en logistique. La régularité de l'approvisionnement ne doit pas être aléatoire, et donc inadaptée à l'initiation et au suivi d'un traitement antirétroviral. Le pharmacien peut se situer en amont du circuit de solidarité afin de connaître, maîtriser voire gérer la qualité des médicaments et des flux.

5.2.2) Choix et qualité des médicaments

En lien avec l'équipe médicale et les interlocuteurs administratifs, le pharmacien détermine la liste des médicaments qui entreront dans les stratégies thérapeutiques de l'infection par le VIH. La plupart des antirétroviraux sont considérés comme des médicaments essentiels, et sont inclus dans la liste de l'OMS. Ils peuvent être exonérés de droits de douane, et être négociés dans le cadre d'aides internationales.

Les médicaments destinés à soigner les infections opportunistes et les symptômes non spécifiques se retrouvent, pour la plupart, sur les listes de médicaments essentiels, et doivent faire l'objet de stratégies thérapeutiques (cf. ci-dessous).

Enfin, il est important que le pharmacien soit bien au fait de l'utilisation des médicaments génériques, des réglementations internationales et nationales, enfin des droits et des limites des différentes filières. De nombreuses discussions (entre l'OMC, l'ONUSIDA et l'UE) sont engagées en vue de à mettre en œuvre les clauses d'exception établies dans le cadre des accords sur les ADPIC⁸. Ces accords faciliteraient l'accès à certains médicaments, tout en respectant les droits de protection de la propriété intellectuelle. Le point d'achoppement est l'impossibilité pour un pays produisant un médicament copié, de l'exporter, dans des pays incapables technologiquement et financièrement de le fabriquer rentablement, si les pays destinataires n'ont pas introduit dans leur législation ces clauses d'exception.

L'information par le pharmacien, des différents interlocuteurs, y compris du malade, des proches et du public, est indispensable. Le pharmacien doit insister sur la garantie de qualité de ces thérapeutiques, à moindre coût.

5.2.3) Gestion et stockage

Selon les pays, les outils de gestion pharmaceutique sont plus ou moins sophistiqués ; Les principes de base restent cependant les mêmes quels que soient les sites :

- **Établissement de la liste des médicaments nécessaires**, et estimation des quantités minimales et maximales à détenir, prenant en compte les durées d'utilisation des médicaments (dates de péremption parfois très courtes), la fréquence d'inclusion des patients dans les programmes, les doses prescrites etc...
- **Désignation d'un lieu de stockage** sécuritaire, en zone à température et humidité contrôlées, voire climatisée, ainsi qu'un réfrigérateur approprié dévolu uniquement à la conservation de médicaments. Le local doit pouvoir être fermé à clef.
- **Rédaction des procédures** d'approvisionnement, de gestion, de stockage des médicaments, ainsi que des recommandations en cas de situations de crise (rupture de stock, accidents de conservation).
- **Établissement de documents de gestion et de planification** (fiches de stock, d'inventaire, de péremption, de rupture, de suivi par indicateur)
- **Mise à jour** des procédures, des coûts, des disponibilités et des nouveautés.

.....

8 Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce

6) LES BESOINS DU PERSONNEL PHARMACEUTIQUE

Il est manifeste que les pharmaciens doivent s'impliquer sérieusement et rigoureusement dans le défi représenté par l'accès des traitements et le bon usage des antirétroviraux par les personnes infectées par le VIH. Le vaste programme lancé par l'OMS «3 by 5» est majeur en terme d'enjeux sur la santé des populations les plus touchées. Les pharmaciens font partie de cette course contre la montre.

La réalité du terrain montre des déficiences considérables quant à la présence effective et la formation des pharmaciens dans les projets SIDA (que ce soit ceux des Organisations Non Gouvernementales (ONG), ou ceux des gouvernements).

Les missions pharmaceutiques ne peuvent être assumées par d'autres professionnels. Les pharmaciens doivent se mobiliser, se former, stimuler, diriger les opérations de la chaîne de soins, qui les concernent. Ils doivent transmettre, former et déléguer à leurs collaborateurs, préparateurs ou techniciens de pharmacie, les tâches de gestion du circuit de ces médicaments essentiels.

6.1) Les sources documentaires

Une liste indicative de références écrites ou télématiques figure en annexe 4.

6.2) La formation de l'équipe

La formation des pharmaciens responsables et de leurs collaborateurs doit être organisée. Un diplôme d'Université est en train de voir le jour en 2004, pour toute l'Afrique de l'Ouest, subsaharienne, à l'initiative d'équipes médico-pharmaceutiques françaises, impliquées dans les échanges Nord-Sud⁹. La mise en place du Groupe d'Intérêt Public (GIP) européen «ESTHER¹⁰» ou Ensemble Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau», en 2001 à l'initiative de la France prend de plus en plus d'importance. Cette structure permet d'établir des liens privilégiés entre les structures hospitalières ou des réseaux polydisciplinaires ville-hôpital, des pays européens de l'Hémisphère Nord avec des structures hospitalières ou institutionnelles des pays de l'Hémisphère Sud, souffrant de la pandémie du VIH/SIDA. (lettre@esther.fr)

Grâce à cette initiative, les jumelages d'entraide fonctionnent déjà et permettent des échanges de compétences, de formation, entre les différents professionnels, notamment les pharmaciens. Ces derniers apprennent à travailler avec des collègues plus expérimentés, et également à tisser des liens multidisciplinaires avec les autres professionnels de santé.

L'infection par le VIH/SIDA représente effectivement une école exemplaire de travail en réseau et de pharmacie clinique. De nombreuses techniques pédagogiques sont utilisables lors de stages sur d'autres sites, autant sur les plans techniques et logistiques, que les niveaux de soins pharmaceutiques (études de cas, jeux de rôles, échanges mutuels de personnels, de documents (agenda de référents, procédures d'assurance qualité,...), communication des expériences, suivi et évaluation des actions etc... Les connaissances de base ainsi acquises, les pharmaciens doivent élaborer les informations à mettre à la disposition des patients, grâce à tout outil approprié en terme de culture, participant ainsi de fait à l'éducation thérapeutique des personnes en traitement.

.....

9 Diplôme Inter-Universitaire médical et paramédical sous-régional d'Afrique francophone - Formation à la prise en charge globale des patients infectés en Afrique sub-Saharienne - Université de Ouagadougou, UFR Sciences de la Santé, Ecole nationale de santé publique du Burkina Faso, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), Société Française de Lutte contre le Sida (Guiard-Schmitt JB).

10 Site Internet : www.esther.fr

7) CONCLUSION

Ce document de synthèse fait le point non seulement sur les connaissances indispensables au pharmacien pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA, mais aussi comporte un certain nombre de notions sur les compétences à acquérir face aux situations rencontrées à l'officine ou à l'hôpital.

Dans le cas particulier des pays en développement, la situation sanitaire est affaibli par l'insuffisance notoire des ressources humaines, et notamment par la faible démographie en pharmaciens ; un défi se dessine avec urgence, après les premiers bilans des programmes, à savoir la mise à niveau cruciale de la logistique des médicaments antirétroviraux : bonnes pratiques de commandes, garantie de continuité et de renouvellement des stocks, anticipation des difficultés de paiements, vérification des conformités des lots produits livrés, acheminements, réapprovisionnements, conditions de conservation et durabilité de la surveillance, espaces de stockage, contrôles de qualité, dispensation et administration des antirétroviraux, aidés par des outils de gestion appropriés avec un minimum d'informatisation ; la liste n'est pas exhaustive.

Toutes ces activités constituent les missions premières du métier de pharmacien ; il est impératif que ce dernier en prenne conscience quels que soient le pays et la contrée où il exerce ; il lui faut monter en ligne, sans attendre.

Dans le contexte de nombreux conflits d'intérêts, enjeux de pouvoir et enjeux financiers colossaux, l'insertion pertinente et ferme du pharmacien dans la chaîne de prise en charge demande beaucoup de détermination et de compétences techniques et de communication. La guerre contre le VIH/SIDA est engagée depuis 20 ans déjà ; elle doit mobiliser, quelle que soient le niveau de ressources des pays, les responsabilités des pharmaciens, aussi bien dans le cadre de la prévention (cf. modules I et III), que dans l'excellence de leurs activités de gestion des médicaments, de dispensation, d'éducation et de vigilance au sein du réseau de soins des personnes vivant avec le VIH/SIDA.

8) LISTE DES ABRÉVIATIONS

A

ABC : abacavir

ADN : acide désoxyribonucléique

ADPIC : aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce

Aep : anti-épileptiques

AES : accident d'exposition sanguine et/ou sexuelle

AF : acide folinique

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : alanine aminotransférase

ANRS : agence nationale pour la recherche contre le sida

APV : amprénavir

ARN : acide ribonucléique

ARV : antirétroviraux

ATV : atazanavir

AUC : aire sous la courbe

B

BK : bacille de Koch

C

CBZ : carbamazépine

CI : contre-indiqué

Cmin : concentration minimale

CMV : cytomégalovirus

Cp : comprimé

CPK : créatine phosphokinase

Cps : comprimés

CYP 3A4 : cytochrome 3A4

D

ddC : zalcitabine

ddI : didanosine

d4T : stavudine

DIU : diplôme inter-universitaire

DCI : dénomination commune internationale

E

EBV : Epstein Barr virus

ECG : électrocardiogramme

EE : ethynil estradiol

EFV : efavirenz

ESTHER : ensemble pour une solidarité thérapeutique hospitalière en réseau

F

fAPV : fosamprénavir

FIP : Fédération Internationale Pharmaceutique

FTC : emtricitabine

G

G6PD : glucose 6-phosphate dehydrogenase

G-CSF : granulocyte colony stimulating factor

H

HMG-CoA : 5-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A

HPV : Human papilloma virus

HSV : Herpes simplex virus

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

I

IDV : indinavir

IDV/r : indinavir/ritonavir

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IM : intramusculaire

IMEA : Institut de médecine et d'épidémiologie africaine

INH : isoniazide

INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

INR : international normalized ratio

INTI : inhibiteurs nucléosidiques (ou nucléotidique) de la transcriptase inverse

IP : inhibiteurs de la protéase

IRD : institut de recherches pour le développement

IST : infections sexuellement transmissibles

IV : intraveineux

J

JC (ou JCV) : virus JC

L

LDL : low-density lipoprotein

LEMP : leucoencéphalite multifocale progressive

LPV : lopinavir

LPV/r : lopinavir/ritonavir

M

M8-NFV : M8-nelfinavir

MAC : Mycobactérie atypique à Mycobacterium avium complex

MAIC : Mycobacterium avium intracellulare

MSF : médecins sans frontières

N

NC : non conseillée
NFS : numération formule sanguine
NFV : nelfinavir
NR : non renseignée
NVP : névirapine

