



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 6 juillet 2012

par

Mlle LAURENT Claire

Née le 14 juin 1987

à Châlons-en-Champagne

**DETERMINATION DU NOMBRE ET DE LA NATURE DES INTERACTIONS
MEDICAMENTEUSES CHEZ LES PATIENTS AMBULATOIRES TRAITES PAR
ANTIRETROVIRAUX, PHARMACIE DE L'HOPITAL DE LA CROIX ROUSSE**

JURY

Mme BOULIEU Roselyne, Professeur, Praticien hospitalier

Mme MAGDINIER Céline, Docteur en Pharmacie

M. CATALA Olivier, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université M. François-Noël GILLY

Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID

Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET

Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE

UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : M. François-Noël GILLY

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS

Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON

Département de formation et centre de recherche
en Biologie Humaine Directeur : M. Pierre FARGE

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI

UFR de Sciences et Techniques des Activités

Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Claude COLLIGNON

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER

I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON

Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directrice : Mme Véronique MAUME-
DESCHAMPS

I.U.F.M. Directeur : M. Régis BERNARD

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA

Directeurs Adjoints : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS

Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. SILVEIRA

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET
PHARMACIE GALENIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE

Monsieur Jean-François SABOT (Pr)

Monsieur Alain BANNIER (MCU)

Monsieur Philippe BERNARD (MCU)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

Monsieur Raphaël TERREUX (MCU – HDR)

Monsieur Pierre TOULHOAT (PAST)

PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)

Madame Françoise FALSON (Pr)

Monsieur Hatem FESSI (Pr)

Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)

Madame Valérie BERTHOLLE (MCU)

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU)

Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)

Madame Karine PORET-PADOIS (MCU)

Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

BIOPHYSIQUE

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)

Monsieur Henri DECHAUD ((MCU - PH - HDR)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU – PH)

Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

DROIT DE LA SANTE

Monsieur François LOCHER (PU – PH)

Madame Valérie SIRANYAN (MCU)

ECONOMIE DE LA SANTE

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
INFORMATION ET DOCUMENTATION
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)
HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
HYGIENE, ENVIRONNEMENT ET BIOSECURITE
Monsieur Dominique TREPO (MCU - PH - HDR)
DISPOSITIFS MEDICAUX
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
MATHEMATIQUES – STATISTIQUES
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT
CHIMIE ORGANIQUE

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU)
CHIMIE THERAPEUTIQUE
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU
MEDICAMENT
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Christelle MOUCHOUX (AHU)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET
TOXICOLOGIE

TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Madame Léa PAYEN (MCU - HDR)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (AHU)

PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

PHARMACOLOGIE

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Jean-Marie VAUGEOIS (Pr)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A
IMMUNOLOGIE

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Paul ROUZAIRE (AHU)

HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

MICROBIOLOGIE et MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX
BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)

Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
Madame Emilie FROBERT (AHU)
Madame Marie-Andrée MAZOYER (MCU - HDR)
Mme Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)
PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE
Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU)
Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B
BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (Pr)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Madame Marie VILLEDIEU (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU, chaire d'excellence)
BIOLOGIE CELLULAIRE
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)
INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON
Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (PAST)
Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)
Madame Natalie CARTISER 85ème section
Monsieur Waël ZEINYEH 86ème section
Monsieur Antony ZOROPOGUI 87ème section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Remerciements

Au Professeur Roselyne Boulieu, présidente du jury

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse. Je vous remercie également pour l'aide que vous m'avez apporté sur les questions administratives. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma considération à votre égard.

Au Docteur Céline Magdinier, pharmacien hospitalier, directrice de thèse

Pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail, pour votre disponibilité et votre aide à chaque fois que je n'arrivais plus à avancer. Pour avoir su m'encadrer et me garder sur la bonne voie, j'espère que vous trouvez dans ce travail la récompense à votre engagement.

Au Docteur Olivier Catala, pharmacien d'officine

Pour m'avoir fait le plaisir et l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. J'admire la foi que vous avez en notre métier, et je vous remercie de nous la transmettre au cours de nos dernières années d'études. Je sais maintenant vers quel exercice de la pharmacie je

veux tendre, fait d'humanité, d'humilité et de déontologie. Puisse ce travail être à la hauteur de mon respect à votre égard.

A mes parents,

Maman pour toujours nous assurer notre confort d'enfant, même maintenant que l'on a grandi,

Papa pour tes nombreuses attentions de papa-poule,

merci de m'avoir donné la possibilité de suivre ces études supérieures et de m'avoir accordé votre confiance lorsque je découvrais parallèlement à la vie en amphi les nombreuses facettes de la vie étudiante,

merci de m'avoir appris l'importance d'avoir des projets dans la vie

merci de nous laisser aux portes de notre vie d'adulte avec tous les bagages pour bien s'élancer...

A mes frères, Xavier et Mathias, nous nous éloignons maintenant des chamailleries d'enfants et je souhaite que notre complicité perdure toujours

A mes grands-parents, Mimi et Loulou, Mamie Odette et Papy Raymond

A mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, et vous tous, merci de contribuer à rendre notre vie de famille aussi belle

A Thibaut,

pour tous les moments que nous avons partagés et pour tous ceux qui vont arriver. Pour nos clairs de lune sur la plage, nos descentes sur la neige, nos bordées sur la mer, les pêches aux crabes, notre vertige sur le Rocher Blanc, l'orage dans les arènes, le miel de nos montagnes du Bez, et tout le reste... pour ta présence à mes côtés et le soutien mutuel que nous trouvons l'un dans l'autre. Merci d'avoir supporté les longs mois de travail sur ma thèse ! Et maintenant on peut adopter Barça !

A mon bureau de l'AAEPL, Jissin, Raph, Mic'be, Jéjé et mes deux gonzinettes préférées Lulu et Kroll, parce que la famille Caliente sera à jamais associée à mes souvenirs de vie étudiante, je suis fière d'avoir travaillé, ri, dansé, crié avec vous, et avec ou sans photo vous êtes dans mon cœur

*A ma keupine et marraine, Armelle, pour ta folie au début de notre amitié lors des soirées étudiantes, pour ta présence sans faille, pour ces bons moments passés à la pharmacie à tester les produits Phy*** et Lie***, et pour ce bel évènement de 2012 que j'ai eu la chance de partager avec Oliv' et toi !*

A mes srahbs, Hugo le bulot, Djé le scarabée, Thomas le koala, Joie le verre à soie, pour tous les délires de nos études, pour les apéros, les soirées, les afters, les WEI et les skis, les déguisements, et pour tout le soutien que vous m'avez apporté

A Chloé, pour nos discussions animées, pour tous les bons moments que l'on a partagé, nous sommes entrées en même temps dans l'engagement étudiant, mais tu as depuis fait beaucoup plus de chemin !

A mes amies de lycée, Lucile, Amélie, Delphine, il est difficile de ne pas se perdre de vue, c'est un travail de tous les jours ou presque, merci de comprendre que les retrouvailles ne se produisent pas aussi souvent qu'on le voudrait...

Aux vieux de l'Amicale, merci d'avoir rendu ma vie étudiante aussi riche, merci pour toutes ces rencontres et ces bons moments : Diego mon parrain, Marmotte pour les podiums, les potins et Twilight, Nath ma maman, Eric pour tous les évènements de ma P2 et pour les vacances à venir, Guy O'Malley pour les discussions du samedi à l'Amicale, Bob'debout pour les soirées bière-coinche, Flover et Droopy mes éternels GM, P'ti Lolo mon maître Jedi, Croiss et Christiane, Fred pour les podiums et les crèmes brûlées, Bâton, Juju ma mamie, Rince et Rincette, Jo'pin pour l'AG de Gre, Anne-Laure ma marraine à cette AG, Mag, Valooooouuu, Maximilien, Youri et Rami pour avoir joué les vieux cons...