O

OMC : organisation mondiale du commerce
OMS : organisation mondiale de la santé
ONG : organisation non gouvernementale
ONUSIDA : organe des Nations Unies se consacrant au SIDA
ORL : oto-rhino-laryngologie

P

PaO₂ : pression partielle en oxygène dans le sang artériel
PAS : acide paraminosalicylique
PCP : pneumonie à *Pneumocystis carini*
pdre : poudre
pdre p. sp. : poudre pour suspension
PNLS : programme national de lutte contre le sida
p.susp.buv. : poudre pour suspension buvable

R

RFB : rifabutine
RGO : reflux gastro-œsophagien
RTV : ritonavir

S

Sb⁵⁺ : antimoniate
SIDA : syndrome immunodéficientaire acquis
Sol. Buv. : solution buvable
Susp. buv. : suspension buvable
SMX : sulfaméthoxazole
SQV : saquinavir
SQVr : saquinavir/rtv

T

TDF : ténofovir
TNF : ténofovir
TMP : triméthoprime
TPV : tipranavir

U

UE : union européenne
UNGASS : Assemblée Générale des Nations Unies réunie en session spéciale
UNICEF : fonds des Nations Unies pour la protection de l'enfance

V

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VZV : virus de la varicelle et du zona

W

WHO : world health organization (= OMS)

Z

ZDV : zidovudine

3TC : lamivudine

9) ANNEXES

Annexe 1 : Tableaux des infections opportunistes

Annexe 2 : Tableaux récapitulatif des Contre-indications - Précautions d'emploi - Associations

Annexe 3 : Effets secondaires et tolérance des traitements antirétroviraux

9.1) Annexe 1 - Tableaux des infections opportunistes

9.1.1) Parasitoses et prise en charge thérapeutique

9.1.1.1) Toxoplasma gondii

	Indications	1 ^{ère} intention	Alternatives
Traitement	Toxoplasmose (le plus souvent cérébrale, également oculaire ou disséminée). Traitement de 4 à 6 semaines ou jusqu'à réponses optimales.	1) Sulfadiazine + pyriméthamine + AF* ± anti-convulsivants ± stéroïdes (si œdème important)	1) Cotrimoxazole IV 2) Pyriméthamine + azithromycine 3) Clindamycine+ pyriméthamine (+ AF*) ± stéroïdes ± anti-convulsivants
Prophylaxie Secondaire	Toute toxoplasmose traitée et stabilisée	Sulfadiazine + pyriméthamine (+ AF*)	1) Pyriméthamine seule (+ AF*) 2) Dapsone + pyriméthamine (+ AF*)
Prophylaxie Primaire	CD ₄ < 200/mL et sérologie toxoplasmique positive.	Cotrimoxazole	- Dapsone+ pyriméthamine (+ AF*) - Pyriméthamine seule (+ AF*)
Interruption des prophylaxies	Après amélioration sous anti-rétroviraux si : - CD ₄ > 200/mL de façon durable (6 mois) - et ARN VIH plasmatique < 1 000 copies/mL		Reprise de la prophylaxie si CD ₄ < 200/mL

*AF = acide folinique

9.1.1.2) Pneumocystis hominis

	Indications	1 ^{ère} intention	Alternatives
Traitement	Toute pneumocystose prouvée ou fortement suspectée. Durée du traitement : 3 semaines	Cotrimoxazole (+AF*) ± corticoïdes (Si PaO ₂ < 65 mmHg)	1) Clindamycine + primaquine 2) Dapsone + triméthoprime 3) Pentamidine 4) Atovaquone 5) Triméthexate IV
Prophylaxie Secondaire	Décours de toute pneumocystose, pour tout déficit immunitaire.	Cotrimoxazole	1) Dapsone + pyriméthamine 2) Dapsone 3) Pentamidine aérosols
Prophylaxie primaire	- D ₄ < 200/ mL ou < 15-20 % - plus tôt si baisse rapide des CD ₄ ou si : chimiothérapie (lymphome, Kaposi), autre infection opportuniste, signes généraux.	Cotrimoxazole	1) Dapsone 2) Dapsone + pyriméthamine 3) Pentamidine aérosols
Interruption des prophylaxies primaire et secondaire	Après amélioration sous antirétroviraux si : - CD ₄ > 200 /mL de façon durable (6 mois) - et ARN VIH plasmatique < 1000 copies/mL		Reprise de la prophylaxie si : CD ₄ < 200 /mL

9.1.1.3) Parasites digestifs

	Indications	1 ^{ère} intention	Alternatives
Cryptosporidies	Traitement	Traitement antirétroviral optimal	Paromomycine
Microsporidies	Traitement	- E. intestinalis : albendazole - Autres : traitement anti-rétroviral optimal	- E. bienewisi : Fumagiline
Cyclospora	Traitement	Cotrimoxazole	
Isospora belli	Traitement	Cotrimoxazole	Pyriméthamine
	Prophylaxie secondaire	Cotrimoxazole	Pyriméthamine + sulfadoxine Pyriméthamine seule Métronidazole
Giardia intestinalis	Traitement	Métronidazole, secnidazole, tinidazole, ornidazole	Albendazole Nitazoxanide

9.1.1.4) Leishmania

	Indications	1 ^{ère} intention	Alternatives
Leishmania (donovani, Infantum et autres)	Traitement	- Antimoniote de méglumine - Amphotéricine B	- Amphotéricine B formes complexées - Pentamidine IV - Stibogluconate de sodium - Miltéfosine
	Prophylaxie secondaire	- Pentamidine IV (selon efficacité du traitement initial) - Amphotéricine B	

9.1.1.5) Médicaments pour la prise en charge des parasitoses

DCI Conditionnement	Indications et posologies	Précautions d'emploi
Pyriméthamine Comprimés à 25 mg et à 50 mg	<p>Traitement d'attaque de la toxoplasmose :</p> <ul style="list-style-type: none"> • référence = + sulfadiazine • alternatif = + clindamycine • charge : de 100 à 150 mg pendant 1 jour <p>Puis 1 mg/kg/j en 1 prise (= 50-75 mg/j) Toujours + acide folinique (20-25 mg/j) Durée : 6 semaines</p> <p>Prophylaxie secondaire :</p> <p>De 25 mg à 50 mg/j + sulfadiazine ou clindamycine + acide folinique (50 mg/semaine)</p> <p>Si seule : 100 mg/j</p> <p>Prophylaxie primaire : 50 à 150 mg/semaine + dapsonne (50 mg/j) + acide folinique (25 mg/semaine) Si seule : 100 mg/j</p>	<p>Principaux effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pyriméthamine + sulfadiazine : (dans 40-50 % des cas. et nécessitent l'interruption de la sulfadiazine ou des deux dans 20 à 30 % des cas) : - leuconéutropénie, thrombopénie, anémie (+ rare) ; - éruption cutanée ± intense ± fièvre ; - cristallurie, colique néphrétique, insuffisance rénale (prévention par hydratation suffisante et alcalinisation des urines) ; - troubles digestifs ; cytolysé hépatique. • Pyriméthamine + clindamycine : - rash cutané (n'oblige pas toujours à interrompre la clindamycine) ; - fièvre ; - troubles digestifs, colite pseudo-membraneuse ; - leucopénie, thrombopénie <p>En cas de cytopénie : 1°) augmenter l'acide folinique jusqu'à 50 mg/j 2°) si non corrigée : remplacer la sulfadiazine par la clindamycine 3°) si non corrigée : arrêt pyriméthamine, puis essai de réintroduction ou autres traitements non validés.</p> <p>En cas de neutropénie isolée, utiliser le G-CSF</p>
Sulfadiazine Comprimés à 500 mg	<p>Traitement d'attaque de référence : 6 à 8 g/j en 2 prises/j + pyriméthamine (+ acide folinique) pendant 6 semaines</p> <p>Prophylaxie secondaire : de 2 à 4 g/j + pyriméthamine (+ acide folinique)</p>	<p>Posologies de la pyriméthamine et de l'acide folinique, principaux effets indésirables :</p> <p>Voir paragraphe pyriméthamine ci-dessus</p>
Clindamycine Gélules à 150 mg Ampoule IV 800 mg	<p>Traitement d'attaque alternatif : 2,4 à 3,6 g/j en 4 prises/j + pyriméthamine (+ acide folinique)</p> <p>Prophylaxie secondaire : 1,2 g/j + pyriméthamine (+ acide folinique)</p>	<p>Posologies de la pyriméthamine et de l'acide folinique, principaux effets indésirables :</p> <p>Voir paragraphe pyriméthamine ci-dessus</p>

DCI Conditionnement	Indications et posologies	Précautions d'emploi
<p>Cotrimoxazole</p> <p>=</p> <p>Triméthoprime (TMP)</p> <p>+</p> <p>Sulfaméthoxazole (SMX)</p> <p>Comprimés :</p> <p>Formes Forte TMP : 160 mg SMX : 800 mg</p> <p>Forme simple TMP : 80 mg SMX : 400 mg</p> <p>Ampoules IV 5 mL contenant : TMP : 80 mg SMX : 400 mg</p> <p>A diluer impérativement : 3 amp. dans 500 mL de Glucose 5% ou de chlorure de sodium à 0,9%</p>	<p>Toxoplasmose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxie primaire : 800/160 mg (SMX/TMP) par jour <p>Pas de supplémentation systématique en acide folinique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement (2ème ligne) : <p>TMP : 10 mg/ kg SMX : 50 mg/ kg en 2 prises pendant 4 semaines</p> <p>Pneumocystose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement : <p>TMP : 20 mg/kg/j + SMX : 100 mg/kg/j sans dépasser :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en IV ou per os 320 mg de TMP et 1600 mg de SMX 3 à 4 fois par jour - en perfusion IV d'1h toutes les 6 h <p>Durée : de 14 à 21 jours En cas de cytopénie uniquement : aj. acide folinique : 50 mg/semaine environ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxies (primaire et secondaire) : <ul style="list-style-type: none"> - per os : 800 mg de SMX + 160 mg de TMP par jour <p>L'augmentation progressive des doses sur 14 jours apporte une meilleure tolérance. L'ajout d'acide folinique n'est pas nécessaire à ces doses ; en cas d'anémie ou de leucopénie : 25 mg/semaine.</p> <p>Isosporose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement : <p>(1600/320) mg (SMX/TMP)/j à (3200/640) mg (SMX/TMP)/j pendant 14 jours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxie secondaire : <p>800 mg SMX + 160 mg TMP/j</p> <p>Cyclospora</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement : <p>(1600/320) mg (SMX/TMP)/j à (3200/640) mg (SMX/TMP)/j pendant 14 jours</p>	<p><i>Principaux effets indésirables :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eruption cutanée prurigineuse, voire décollement : Stevens-Johnson, Lyell ; • Fièvre, nausées, vomissements, épigastralgies, hépatite, colite pseudo-membraneuse, élévation des transaminases ; • Insuffisance rénale, hyperkaliémie ; • Anémie, neutropénie, thrombopénie. <p>Les manifestations d'intolérance mineures ou modérées, généralement transitoires, n'empêchent habituellement pas la poursuite du traitement.</p> <p>Si antécédent d'intolérance sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement d'attaque contre-indiqué ; • Réintroduction en prophylaxie avec prudence. <p><i>Contre-indications :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antécédent de réaction anaphylactique ; • Déficit complet en G6PD • Surveiller : NFS