Au club des officinaux, Jukie, Melle Flottes, Meuraïne, Tom, la POJ', Fab, Clément, Doud' pour avoir lancé la mode des « repas officinaux », et à Liselotte et Nico qui se sont joints à nous pour le DU de Besac

A mes fillots-fillotes, DCowBoy le nain de jardin, Krollboule et ton casque de chantier, Serge la princesse, Caro Balavoine, La Guix ma p'tite diva, Romain et ton listing,

Fanny, William, Elise. Merci de m'avoir choisie pour vous accompagner à votre entrée dans notre grande famille !

A tous les pharma de Lyon que j'ai côtoyé au cours de mes études, Marine ma binôme, Caro, Alex, Seb, Mel ma fille à l'ISPB, Lorine, Mama et Mama, Steph, Sandra, Rémi, Guigui, Yohann, Baptiste, Châtaigne, Tiên, Delpiche et notre rencontre si... inoubliable (!), Claire la rousse...

Et à tous les extés, vous n'êtes pas parfaits mais on vous aime quand même, surtout les grenoblois, Steeve, Tchibe, Tom, Momo, Von Peter, Alex, Nico, Tiphaine, Marion, Champi, Oliv', John, et puis les autres, rencontrés grâce à l'ANEPPF, Toro, Max, Sev', Sochais, Dulco, PE, Caro, Kelly, Bastien, Titoune, sans oublier les carabins, Gus, Totof, Emilien, Sylvain...

Aux jeunes de l'amicale, aux bébé buro, pour votre folie et pour m'avoir convaincue, particulièrement en Espagne, que la relève était assurée, Pitchou, Angie, Zizi, Camille, le Zav, Anne-Laure (ma double petite fille !), Mini Montreuil, Bricou, Marion, Manon, Guillemette, les Claire, Aline, Moux, Jo, Théo, Alex la Tess, Le Condruzome...

Au bureau désoude de GAELIS, Amandine, Clara, Habire, Emilie, Eymeric, Clément, Yvan, Tonton, Kévin & Kévin les p'tits frères, merci d'avoir fait de mon dernier engagement associatif une si belle aventure.

Sans oublier Catherine, sans qui on ne tiendrait pas cette thèse entre nos mains !

Au comité de direction de l'ISPB, pour m'avoir permis de m'impliquer dans la vie de ma faculté, et pour avoir écouté la voix des étudiants, messieurs Locher et Benzoni, mesdames Bardon, Moyret-Lalle, Belot, et Joce pour toute l'énergie que tu as dépensé pour « tes » étudiants, mais je ne te remercie pas pour ma photo que tu mettais dans les power point, je n'étais pas à mon avantage le jour de mon inscription !

A l'équipe de la pharmacie Lacassagne, grâce à qui j'ai découvert mon intérêt pour la pharmacie d'officine, Michèle, Estelle, Madame Clayette, Camille, André, Maryline, Laetitia, Bernadette, Olfa, Martine.

A l'équipe de la pharmacie de l'hôpital de la Croix Rousse, avec qui j'ai appris à toujours me remettre en question, et surtout l'importance d'être un bon pharmacien clinicien, merci pour votre pédagogie et votre investissement auprès des étudiants, les pharmaciens messieurs Leboucher, Charpiat et Tod, Agnès, Caro, Emilie, Carine, les préparatrices de la rétrocession, Sandrine, Awatef, et tous les internes. Un remerciement particulier à Céline pour l'accompagnement dont j'ai bénéficié tout au long du travail sur ma thèse, et pour avoir repris le flambeau après Caro !

A l'équipe de la pharmacie de Vilette d'Anthon, Jorge, Armelle, Matthieu, Caro, Chrystèle, Audrey, Nathalie, Céline, Sandra, Laura, merci de m'avoir accueillie dans votre équipe, et pour tous les bons moments passés. Avec vous j'ai appris à devenir pleinement pharmacien.

A l'équipe de la pharmacie du Géant, et particulièrement à Aurélie, bon courage pour boucler ta thèse et vivement qu'on fête nos deux titres de docteur !