DCI Conditionnement	Indications et posologies	Précautions d'emploi
Pentamidine Ampoule de 200 ou 300 mg	Pneumocystose Traitement <ul style="list-style-type: none"> • IV : 3 à 4 mg/kg/j en 3-4 heures, sous surveillance médicale pendant 14 à 21 jours ou IM profonde • Aérosols : 300-600 mg/j (uniquement en relais après amélioration, ou si intolérance aux autres traitements) Prophylaxies (secondaire et primaire) si intolérance au cotrimoxazole Aérosol : 300 mg/mois Précautions d'administration N'évitent pas les formes non pulmonaires de l'infection Leishmaniose viscérale ou cutanée Traitement : en une perfusion ou IM profonde 3-4 mg/kg × 1j/3 pendant plusieurs semaines 2 ^{ème} cure éventuelle Leishmaniose Prophylaxie secondaire 3-4 mg/kg × 1/15j (pas de consensus)	• Voies IV et IM : <i>Principaux effets indésirables :</i> Hypotension, choc, torsades de pointe, insuffisance rénale, pancréatite aiguë, diabète, douleurs indurations, abcès au point d'injection IM. • Aérosols : <i>Principaux effets indésirables :</i> Toux, bronchospasme (prévention : bronchodilatateur avant l'aérosol) Contre indications : insuffisance rénale grave, tuberculose. Non recommandé en cas de Kaposi pulmonaire et en cas de grossesse Surveillance : pression artérielle, glycémie, créatinémie, NFS.
Dapsone Comprimés de 25 mg, 50 mg ou 100 mg	Traitement (alternative dans la PCP) per os : 100 mg/j + triméthoprime 20 mg/kg/j seulement pour les formes sévères. Pneumocystose Prophylaxies (secondaire et primaire) : 100 mg/j Si avec pyriméthamine (50 mg/semaine, avec acide folinique : 25 mg/semaine), est aussi une prophylaxie de la toxoplasmose. Si intolérance : cotrimoxazole	<i>Principaux effets indésirables :</i> Anémie hémolytique, méthémoglobinémie, neutropénie ; Intolérance cutanée, fièvre ; Nausées vomissements, anorexie ; Neuropathie périphérique. <i>Contre-indication :</i> déficit en G6PD, anémies sévères.
Antimoniote de méglumine ou stibogluconate de sodium Ampoule injectable (IM uniquement) 1,5 g/5 mL 1 mL : 81 mg d'antimoine Sb ⁵⁺	Leishmaniose viscérale ou éventuellement cutanée : traitement Voie IM, IV ou infiltration : 20 mg Sb ⁵⁺ /kg/j sans dépasser 850 mg de Sb ⁵⁺ durée : 30 jours Pour la forme cutanée, ne pas dépasser 20 mg/kg/j de Sb ⁵⁺	<i>Principaux effets indésirables :</i> fièvre, toux quinteuse, myalgies, vomissements. En fin de cure : atteinte hépato-rénale, myocardite, troubles du rythme, pancréatite, diabète, polynévrite. <i>Contre-indications :</i> tuberculose, insuffisances hépatique, rénale, cardiaque graves. <i>Surveiller :</i> créatinine, protéinurie, ECG. Réduire dose si insuffisance rénale. Arrêt si intolérance.

9.1.2) Infections à Mycobacterium et traitements

9.1.2.1) Mycobacterium tuberculosis

	Indications	1 ^{ère} intention	Alternatives
Traitement	<p>Tuberculose documentée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Méningite lymphocytaire hypoglycorachie sans autre cause ; • Infiltrats pulmonaires évocateurs ; • Fièvre inexpliquée évocatrice <p>En raison du risque de réaction inflammatoire sous traitement antirétroviral hautement actif (syndrome de reconstitution immunitaire), la plupart des équipes préfèrent différer le traitement antirétroviral, le temps (2 mois) de la quadrithérapie antituberculeuse.</p>	<p>Quadrithérapie (2 mois) :</p> <p>Isoniazide + rifampicine* + pyrazinamide ± éthambutol (si suspicion de résistance)</p> <p>Puis bithérapie (7 à 10 mois voire plus) Isoniazide + rifampicine*</p>	<p>En cas de résistance :</p> <p>Fluoroquinolones Cyclosérine Ethionamide, prothionamide Streptomycine Capréomycine Kanamycine PAS (acide paraminosalicylique) Rifabutine Thioacétazone</p>
Prophylaxie primaire	<p>Situations à risque d'exposition : Uniquement si il y a eu un contact direct avec un patient BK+ ou si le test à la tuberculine est positif</p>	<p>Isoniazide seul</p> <p>Rifampicine + pyrazinamide</p>	<p>En cas de traitement concomitant par un inhibiteur de protéase ou par un inhibiteur de reverse transcriptase non nucléosidique, remplacer la rifampicine par la rifabutine.</p>

9.1.2.2) Mycobacterium avium complex

	Indications	1 ^{ère} intention	Alternatives	A l'étude
Traitement	<p>Toute hémoculture ou culture tissulaire <i>Mycobacterium avium complex</i> positive</p> <p>Suspicion clinique</p>	<p>Clarithromycine + éthambutol + rifabutine</p> <p>Clarithromycine Azithromycine</p>	<p>Associations comportant :</p> <p>Ciprofloxacine Azithromycine Clofazimine</p>	<p>Quinolones Amikacine</p>
Prophylaxie primaire	<p>CD4 < 75 - 100/mL</p>		<p>Rifabutine Clarithromycine + Rifabutine</p>	
Interruption de la prophylaxie primaire	<p>Après amélioration sous antirétroviraux si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CD4 > 100/mL de façon durable (6 mois) - et ARN VIH plasmatique < 1000 copies/mL - et traitement depuis plus d'un an. 	<p>Reprise de la prophylaxie si : CD4 < 75 - 100/mL</p>		
Interruption de la prophylaxie secondaire	<p>Peu de données : il a été proposé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CD4 > 100/mL de façon durable (6 mois) - et traitement anti-MAC depuis plus d'un an 			

9.1.2.3) Médicaments anti-mycobactériens

DCI Conditionnement	Indications et posologies	Précautions d'emploi
Isoniazide • Comprimés à 50, 100, 150 et 300 mg • Ampoules injectables il existe des associations ex : INH (Isoniazide) + autre antituberculeux	Traitement : 3-5 mg/kg/j (maximum de 300 mg/j) Prophylaxie primaire : 300 mg/j + pyridoxine 100 mg × 2/j	1 prise/j, Diminuer la dose si insuffisance rénale. Ne pas associer : disulfirame, probénécide, perhexiline, niridazole. <i>Principaux effets indésirables :</i> hépatotoxicité, neuropathie périphérique, convulsions. Supplémentation en vitamine B6 (pyridoxine) : 1 à 2 cp/j. <i>Contre-indication</i> en cas de tuberculose active
Rifampicine • Gélules à 300 mg • Ampoules injectables à 600 mg	Traitement 10 mg/kg/j (maximum : 600 mg/j) Prophylaxie primaire 10 mg/kg/j × 2 mois	1 prise le matin à jeun ou 2 heures après le petit-déjeuner. Dose ≤ 600 mg/j. La diminuer si insuffisance rénale ou hépatique. Inducteur enzymatique. <i>Principaux effets indésirables :</i> • Potentialise l'hépatotoxicité de l'INH. • Colore en rouge urines et lentilles.
Pyrazinamide • Comprimés à 400 et 500 mg	Traitement : de 25 à 30 mg/kg/j × 2 mois Prophylaxie primaire : 20-30 mg/kg/j × 2 mois en association avec la rifampicine	1 prise par jour. <i>Contre-indications :</i> goutte, porphyrie, insuffisances hépatique et rénale. Surveiller les transaminases. <i>Principaux effets Indésirables :</i> hyperuricémie, hépatite, arthralgies, ictère, anorexie, rash.
Ethambutol • Comprimés à 100, 250, 400 et 500 mg il existe des formes associées	Traitement : 15 mg/kg/j en 1 prise Si résistance avérée ou possible • Forme neurologiques (bonne pénétration SNC). 20 mg/kg/j × 2 mois	1 prise par jour. Diminuer la dose si insuffisance rénale - ne jamais utiliser seul. <i>Principaux effets indésirables :</i> névrite optique, anorexie, nausées. Ne pas associer : disulfirame, perhexiline. Examens ophtalmologiques réguliers
Ciprofloxacine • Cp à 250, 500 et 750 mg • Flacon injectable de 200 mg dans 100 mL	Traitement en association : 750 mg × 2/j	<i>Principaux effets indésirables :</i> Anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, météorisme ; rash ; céphalées, sensations ébrieuses, hallucinations, convulsions, douleurs musculaires et articulaires. <i>Précautions d'emploi :</i> -Prudence si antécédents de convulsions
Clofazimine Capsules à 50 et 100 mg	Traitement en association : 100 à 300 mg/j.	<i>Indication :</i> après échec d'un autre traitement et selon les données de l'antibiogramme ; en association. <i>Principaux effets indésirables :</i> Troubles cutanés (coloration brune, prurit, ichtyose, etc.), trouble digestifs, coloration des urines.

DCI Conditionnement	Indications et posologies	Précautions d'emploi
Rifabutine Gélules à 150 mg	Traitement : 450 mg/j Prophylaxie primaire : 300 mg/j)	<i>Contre-indication</i> : Insuffisance rénale <i>Précaution d'emploi</i> : <ul style="list-style-type: none"> • avant d'initier une prophylaxie primaire, éliminer une infection à Mycobacterium avium complex ou une tuberculose (qui nécessiteraient un traitement). • surveiller NFS, plaquettes, fonctions hépatiques. • précaution si insuffisance hépatique sévère. <i>Principaux effets indésirables</i> : <ul style="list-style-type: none"> • peut colorer en rouge peau, urines, selles, larmes (lentilles). • myalgies, arthralgies, rash, • modification du goût • neutropénie, anémie, thrombopénie • troubles hépatiques-interactions médicamenteuses (inducteurs enzymatiques)
Clarithromycine Cp à 250 et à 500 mg	Traitement : 500 mg × 2/j	<i>Principaux effets indésirables</i> : Nausées, diarrhées, ototoxicité, hépatotoxicité. <i>Précautions d'emploi</i> : Ne pas dépasser 1,5 g/j (ou 1 g/j si associée à la rifabutine) Interactions médicamenteuses (inducteurs enzymatiques)
	Prophylaxie primaire : 500 mg × 2/j, seule ou avec rifabutine	
Azithromycine Gélules à 250 mg Cps gastro-résistants à 600 mg	Traitement : 500 mg à 1 g/j 1 h avant ou 2 h après les repas	<i>Principaux effets indésirables</i> : Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales ; élévation des transaminases hépatiques ; réduction légère et transitoire des polynucléaires neutrophiles. <i>Contre-indications</i> : insuffisance hépatique sévère. <i>Précautions d'emploi</i> : prudence en cas d'atteinte hépatique et si la clairance de la créatinine est < 40 mL/min.
	Prophylaxie : 1200 mg par semaine Traitement : 600 mg/j	

9.1.3) Infections virales et traitements

9.1.3.1) Cytomégalovirus

	Indications	1 ^{ère} intention	Alternatives
Traitement	Toute maladie à CMV : - rétinite - atteinte neurologique (encéphalite, polyradiculonévrite, neuropathie périphérique), - atteintes digestive, pulmonaire.	- Ganciclovir IV - Valganciclovir oral - Foscarnet IV	- Ganciclovir + foscarnet IV - Cidofovir - Ganciclovir : implants et injections intravitréennes
Prophylaxie secondaire	Décours de tout traitement d'attaque (non systématique après un 1 ^{er} épisode d'oesophagite ou de colite	- Ganciclovir IV ou Valganciclovir - Foscarnet IV - Cidofovir	- Ganciclovir + foscarnet IV - Cidofovir IV - Ganciclovir (oral, injections intravitréennes, implants oculaires)
Prophylaxie primaire	Non recommandé Surveillance de la sérologie à CMV		Valganciclovir
Interruption des prophylaxies	Après amélioration sous antirétroviraux si : - CD4 > 100/mL de façon durable (6 mois) - et ARN VIH plasmatique < 1000 copies/mL	Reprise de la prophylaxie si : CD4 < 100/mL et antigénémie positive	

9.1.3.2) Virus herpès simplex et varicelle/zona

	Indications	1 ^{ère} intention	Alternatives
Traitement	Herpès ; varicelle Herpès chronique ulcéré	Valaciclovir Aciclovir IV	Foscarnet IV
	Herpès résistant à l'aciclovir	Foscarnet IV	
	Si CD4 < 200/mL	Aciclovir IV	Valaciclovir
	Zona simple, monométamérique	Aciclovir IV,	Foscarnet IV
	Zona extensif ou nécrotique	Aciclovir IV	
Prophylaxie secondaire	Herpès récidivant Non recommandé même si CD4 < 200/mL	Valaciclovir, Aciclovir	

9.1.3.3) Virus de l'hépatite B et de l'hépatite C

	Indications	1 ^{ère} intention	Alternatives
Traitement	Hépatite B chronique	Interféron alpha	Lamivudine Adéfovir Vidarabine IM Peg-interféron
	Hépatite C chronique	Peg-interféron alpha + ribavirine	Interféron alpha + ribavirine
Prophylaxie primaire	Aucune marqueur d'infection par le virus de l'hépatite B	Vaccination anti-VHB	

9.1.3.4) Médicaments anti-cytomégalovirus

DCI Conditionnement	Indications et posologies	Précautions d'emploi
Ganciclovir voie IV Flacon de 500 mg dans 10 mL (à diluer dans 125 mL de glucose 5%)	Attaque (14 à 21 j) Toutes atteintes : 10 mg/kg/j en 2 perfusions d'1 h à 12 h d'intervalle	<i>Adapter la posologie à la créatininémie :</i> - 120-220 mmol/L : diviser chaque dose par 2 ; - 221-400 mmol/L : une seule perfusion/jour et diviser la dose quotidienne par 4 ; - >400mmol/ : une seule perfusion/jour et diviser la dose quotidienne par 8. Prudence en cas d'association avec d'autres médicaments hématotoxiques (ZDV, etc.) Surveiller NFS tous les 7 jours. Si PNN ≤ 500 : remplacer par foscarnet <i>Principaux effets indésirables :</i> Neutropénie, thrombopénie, anémie.
	Entretien : (non systématique pour rière colite ou oesophagite) 5 mg/kg/j en 1 perfusion d'1 h ou 6 mg/kg/j 5 jours/7	
	Entretien des atteintes neurologiques : En cours d'évaluation (10 mg/kg/j en 1 à 2 perfusions d'1 h	
Ganciclovir injections intravitréennes	Traitement d'attaque des rétinites : 400 µg × 2 fois/semaine jusqu'à cicatrisation	Confort acceptable. Risque d'infection oculaire et de décollement de rétine. Ne prévient pas une infection à CMV de l'autre œil ou générale. En cas de rétinite menaçante, on commence le traitement d'attaque par une première injection de 2 mg (2000 µg).
	Traitement d'entretien des rétinites : 400 µg × 1 fois/semaine	

DCI Conditionnement	Indications et posologies	Précautions d'emploi
Foscarnet (phosphono-formate) Flacon de 6 g dans 250 mL	<p>Attaque (14 à 21 j) toutes atteintes : 180 mg/kg/j en 2 perfusions de 90-120 min à 12 h d'intervalle</p> <p>Entretien (non systématique pour une première colite ou oesophagite) 90 à 120 mg/kg/j en 1 perfusion de 90-120 min</p> <p>Entretien des atteintes neurologiques : 180 mg/kg/j en 2 perfusions de 90-120 min</p> <p>Herpès chronique ulcéré ou Herpès résistant à l'aciclovir : 80 mg/kg/j en 2 perfusions d'au moins 1 h, pendant 2 à 3 semaines ou jusqu'à cicatrisation. Si réponse jugée insuffisante, on peut augmenter jusqu'à 120 mg/kg/j, habituellement en 3 perfusion/j.</p> <p>Zona résistant à l'aciclovir : 180 mg/kg/j en 2 perfusions de 90 à 120 min pendant 2 à 3 semaines.</p>	<p><i>Principal effet indésirable</i> : insuffisance rénale</p> <ul style="list-style-type: none"> -chaque perfusion de foscarnet doit être accompagnée d'une perfusion d'1 litre de chlorure de sodium à 0,9% ; -surveiller la créatininémie (tous les 8 jours en attaque et tous les 15 jours en entretien) et la calcémie ; -adapter la posologie à la créatininémie. <p><i>Principaux effets indésirables</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -insuffisance rénale-troubles phospho-calciques -ulcérations génitales-nausées, vomissements.
Cidofovir Flacon de 375 mg dans 5 mL	<p>Rétinite, si les autres traitements sont inappropriés et si la fonction rénale est normale : 5 mg/kg dans 100 mL (salé à 0,9%) en perfusion de 60 min à J1, J7, puis 1/14j.</p>	<p><i>Contre-indications</i> : hypersensibilité au produit (se reporter à la monographie du principe actif)</p> <p><i>Principal effet indésirable</i> : insuffisance rénale → nécessite un hyperhydratation</p>

9.1.3.5) Médicaments anti-virus HSV et VZV

DCI Conditionnement	Indications et posologies	Précautions d'emploi
Aciclovir Cp à 200 mg et 800 mg Suspension buvable à 200 mg/5mL et 800 mg / 10 mL Flacons pour perfusion à 250 mg et 500 mg	Voie orale : Infections à HSV : <ul style="list-style-type: none"> • Prévention : 400 × 2 ou 800 × 1/j • Traitement : 200 mg × 5/j × 5-10 j Voie IV : <ul style="list-style-type: none"> • Herpès formes sévères • Attaque (8-10j) : IV selon la CC* Voie IV : <ul style="list-style-type: none"> • Chez l'immunocompétent : zona grave, varicelle compliquée • Chez l'immunodéprimé : infection à VZV • Méningo-encéphalite à HSV Perfusions IV selon la CC*	-Adapter les posologies à la clairance de la créatinine (CC). -Surveiller les fonctions rénales et hématopoïétique -Chez l'insuffisant rénal : augmenter les apports hydriques -Les perfusions doivent durer une heure minimum. <i>Principaux effets indésirables :</i> Chez l'insuffisant rénal, des troubles neurologiques ont été rapportés, nécessitant l'arrêt du traitement.
Valaciclovir Cp à 500 mg	Herpès génital forme modérée 1 ^{er} épisode : 500 mg × 2/j pendant 10 jours Herpès génital forme modérée Récurrence : 500 mg × 2/j ou 1 g × 1/j pendant 5 jours Herpès génital récidivant (≥ 6/an) prévention chez l'immunocompétent : 500 mg × 1/j ou 250 mg × 2 /j Immunocompétent : Zona simple : prévention des douleurs (plus de 50 ans) Zona ophtalmique : prévention des complications oculaires 1 g × 3 prises/jour pendant 7 jours.	Ester de valine et d'aciclovir, entièrement métabolisé en aciclovir. <i>Principaux effets indésirables :</i> céphalées, nausées, vomissements, diarrhées, constipation.