Table des matières

Remerciements	7
Table des matières	13
Table des figures	17
Table des tableaux	19
Table des annexes	21
Liste des abréviations	22
Introduction	24
Première partie : Généralités	25
1. Epidémiologie de l'infection par le VIH (3)	25
2. Biologie de l'infection par le VIH	28
2.1 Description du virus	28
2.2 Cellules cibles du virus	29
2.3 Cycle de réplication du virus	29
2.4 Evolution des paramètres biologiques au cours de l'infection	33
2.5 Modes de contamination.....	34
2.5.1 Entre deux personnes	34
2.5.2 De la mère à l'enfant.....	36
2.6 Résistances.....	37
2.6.1 Tests de résistance	38
2.6.2 Epidémiologie de la résistance aux antirétroviraux.....	39

3.	Diagnostic	40
3.1	Détection indirecte du VIH.....	41
3.2	Détection directe du VIH.....	42
3.3	Recommandations de la Haute Autorité de Santé.....	42
4.	Clinique.....	45
4.1	Stade clinique 1 : stade asymptomatique.....	47
4.2	Stade clinique 2 : stade modéré.....	47
4.3	Stade clinique 3 : stade avancé	47
4.4	Stade clinique 4 : stade sévère	49
4.4.1	Pneumocystose	49
4.4.2	Atteintes digestives	49
4.4.3	Atteintes nerveuses	51
4.4.4	Rétinites	53
4.4.5	Tumeurs	54
5.	Traitements.....	56
5.1	Mise en place d'un traitement antirétroviral.....	56
5.2	Classes pharmacothérapeutiques.....	59
5.2.1	Cibles thérapeutiques	59
5.2.2	Effets indésirables communs aux antirétroviraux	60
5.2.3	Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse	61

5.2.4	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	72
5.2.5	Inhibiteurs de protéase	79
5.2.6	Inhibiteur de l'intégrase : raltégravir Isentress®	93
5.2.7	Antagoniste du récepteur CCR5 : maraviroc Celsentri®	94
5.2.8	Inhibiteur de fusion : enfuvirtide Fuzéon®	96
5.3	Schémas thérapeutiques.....	97
Deuxième partie : détermination du nombre et de la nature des interactions médicamenteuses chez les patients ambulatoires traités par antirétroviraux, pharmacie de l'hôpital de la Croix Rousse.....		99
1.	Introduction.....	99
2.	Objectif de l'étude	100
3.	Méthodes.....	100
3.1	Population et période.....	100
3.2	Procédure de dispensation des antirétroviraux	100
3.3	Procédure d'analyse pharmaceutique	101
3.4	Sources documentaires	102
3.5	Critères d'évaluation	102
3.6	Communication avec le patient.....	103
3.7	Communication avec le médecin	104
4.	Résultats.....	105
4.1	Généralités	105

4.2 Antirétroviraux concernés	105
4.3 Ordonnances présentant des interactions médicamenteuses.....	108
4.3.1 Interactions détectées.....	109
4.3.2 Conséquences potentielles des interactions	109
4.3.3 Interventions pharmaceutiques	110
4.3.4 Adaptation de l'intervention pharmaceutique au niveau de contrainte de l'interaction.....	111
4.3.5 Devenir des interactions détectées.....	112
4.3.6 Devenir et acceptation des interventions pharmaceutiques en fonction des problèmes détectés	113
4.4 Médicaments associés	115
5. Discussion	117
Conclusions	128
Bibliographie.....	130

Table des figures

Figure 1 : Estimations du nombre de découverte de séropositivité VIH, France, d'après Cazein 2011	26
Figure 2 : Structure du VIH,.....	29
Figure 3 : Reconnaissance et fusion des membranes virale et cellulaire	30
Figure 4 : Rôle de la transcriptase inverse	31
Figure 5 : Formation du nouveau virus	32
Figure 6 : Représentation schématique des marqueurs virologiques au cours de la primo-infection par le VIH en l'absence de traitement, d'après http://nord-pas-de-calais.sante.gouv.fr/sante-publique/sida/pdf/03sid.pdf	33
Figure 7 : Arbre décisionnel du dépistage de l'infection par le VIH, d'après http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/recommandations_-_depistage_de_linfection_par_le_vih_en_france_-_modalites_de_realisation_des_tests_de_depistage_2008-10-22_11-55-8_316.pdf	44
Figure 8 : Cibles des antirétroviraux.....	59
Figure 9 : Fréquence de chaque type de traitement antirétroviral	105