* CC : Clairance de la créatinine

9.1.4) Infections fongiques et traitements

9.1.4.1) Candida albicans

	Indications	1 ^{ère} intention	Alternatives	A l'étude
Candidose oropharyngée	Traitement des premiers épisodes	Topiques antifongiques : Miconazole comprimés muco-adhésifs Clotrimazole comprimé buccal	Nystatine cp Fluconazole : 50 mg/j <i>per os</i> Amphotéricine B suspension	
	Traitement des rechutes fréquentes ou formes sévères	Fluconazole : 50-100 mg/j		Fluconazole : 200 g/j Itraconazole solution orale : 200-400 mg/j
	Prophylaxie secondaire	Topiques antifongiques Prophylaxie secondaire non recommandée sauf cas particulier		
Candidose oesophagienne	Traitement	Fluconazole : 200 mg/j à J1 puis 100 mg/j	Fluconazole : 400 mg/j (si non-réponse aux doses usuelles) Amphotéricine B voie IV (Voriconazole)	Amphotéricine B liposomale
	Prophylaxie secondaire	Topiques antifongiques Non recommandée sauf cas particulier	Fluconazole : 50 mg/j	Itraconazole solution orale Ampho B voie IV : 1/semaine
	Prophylaxie primaire (si antécédent de candidose orale)	Topiques antifongiques : Non recommandée		
Candidose vaginale	Traitement	Antifongiques locaux : nystatine, éconazole, miconazole, butoconazole,		

9.1.4.2) Cryptococcus neoformans

	Indications	1^{ère} intention	Alternatives
Traitement	Formes graves	Amphotéricine B (± flucytosine) puis fluconazole 400 mg/j	Amphotéricine B Forme liposomale
	Formes sans critère de gravité	Amphotéricine B ou fluconazole 400 mg/j	
Prophylaxie secondaire	Toute cryptococose traitée, interruption si CD4 > 100/mL pendant 6 mois.	Fluconazole 200 mg/j	Amphotéricine B (1 mg/kg/semaine)

9.1.4.3) Autres mycoses profondes

	Indications	1^{ère} intention	Alternatives
Aspergilioses	Traitement	Amphotéricine B IV	Itraconazole
	Prophylaxie secondaire	Itraconazole	
Histoplasmose Pénicilliose	Traitement	Amphotéricine B IV	Itraconazole, amphotéricine B liposomale
Coccidioïdomycose	Prophylaxie secondaire	Itraconazole	Fluconazole

9.1.4.4) Médicaments anti-fongiques

DCI Conditionnement	Indications et posologies	Précautions d'emploi
<p>Fluconazole</p> <p>Gélules à : 50 mg, 100 mg, 200 mg</p> <p>Poudre pour suspension buvable : 50 mg dans 5 mL</p> <p>Soluté injectable, flacons à : 100 mg/50 mL, 200 mg/100 mL</p>	<p>Candidose oropharyngée : 1^{er} épisode</p> <p>Alternative aux topiques 50 mg/j × 7 à 14 jours ou 1 fois 150 mg (traitement minute)</p> <p>Candidose oropharyngée : Rechutes fréquentes ou formes sévères</p> <p>Première intention : 50-100 mg/j × 7 à 14 jours</p> <p>Candidose oesophagienne Première intention : 100-200 mg/j × 14 à 21 jours</p>	<p>Adapter la posologie à la clairance de la créatinine</p> <p>Nombreuses interactions médicamenteuses</p> <p>Principaux effets indésirables : Généralement bien toléré.- nausées, diarrhées, flatulences, douleurs abdominales ; - rash, réactions anaphylactiques ; - cholestase ou cytolyse</p> <p>Si tests hépatiques anormaux : surveiller l'évolution. Si un rash paraît imputable : ne pas réintroduire.</p> <p>Contre-indication : - hypersensibilité aux dérivés azolés ; - grossesse (effet tératogène chez l'humain).</p>
<p>Kétoconazole</p> <p>Comprimés à 200 mg</p> <p>Suspension buvable cuill. à café = 100 gouttes = 100 mg</p> <p><i>(Le kétoconazole ne doit plus être recommandé (nombreuses interactions médicamenteuses et forte hépatotoxicité. Il est donc préférable d'utiliser le fluconazole)</i></p>	<p>Candidose oropharyngée : 1^{er} épisode : traitement alternatif aux topiques : 200 mg/j × 7 à 14 jours</p> <p>Candidose oropharyngée : Rechutes fréquentes ou formes sévères : - Première intention : 200-400 mg/j × 7 à 14 jours - Prophylaxie secondaire : 200 mg/j</p> <p>Candidose oesophagienne : Première intention : 400 mg/j × 14 à 21 jours</p>	<p>En une seule prise, au milieu d'un repas</p> <p>Contre-indications : allergie aux imidazolés, grossesse</p> <p>Principal effet indésirable : hépatotoxicité : Parfois cholestatique, le plus souvent cytolytique, symptomatique ou non, apparaissant après quelques jours à 24 semaines ; le plus souvent régressive à l'arrêt (en moins de 2 mois), mais a pu être mortelle</p> <p>Précautions d'emploi : Rechercher des antécédents et des prises d'autres médicaments hépatotoxiques ; doser les transaminases avant, et surveiller régulièrement transaminases et phosphatases alcalines ; arrêt immédiat en cas de : fièvre, prurit, asthénie importante, douleurs abdominales, nausées, vomissements, ictère, urines foncées, selles décolorées</p> <p>Interactions médicamenteuses très nombreuses</p>

DCI Conditionnement	Indications et posologies	Précautions d'emploi
Itraconazole Solution orale à 10 mg/mL flacon de 150 mL Gélules à 100 mg (faible biodisponibilité)	Candidose oropharyngée ou oesophagienne Traitement : 200 mg (2 mesurette) en 1 ou 2 prises/j pendant 1 semaine En l'absence de réponse après une semaine, poursuivre pendant 1 semaine supplémentaire Candidose oropharyngée ou oesophagienne résistante au fluconazole Traitement : 200 à 400 mg (2 à 4 mesurette) en 1 ou 2 prises/j pendant 2 semaines En l'absence de réponse après 2 semaines, poursuivre pendant 2 semaines supplémentaires	A prendre en dehors des repas. Agiter la solution quelques instants dans la bouche avant de l'avaler. Ne pas rincer après avoir avalé. Principaux effets indésirables : diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, céphalées, vertiges, réactions allergiques, hépatite, hypokaliémie, hypocalcémie, œdèmes périphériques Contre-indications : - hypersensibilité connue au produit et aux autres azolés ; - grossesse, sauf si le pronostic vital est en jeu et si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques potentiels sur le fœtus - association à astémizole, terféndine, ébastine, cisapride, triazolam
Amphotéricine B Poudre pour injection 50 mg/flacon	Candidose Traitement d'attaque Pendant 2 semaines : forme simple : 0,5-1 mg/kg/j Aspergillose : Traitement : forme simple : 0,7-1 mg/kg/j Histoplasmosse Coccidioïdomycose : Traitement : forme simple : 0,5-1 mg/kg/j Pénicilliose Traitement : forme simple : 0,5-1mg/kg/j Leishmaniose : Traitement : 0,7 à 1 mg/kg toutes les 24 ou 48 h. pendant 2 à 8 sem. Leishmaniose : Prophylaxie secondaire : 1 cure de 2 à 4 semaines tous les 3 mois	En milieu hospitalier, + bonne hydratation, ± anti-histaminiques, anti-pyrétiques, hydrocortisone. Adapter la dose à la fonction rénale. Principaux effets indésirables : - Réactions en cours de perfusion ; - Neutropénie, toxicité rénale ; - Thrombophlébite au point d'injection. Les formes liposomale et complexées sont plus efficaces et mieux tolérées, mais d'un coût très élevé. Surveillance hématologique, hépatique et rénale.
Flucytosine Préparation injectable (2,5 g dans 250 mL)		En milieu hospitalier, adapter à la créatinine, contrôler NFS, transaminases, taux sérique. Principaux effets indésirables : Troubles hématologiques et hépatiques.

9.2) Annexe 2 -

Tableaux récapitulatifs des Contre-indications - Précautions d'emploi - Associations

DCI / sigle	Contre-indications	Précautions	Associations
Zidovudine ZDV	- neutropénie et anémie sévères - hyperbilirubinémie du nourrisson, - transaminases élevées	Insuffisances hépatique et rénale sévères : réduire la dose ; atteinte hématologique, déficit en vitamine B12 ; acidose lactique ; personnes âgées.	+ d4T : antagonisme intracellulaire + médicaments néphro- et myélotoxiques : ↗ risque toxicité ZDV + acide valproïque : ↗ [ZDV], ↗ risque toxicité + fluconazole : ↗ [ZDV], ↗ risque toxicité + ibuprofène : ↗ risque toxicité hématologique - ↗ ou ↘ [phénytoïne] : risque toxicité
Didanosine ddI	Pancréatite, acidose lactique, hépatomégalie	Antécédents d'atteintes pancréatiques, (+/- ↗ triglycérides), hépatiques, neuropathiques ; si insuffisance rénale : ↘ dose ddI ;	+ médicaments hépato-, pancréato- et/ou neurotoxiques : ↗ risque toxicité ddI ; si utilisation des comprimés tamponnés : ↘ absorption salicylés, fluoroquinolones, kétoconazole, itraconazole, dapsonne, pyriméthamine, clindamycine, INH, éthambutol, IDV, corticoïdes, cyclines. + TDF : ↗ [ddI], ajustement des doses de ddI ; Prendre toujours la ddI strictement à jeun et TDF avec un repas + AIV : ↘ AUC(ATV) ; si ddI pris en comprimés, prendre toujours la ddI strictement à jeun. + autre IP : ↘ AUC(autre IP), prendre toujours la ddI strictement à jeun. + sulfaméthoxazole/triméthoprime à fortes doses : ↗ [3TC] ;
Lamivudine 3TC	Pancréatite, acidose lactique, hépatomégalie	Insuffisances hépatique et rénale : réduire la dose	+ ZDV : antagonisme intracellulaire ;
Stavudine d4T	Antécédents de pancréatite, de neuropathies périphériques	Insuffisances hépatique et rénale, pancréatique (+/- ↗ triglycérides)	+ médicaments hépato- et/ou neurotoxiques : ↗ risque toxicité d4T
Abacavir ABC	Hypersensibilité connue ou suspectée ; insuffisance hépatique sévère	Insuffisances rénale et hépatique (hépatomégalie, stéatose, acidose lactique)	Pas d'interactions répertoriées
Emtricitabine FTC	Acidose lactique	Insuffisance rénale modérée : espacer les prises	+ 3TC ou ddC : non recommandé

DCI / sigle	Contre-indications	Précautions	Associations
Ténofovir TDF	Insuffisance rénale sévère	Insuffisance rénale modérée	Médicaments néphrotoxiques + ddl : ↗ [ddl] ↗ risque pancréatique, ajustement des doses de ddl + ATV : ↘ [ATV] : précaution
Névirapine NVP	Insuffisance hépatique sévère ; antécédents d'intolérance à la NVP	Insuffisances hépatique : (surveillance des transaminases) et rénale ; éruptions cutanées associées à des signes généraux	+ IDV : ↘ [IDV] 28%, ↗ [NVP] : ↗ dose IDV (1000 mg × 3/j) + SQV : ↘ [SQV] 25%, pas de changement de dose SQV + LPV : ↘ [LPV] 55%, ↗ dose LPV (4 capsules × 2/j), + NFV : ↗ [NFV] 10% : pas de changement de dose NFV + ATV : ↘ [ATV] en cours d'évaluation + rifampicine : ↘ [NVP] 37% : précautions ; + rifabutine : ↘ [NVP] 16%, pas de changement de dose + clarithromycine : ↗ [NVP] 26%, ↘ [clarithromycine] 30% : pas de changement de dose + kétoconazole : ↗ [NVP] 15-30%, ↘ [kétoconazole] 63% : ne pas associer + carbamazépine , + phénytoïne : éviter ou surveillance de [NVP] et [Aep*] + contraceptifs , + lévonorgestrel , + médroxyprogesterone , + noréthistérone : ↗ métabolisme, ↘ effet contraceptif ou hormonal recherché ; adopter un moyen contraceptif mécanique. + méthadone : ↘ effet, risque syndrome de sevrage, ↗ dose méthadone + ergot de seigle (dérivés) : ↘ prévisible de la concentration de ces médicaments, précautions + warfarine (et tous les AVK par analogie) : ↘ [warfarine] + sildénafil : ↘ [sildénafil] : surveillance INR + hypolipémiants (statine, sauf pravastatine) : prudence en cas d'association + antiarythmiques : hydroquinidine, flécaïnide, amiodarone, inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil, bépridil), surveiller la tolérance et l'efficacité

DCI / sigle	Contre-indications	Précautions	Associations
Efavirenz EFV	Insuffisance hépatique sévère	Insuffisance hépatique ; insuffisance rénale sévère ; antécédents psychiatriques, d'abus de drogues ; éruptions cutanées associées à des signes généraux	<p>Associations</p> <ul style="list-style-type: none"> + IDV : ↘ [IDV] 31% ; ↗ dose IDV (1000 mg × 3/j) + SQV : ↘ [SQV] 62%, ↘ [EFV] 12% : ne pas associer ou utiliser RTV comme booster de SQV + LPV : ↘ [LPV] 40%, ↗ dose LPV (4 capsules × 2/j), + NFV : ↗ [NFV] 20% : pas de changement de dose NFV + ATV : ↘ [ATV] : ↗ dose ATV à 400 mg + RTV 100 mg + rifampicine : ↘ [EFV] 25-33% : ↗ dose EFV 800 mg/j ; + rifabutine : ↘ [rifabutine] 35%, ↗ dose rifabutine 450-600 mg/j + clarithromycine : ↘ [clarithromycine] 39% : ne pas associer + kétoconazole : pas de données + carbamazépine ou phénytoïne : éviter ou surveillance de [NEFV] et [Aep*] + contraceptifs : ↗ [estradiol] ; éviter association + méthadone : ↘ effet, risque syndrome de sevrage, ↗ dose méthadone + hypolipémiants (statine, sauf pravastatine), prudence en cas d'association + antiarythmiques (hydroquinidine, flécaïnide, amiodarone, inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil, bépridil)), surveiller la tolérance et l'efficacité + dérivés de l'ergot de seigle (notamment méthylergométrine, ergotamine...) : ↗ [dérivé de l'ergot] : contre-indication + sildénafil : ↗ [sildénafil] : ne pas dépasser 25 mg + warfarine (et tous les AVK par analogie) : ↗ [warfarine], surveillance INR

DCI / sigle	Contre-indications	Précautions	Associations
Saquinavir SQV	Insuffisance hépatique sévère et certaines interactions médicamenteuses	Insuffisances hépatique et rénale, diabète, hémophilie	<p>Associations</p> <ul style="list-style-type: none"> + RTV : \uparrow AUC (SQV) ($\times 20$) ; \downarrow dose SQV (400 à 1000 mg $\times 2$) + IDV : \uparrow AUC (SQV) ($\times 5$ à 8) + NFV : \uparrow AUC (NFV) 18% ; \uparrow AUC (SQV) ($\times 3$ à 5) ; ajuster dose SQV (1000 mg $\times 2$) + LPV : \uparrow AUC (SQV) : \downarrow dose SQV (800 mg $\times 2$) + APV : \downarrow AUC (SQV) 19% ; \downarrow AUC (APV) 32% (non recommandé) + ATV : \uparrow AUC (SQV) 300-400% ; doses en évaluation : SQV : 1200 mg $\times 1$; ATV 300 mg $\times 1$; RTV : 100 mg $\times 1$ + EFV : [EFV] \downarrow 12% ; \downarrow [SQV] 62% ; ne pas associer ou RTV en booster + NVP : \downarrow [SQV] 25% ; ne pas changer la dose sans faire un dosage SQV + rifampicine : \downarrow [SQV] 84% : associer SQV + RTV ; rifampicine : 600 mg/j ou 2 à 3 fois /semaine. + rifabutine : \downarrow [SQV] 40% , associer SQV + RTV et dose rifabutine 150 mg $\times 2$ ou 3/semaine + clarithromycine : \uparrow [clarithromycine] 45% ; \uparrow [SQV] 177% : surveillance + kétoconazole : \uparrow [SQV] $\times 3$: surveillance + carbamazépine, + phénytoïne : peuvent \downarrow [SQV] ; surveillance de [SQV] et [Aep*] + contraceptifs + RTV : \downarrow [estradiol] : éviter association + méthadone + RTV : \downarrow effet, risque syndrome de sevrage, \uparrow dose méthadone + buprénorphine : pas de données – adapter selon la clinique + hypolipémiants (statines sauf pravastatine) : ne pas associer, fibrates + statine : contre-indication + dérivés de l'ergot de seigle (notamment méthylergométrine, ergotamine...) : contre-indication + préparations avec millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) : contre-indication + antiarythmiques (hydroquinidine, quinidine, flécaïnide, amiodarone, inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil, bépridil)) : possible \uparrow des concentrations surtout si associé au RTV (peser la balance bénéfice/risque) + sildénafil : déconseillé, ne pas dépasser 25 mg de sildénafil par 48h, surtout si associé au RTV + warfarine (et tous les AVK par analogie) : \uparrow [AVK] possible, surveillance INR

DCI / sigle	Contre-indications	Précautions	Associations
Indinavir IDV	Cf associations médicamenteuses	Insuffisance hépatique ; diabète, hémophilie, hydratation suffisante ;	<ul style="list-style-type: none"> + RTV : \nearrow AUC(IDV) ($\times 5$) \searrow dose IDV (400-600 mg $\times 2$) + SQV : \nearrow AUC(SQV) ($\times 5$ à 8) – non recommandé + NFV : \nearrow AUC(IDV) 51% ; \nearrow AUC(NFV) 84% ; ajuster à NFV (1250 mg $\times 2$) + IDV (1200 mg $\times 2$) + APV : \searrow AUC(IDV) 38% ; \nearrow AUC(APV) 33% + LPV/r : doses proposées : IDV (400 à 600 mg $\times 2$) ; et LPV/r : 3 capsules $\times 2/j$ + ATV : hyperbilirubinémie indirecte pour les 2 IP – non recommandé + EFV : \searrow AUC(IDV) 31% ; ajuster IDV (1000 mg $\times 3$) ou IDV (400 à 600 mg $\times 2$) ; associé à RTV (100 mg $\times 2$) en booster + NVP : \searrow AUC(IDV) 28% ; ajuster IDV (1000 mg $\times 3$) ou IDV (400 à 600 mg $\times 2$) ; associé à RTV (100 mg $\times 2$) en booster + rifampicine : \searrow [IDV] 92% - contre-indiqué sans boost de RTV + rifabutine : \searrow AUC(IDV) 34% ; \nearrow AUC(Rifabutine) 173% ; adapter rifabutine en \searrow dose de 75% et dose IDV de 1g $\times 3$ + clarithromycine : \nearrow AUC(IDV) 29% ; \nearrow AUC(Clarithromycine) 53% ; pas d'ajustement + kétoconazole : \nearrow AUC(IDV) 62% ; \nearrow AUC(kétoconazole) 68% ; adapter IDV à 600 mg $\times 3$ ou IDV boosté avec RTV + carbamazépine : déconseillé avec IDV + phénytoïne : déconseillé avec IDV + phénobarbital : déconseillé avec IDV + contraceptifs oraux (Ethinylestradiol EE) : \nearrow EE – surveiller la tolérance + méthadone : concentration stable, pas d'adaptation + buprénorphine : pas de données + dérivés de l'ergot de seigle (notamment méthylergométrine, ergotamine...) : contre-indication + antiarythmiques (hydroquinidine, quinidine, flécaïnide, amiodarone, inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil, bépridil)) : possible \nearrow des concentrations surtout si associé au RTV (peser la balance bénéfice/risque) + hypolipémifiants (statines sauf pravastatine) : ne pas associer. Statines + fibrates : contre-indiqué + préparations avec millepertuis (Hypericum perforatum) : contre-indication + warfarine (et tous les AVK par analogie) : \nearrow [AVK] possible, surveillance INR + sildénafil : déconseillé, ne pas dépasser 25 mg de sildénafil par 48h

DCI / sigle	Contre-indications	Précautions	Associations
Ritonavir RTV	Insuffisance hépatique sévère Cf associations médicamenteuses	Insuffisance hépatique ; diabète, hémophilie,	<ul style="list-style-type: none"> + SQV : \uparrow AUC(SQV) ($\times 20$) – \uparrow SQV (400 à 1000 mg $\times 2$) + IDV : \uparrow AUC(IDV) ($\times 5$) ; \downarrow dose IDV (400 à 600 mg $\times 2$) + NFV : \uparrow AUC(NFV) 30% avec dose RTV (100 mg $\times 2$) ; \uparrow AUC(NFV) 90% avec dose RTV (200 mg $\times 2$) \uparrow AUC(métabolite M8-NFV) 90% avec dose RTV (100 ou 200 mg $\times 2$) ; ajuster NFV : 1250 mg $\times 2$ / RTV 100 mg $\times 2$ + APV : \uparrow [APV] \uparrow doses APV + IPV : le RTV est déjà associé dans la capsule (133 mg LPV / 33 mg RTV) ; si ajout d'une dose supplémentaire de RTV (100 mg $\times 2$) AUC(LPVP) 33% : à utiliser si association avec un inducteur + ATV : \uparrow AUC(ATV) ($\times 2,5$ à 3) : doses ATV : 300 mg + RTV : 100 mg + EFV : \uparrow AUC(RTV) 18% ; \uparrow AUC(EFV) 21% – pas d'ajustement + NVP : \downarrow AUC(RTV) 11% ; AUC(NVP) inchangée – pas d'ajustement + rifampicine : \downarrow [RTV] 35% - contre-indiqué + rifabutine : \uparrow AUC(rifabutine) 350% – \downarrow dose (rifabutine) : 150 mg 2 \times / semaine + clarithromycine : \uparrow AUC(RTV) 12% ; \uparrow AUC(clarithromycine) 77% ; ajuster la dose de clarithromycine (\leq ig) + kétoconazole : \uparrow AUC(kétoconazole) ($\times 3,4$) ; \downarrow dose de 50 à 75% + neuroleptiques (penflundol, clozapine) : contre-indiqué + triazolam : contre-indiqué + antiépileptique : (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) : \uparrow concentration des Aep – ajuster les doses avec précaution + contraceptifs oraux (Ethinylestradiol EE) : \downarrow EE 41% ; ajouter un autre moyen contraceptif + méthadone : \downarrow concentration de 36%, adapter la méthadone + buprénorphine : pas de données – adapter selon la clinique + antiarythmiques (hydroquinidine, quinidine, flécaïnide, amiodarone, inhibiteurs calciques) : possible \uparrow des concentrations d'antiarythmiques (attention car le RTV est souvent utilisé en booster des autres IP + sildénafil : déconseillé, ne pas dépasser 25 mg de sildénafil par 48h + hypolipémiants (statines sauf pravastatine) : ne pas associer. Statines + fibrates : contre-indiquées + préparations avec millepertuis (Hypericum perforatum) : contre-indication + dérivés de l'ergot de seigle (notamment méthylergométrine, ergotamine...) : contre-indication + warfarine (et tous les AVK par analogie) : \uparrow [AVK] possible, surveillance INR

DCI / sigle	Contre-indications	Précautions	Associations
<p>Nelfinavir NFV</p>	<p>Cf associations médicamenteuses</p>	<p>Insuffisances hépatique, rénale ; diabète, hémophilie,</p>	<ul style="list-style-type: none"> + SQV : \nearrow AUC(NFV) 18% ; \nearrow AUC(SQV) ($\times 3$ à 5) ajuster doses SQV(1000 mg $\times 2$) + RTV : \nearrow AUC(NFV) 30% avec dose RTV (100 mg $\times 2$) \nearrow AUC(NFV) 90% avec dose RTV (200 mg $\times 2$) \nearrow AUC(métabolite M8-NFV) 90% si dose RTV (100 ou 200 mg $\times 2$); ajuster NFV : 1250 mg $\times 2$/NFV 100 mg $\times 2$ + IDV : \nearrow AUC(NFV) 84% ; \nearrow AUC(IDV) (51%) ajuster à dose NVP (1250mg $\times 2$) + IDV (1200 mg $\times 2$) + APV : \nearrow AUC(NFV) 15% ; \nearrow CminAPV 189% \nearrow AUC (APV)9% – pas d’ajustement + LPV/r : pas de recommandation + ATV : non documenté + NVP : \nearrow (NFV) 10% ; pas d’ajustement + EFV : \nearrow (NFV) 20% ; pas d’ajustement + rifampicine : \searrow [NFV] 82% - contre-indiqué + rifabutine : \searrow AUC(NFV) 32% ; \nearrow AUC(rifabutine) 207% , \searrow la dose de rifabutine de 50 à 75% + clarithromycine : pas de données disponibles + kétoconazole : \nearrow AUC(NFV) 35% – pas d’ajustement + carbamazépine : \searrow [NFV] et [M8-NFV] 30% - envisager une alternative + phénytoïne : \searrow [NFV] et \searrow AUC(phénytoïne) – adapter NFV et phénytoïne + contraceptifs oraux (Ethinylestradiol EE) : \searrow 47% EE – ajouter un autre moyen contraceptif + méthadone : \searrow [méthadone] 29-47% - à adapter + buprénorphine : pas de données, adapter selon la clinique + hypolipidémiant (statines sauf pravastatine) : ne pas associer, fibrates + statine : contre-indication + dérivés de l’ergot de seigle (notamment méthylergométrine, ergotamine...) : contre-indication + préparations avec millepertuis (Hypericum perforatum) : contre-indication + antiarythmiques (hydroquinidine, quinidine, flécaïdine, amiodarone, inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil, bépridil)) : possible \nearrow des concentrations surtout si associé au RTV (peser la balance bénéfice/risque) + sildénafil : déconseillé, ne pas dépasser 25 mg de sildénafil par 48h, surtout si associé au RTV + warfarine (et tous les AVK par analogie) : \nearrow [AVK] possible, surveillance INR

DCI / sigle	Contre-indications	Précautions	Associations
Lopinavir/rtv LPV/r	Insuffisance hépatique sévère Cf associations médicamenteuses	Insuffisances hépatique, rénale ; diabète, hémophilie	<ul style="list-style-type: none"> + SQV : \nearrow AUC(SQV) – \searrow SQV (800 mg \times 2) + RTV : le RTV est déjà associé dans la capsule (133 mg LPV / 33 mg RTV) ; si ajout d'une dose supplémentaire de RTV (100 mg \times 2) \nearrow AUC(LPVR) 33% à utiliser si association avec un inducteur + IDV : doses proposées IDV(400 à 600 mg \times 2) + LPV/r : 3 capsules \times 2 + NFV : pas de recommandations + APV : \searrow [APV] 49-83% - ajuster doses : APV (600 mg \times 2) + LPV/r (400 /100 mg \times 2) + RTV(100 mg \times 2) + ATV : non documenté – non recommandé + rifampicine : pas de données - contre-indication + rifabutine : \nearrow AUC(rifabutine) (\times 5,7) – adapter la dose de rifabutine en \searrow de 50% + clarithromycine : pas de données - ne pas dépasser 1g de clarithromycine et \searrow encore si insuffisance hépatique ou rénale + kétoconazole : \nearrow AUC(kétoconazole) (\times 3,4) ; \searrow dose de kétoconazole de 50 à 75% + neuroleptiques : (penflundol, clozapine) : contre-indiqué + triazolam : contre-indiqué + antiépileptique : (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) : \nearrow concentration des Aep – ajuster les doses + contraceptifs oraux (Ethinylestradiol EE) : \searrow EE – ajouter un autre moyen contraceptif + méthadone : \searrow concentration, adapter la méthadone + buprénorphine : pas de données – adapter selon la clinique + antiarythmiques (hydroquinidine, quinidine, flécaïnide, amiodarone, inhibiteurs calciques) : possible \nearrow des concentrations d'antiarythmiques (attention car le RTV est souvent utilisé en booster des autres IP + sildénafil : déconseillé, ne pas dépasser 25 mg de sildénafil par 48h + hypolipémifiants (statines sauf pravastatine) : ne pas associer. Statines + fibrates : contre-indiquées + préparations avec millepertuis (Hypericum perforatum) : contre-indication + dérivés de l'ergot de seigle (notamment méthylergométrine, ergotamine...) : contre-indication + warfarine (et tous les AVK par analogie) : \nearrow [AVK] possible, surveillance INR

DCI / sigle	Contre-indications	Précautions	Associations
Amprénavir APV	Insuffisance hépatique sévère Cf associations médicamenteuses	Insuffisances hépatique, rénale ; diabète, hémophilie	<p>Associations</p> <ul style="list-style-type: none"> + SQV : \searrow AUC(SQV) 19% - \searrow AUC(APV) 32% non recommandé + RTV : \nearrow [APV] ; doses APV + IDV : \searrow AUC(IDV) 38% - \nearrow AUC(APV) 33% + NFV : \nearrow AUC(NFV) 84% - \nearrow Cmin(APV) 189% \nearrow AUC9% - pas d'ajustement + LPV/r : \searrow [APV] 49-83% ; ajuster doses APV (600 mg \times 2) + LPV/r (400/100 mg \times 2) + RTV (100 mg \times 2) + ATV : non documenté <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> + rifampicine : \searrow [APV] 82% - contre-indiqué + rifabutine : \searrow AUC(APV) 15% ; \nearrow AUC(Rifabutine) (204%), \searrow dose de rifabutine de 75% + clarithromycine : \nearrow AUC(APV) 18% - pas d'ajustement + kétoconazole : \nearrow AUC(APV) 32% - \nearrow AUC(kétoconazole) 44% - pas d'ajustement + antiépileptiques : (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) : \nearrow concentration des Aep - ajuster les doses + contraceptifs oraux (Ethinylestradiol EE) : EE 9% + méthadone : \searrow concentration (12-37%), adapter la méthadone + buprénorphine : pas de données - adapter selon la clinique + hypolipémiants (statines sauf pravastatine) : ne pas associer, fibrates + statine : contre-indication + dérivés de l'ergot de seigle (notamment méthylergométrine, ergotamine...) : contre-indication + préparations avec millepertuis (Hypericum perforatum) : contre-indication + antiarythmiques (hydroquinidine, quinidine, flécaïnide, amiodarone, inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil, bépridil)) : possible \nearrow des concentrations surtout si associé au RTV (peser la balance bénéfice/risque) + sildénafil : déconseillé, ne pas dépasser 25 mg de sildénafil par 48h, surtout si associé au RTV + warfarine (et tous les AVK par analogie) : \nearrow [AVK] possible, surveillance INR

DCI / sigle	Contre-indications	Précautions	Associations
Atazanavir ATV	Insuffisance hépatique sévère et certaines interactions médicamenteuses	Insuffisance hépatique, diabète, hémophilie	<ul style="list-style-type: none"> + ddI comprimés : \nearrow AUC (ATV) 87% : à ne pas prendre simultanément + SQV : \nearrow AUC(SQV) 300-400% – en évaluation SQV(1200 mg \times 1)+ATV (300 mg \times 1) + RTV 100 mg \times 1 + RTV : \nearrow AUC(ATV) (2,5 à 3 ; doses ATV(300 mg) + RTV(100 mg) + IDV : association des 2 toxicités ATV + IDV sur la bilirubine non conjuguée (forte augmentation) non recommandé + TDF : \nearrow [ATV] : précaution + NVP : \nearrow [ATV] : en cours d'évaluation + EFV : \nearrow [ATV] : \nearrow dose ATV à 400 mg + RTV 100 mg + NFV : non documenté – non recommandé + APV : non documenté – non recommandé + rifampicine : pas de données - contre-indication + rifabutine : \nearrow AUC(rifabutine) (\times 2) – adapter la dose de rifabutine en \nearrow de 50% à 75% + clarithromycine : \nearrow AUC(ATV) 30%, \nearrow AUC(clarithromycine) \times 1,9 donc \nearrow la clarithromycine de 50% + kétoconazole : \nearrow AUC(kétoconazole) 11% ; pas d'ajustement + antiépileptique : (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) : absence de données + contraceptifs oraux : manque de données – s'assurer d'un moyen contraceptif mécanique fiable + méthadone : pas de données, adapter la dose + buprénorphine : pas de données – adapter selon la clinique + hypolipidémisants (statines sauf pravastatine) : ne pas associer, fibrates + statine : contre-indication + dérivés de l'ergot de seigle (notamment méthylergométrine, ergotamine...) : contre-indication + préparations avec millepertuis (Hypericum perforatum) : contre-indication + antiarythmiques (hydroquinidine, quinidine, flécaïnide, amiodarone, inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil, bépridil)) : possible \nearrow des concentrations surtout si associé au RTV (peser la balance bénéfice/risque) + sildénafil : déconseillé, ne pas dépasser 25 mg de sildénafil par 48h, surtout si associé au RTV + warfarine (et tous les AVK par analogie) : \nearrow [AVK] possible, surveillance INR

*Aep : anti-épileptique

9.3) Annexe 3 - Effets secondaires et tolérance des traitements antirétroviraux

	Abacavir	Didanosine	Emtricitabine	Lamivudine	Stavudine	Zidovudine	Ténofovir
Troubles digestifs	Nausées, vomissements, dyspepsies.	Nausées, douleurs abdominales, diarrhées, anorexie	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées	Nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, constipation	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, constipation, anorexie, flatulence, dysgueusie	Nausées, vomissements, diarrhées
Troubles allergiques	✱ Réactions d'hypersensibilité (3-4%) ; ARRET, réintroduire sous surveillance		Eruptions, prurit, (hyperpigmentation)	Rash (rare)	Eruptions, prurit (rare)	Eruptions cutanées	
Troubles neurologiques	Céphalées, fatigue.	Neuropathies périphériques (9%) fièvre, céphalées, convulsions, confusion, asthénie, anxiété, irritabilité	Malaise, fatigue, céphalées, insomnie,	Malaise, fatigue, céphalées, fièvre, alopecie, insomnie, douleurs ostéoarticulaires	Neuropathies périphériques (15-21%) ; céphalées, asthénie, insomnie, vertiges, anxiété	Myosites, myalgies, céphalées, convulsions, fièvre, paresthésies, insomnie, asthénie	
Troubles hématologiques			Anémie, neutropénie,	↑ si associé avec l'ZDV (anémie, neutropénie)	Anémie, neutropénie, thrombopénie, (rare)	Anémie, neutropénie, aplasie thrombopénie,	
Toxicité hépatique &/ou pancréatique	Stéatose, hépatomégalie, pancréatite	Pancréatites, ↑ amylase et lipase, ↑ transaminases ; stéatose hépatique	↑ transaminases, ↑ si hépatite B ou Chyperbilirubinémie, ↑ amylase	Hépatites cytolytiques, ↑ si hépatite B ou C ; hépatite B ou C ; hépatomégalie,	Stéatose, hépatomégalie, pancréatite ; ↑ transaminases ; ↑ amylase et lipase,		

✱ Signes de l'hypersensibilité sous abacavir : dans les 6 premières semaines généralement : fièvre avec ou sans éruptions cutanées, malaise, troubles digestifs, respiratoires (toux, pharyngites, bronchite) , musculaires, articulaires, céphalées, hypotension ...

	Abacavir	Didanosine	Emtricitabine	stéarose acidose lactique	Stavudine	Zidovudine	Ténofovir
Toxicité cellulaire mitochondriale	acidose lactique	acidose lactique	Acidose lactique, ↑ créatine kinase		Acidose lactique ; douleurs musculaires, des articulations ; cardiomyopathies		
Autres		Hyperuricémie	Dyschromie cutanée (hyperpigmentation)	Pneumonie, dyspnée	Coloration des téguments & ongles	Hypophosphatémie	

Effets secondaires et tolérance des antirétroviraux INNTI

	Efavirenz	Névirapine
Troubles digestifs		Nausées
Troubles allergiques	Eruptions cutanées ; cas de Stevens Johnson	Eruptions cutanées (rougeurs, prurit, rash, cas de Stevens Johnson, et Lyell ; fièvre, ulcérations des muqueuses
Troubles neuro-psychiques	Sensations vertigineuses, insomnie, sommolence, troubles de la concentration, perturbations des rêves, réactions psychotiques, surtout si antécédents psychiatriques ou toxicomanie, dépression sévère aiguë si antécédents dépressifs	Maux de tête, somnolence, fatigue
Troubles hématologiques		Hépatites cytolitiques graves, voire fulminantes, ↑ transaminases
Toxicité hépatique et/ou pancréatique	↑ transaminases	
Autres	Dyslipidémies	

Effets secondaires des antirétroviraux inhibiteurs de la protéase

Les IP ont un profil de tolérance homogène ; c'est pourquoi, les effets secondaires sont traités en même temps ; les particularités sont ensuite indiquées.

Les troubles gastro-intestinaux sont très fréquents, notamment les nausées, les vomissements en début de traitement (RTV > LPV > IDV = SQV > NFV) ; les diarrhées sont plus fréquentes avec NFV et RTV ; les dyspepsies, les flatulences, douleurs, gênes abdominales se produisent particulièrement les premières semaines. Une altération du goût est constatée plus souvent avec le RTV, l'IDV et l'ATV ; sont notées également, des sécheresses et des ulcérations buccales (IDV, RTV, ATV).

Les troubles généraux et neuropsychiques :

Céphalées, fatigue, asthénie, vertiges, somnolence (RTV), étourdissements, fièvre et sueurs, troubles du sommeil ;

Dysesthésies et paresthésies des membres inférieurs et péribuccales (RTV, ATV et APV >) ; les troubles de la libido sont rapportés sous IP.

Hypersensibilité : manifestations cutanées, rash maculo-papulaires prurits (APV, LPV, ATV), quelques cas de Stevens Johnson.

Hémolyse chez les sujets hémophiles avec augmentation des saignements et des besoins en facteurs antihémophiliques.

Troubles des paramètres biologiques :

- Transaminases hépatiques : augmentation (RTV = IDV > SQV > NFV)
- Bilirubine : IDV et ATV
- CPK augmentées : RTV > (myalgies)

- Neutropénie : IDV = RTV > NFV
- Anémie : surtout due au RTV
- Troubles lipido-glucidiques : cf ci-dessous

Les troubles métaboliques glucidiques et digestifs (après plusieurs mois de traitement habituellement) :

Anomalies cliniques : lipodystrophies avec augmentation ou diminution du poids

- lipoatrophies : redistribution des graisses avec fonte adipeuse externe et / ou viscérale (amaigrissement des bras, des jambes, des fesses, perte des boules de Bichat, creusement du visage)
- lipohypertrophies : accumulation des graisses sur le tronc (ventre et poitrine, gynécomastie) et plus rarement sur le cou (bosse de bison), lipomatoses.

Anomalies biologiques :

- diabète sucré avec intolérance au glucose et/ou résistance à l'insuline ; aggravation ou révélation d'un diabète préexistant ; hyperglycémie et hyperinsulinémie
- hyperlipidémie avec augmentation des triglycérides et du LDL-cholestérol ; pancréatites ; risques d'atteintes artérielles, dont coronariennes, cas d'athérosclérose et infarctus du myocarde
- goutte
- troubles des phanères et sécheresse de la peau, fragilité capillaire

L'**indinavir** expose plus particulièrement à des atteintes rénale par lithiase due à la formation de cristaux d'indinavir, avec coliques néphrétiques, hématurie et dysuries ; des anémies hémolytiques aiguës avec augmentation de la bilirubine sont aussi plus fréquentes ; enfin les atteintes cutanées (peau et phanères), concentrations dépendantes surviennent (sécheresse de la peau, cheveux cassants, ongles incarnés).

Le **saquinavir** donnerait davantage de diarrhées et de selles molles que les autres IP.

Le **ritonavir** est l'IP qui est le plus mal toléré à dose thérapeutique (et non en tant que «booster »), sur le plan digestif : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, éructations, dyspepsies, sécheresse buccale, ulcérations de la bouche etc ; de plus, les troubles du système nerveux central sont aussi fréquents avec des paresthésies buccales, des neuropathies périphériques, des vertiges, des paresthésies des membres, une somnolence, une vasodilatation et une hypotension orthostatique.

Le **nelfinavir** est connu pour donner davantage de diarrhées et de selles molles, avec des flatulences, surtout en début de traitement.

L'**amprénavir** expose aux paresthésies péri-buccales, aux céphalées, ainsi qu'à des éruptions cutanées plus fréquentes (rash, prurit)

Le **lopinavir** associé au ritonavir donne des troubles digestifs fréquents (selles molles, diarrhées).

L'**atazanavir** a la particularité d'être à l'origine d'un ictère scléral fréquent ((bilirubinémie), faisant suite aux troubles hépatobiliaires manifestés par une jaunisse, parfois une hépatite. Au contraire des autres IP, la tolérance lipidique semble meilleure.

Mise en garde, précautions, contre- indications

Lors des traitements par les INTI, les INNTI et/ou les IP, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, les antécédents de neuropathies, les antécédents cardio-vasculaires, les antécédents de pancréatites, de troubles hématologiques, les antécédents psychiatriques, les antécédents allergiques, doivent être passés en revue avant de prescrire.

En cas de grossesse et d'allaitement, une surveillance particulière sera exercée ; les rapports sexuels doivent rester protégés malgré le traitement, même si la charge virale est indétectable.

9.4) Annexe 4 - Liste des références écrites ou télématiques pour une documentation de l'équipe officinale

http://www.who.int/nut/documents/hivaids_nut_require.pdf

http://www.basics.org/pdf/NutritionEssentials_English.pdf

<http://ftp.fao.org/es/esn/nutrition/Vitrni/Vitrni.html>

10) BIBLIOGRAPHIE

Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings ; guidelines for a public health approach. WHO, December 2003

WHO Model Formulary, WHO 2004. url : <http://mednet3.who.int/eml/>

Use of antiretroviral drugs in the management of HIV-infected persons ; Africa. Updated recommendations-october 2000. (ANRS, IMEA, IRD, Société africaine contre le Sida, UNAIDS, PNLS-Sénégal, PNLS-Côte-d'Ivoire, International AIDS Society)

Médicaments essentiels - Guide Pratique d'utilisation. Médecin Sans Frontières. 3^e édition révisée 2002.

Recommandations pour la mise en œuvre de programmes d'éducation thérapeutique pour les patients atteints d'infection par le VIH dans les pays à ressources limitées. Fondation GlaxoSmithKline. Format Santé 2003.

Lutter contre le SIDA, le jumelage : une démarche de solidarité interassociative. AIDES + Réseau Afrique. 2004.

A Joint UNICEF – UNAIDS – WHO – MSF Project. Sources and prices of selected medicines and diagnostics for people living with HIV/AIDS. June 2003.
url : http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/Sources&PricesE.pdf.

Développement et santé. Spécial SIDA. Réseau Esther 2003, n°168.

Bases de données sur les interactions médicamenteuses des ARV : www.hiv-druginteractions.org

Formation continue : www.CMEonHIV.com

Site de l'UNAIDS : <http://www.unaids.org/>

Rapport Delfraissy ? Mémento thérapeutique 2003 ? Fiches CESPARM ? (à préciser ?)