Figure 10 : Fréquence d'implication des différentes classes d'antirétroviraux dans les interactions médicamenteuses détectées	108
Figure 11 : Conséquences des interactions médicamenteuses	110
Figure 12 : Fréquence de choix des différentes interventions pharmaceutiques.....	111
Figure 13 : Intervention pharmaceutique selon le niveau de contrainte de l'interaction	112
Figure 14 : Attitude face à une interaction selon son niveau de contrainte	113
Figure 15 : Acceptation des interventions pharmaceutiques selon le niveau de contrainte de l'interaction.....	114
Figure 16 : Part d'implication de chaque classe ATC dans les interactions médicamenteuses	115

Table des tableaux

Tableau I : Découverte de séropositivité VIH en 2010 par mode de contamination, sexe et lieu de naissance, France, d'après Cazein 2011	27
Tableau II : Caractère précoce ou tardif des nouveaux diagnostics d'infection à VIH en France en 2010, d'après Cazein 2011	28
Tableau III : Estimation des risques et du moment de la transmission du VIH de la mère à l'enfant, en l'absence de toute intervention, d'après http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9242562718_fre.pdf	37
Tableau IV : Indications des tests de résistance, d'après Yeni 2010	38
Tableau V : Evolution de la fréquence de virus résistants à au moins un antirétroviral au stade de primo-infection en France entre 1996 et 2006, d'après Yeni 2010	39
Tableau VI : Evolution de la prévalence de la résistance virale en fonction des classes d'antirétroviraux chez les patients chroniques naïfs de traitement en France entre 2001 et 2006, d'après Yeni 2010	40
Tableau VII : Stades cliniques de l'infection à VIH, d'après http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines_fr.pdf	45
Tableau VIII : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	61

Tableau IX : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	72
Tableau X : Inhibiteurs de protéase	79
Tableau XI : Choix préférentiels et alternatives pour un premier traitement antirétroviral, d'après Yeni 2010	98
Tableau XII : Fréquence de prescription des différents antirétroviraux dans les ordonnances analysées	107
Tableau XIII : Fréquence des interactions selon leur niveau de contrainte	109
Tableau XIV : Fréquence d'implication des différentes classes ATC dans les interactions médicamenteuses	116

Table des annexes

- Annexe 1 : Dossier pharmaceutique du patient
- Annexe 2 : Procédure concernant l'analyse des prescriptions et la recherche d'interactions médicamenteuses
- Annexe 3 : Feuille de travail : recherche des interactions médicamenteuses
- Annexe 4 : Recueil des données des interventions pharmaceutiques
- Annexe 5 : Cotation des problèmes rencontrés, d'après la SFPC
- Annexe 6 : Cotation des interventions pharmaceutiques, d'après la SFPC

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ADNc : acide désoxyribonucléique complémentaire

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ARN : acide ribonucléique

CDAG : centre de dépistage anonyme et gratuit

CMV : cytomégalovirus

CPK : créatine phosphokinase

DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EBV: Epstein-Barr virus

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

EMA : Agence Européenne du Médicament

GTIAM : Groupe de Travail sur les Interactions Médicamenteuses

HPV: human papillomavirus

INTI: inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

IP : inhibiteur de protéase

LCR : liquide céphalo-rachidien

Pgp : glycoprotéine P

PCR : polymerase chain reaction

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

UDPGT : uridine diphosphate glucuronyltransférase

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humain

Introduction

L'acte de dispensation des médicaments défini par l'article R4235-48 du Code de la Santé Publique commence par une analyse pharmaceutique de la prescription (1). Cette analyse appartient au processus de sécurisation du circuit du médicament, et l'équipe pharmaceutique de l'hôpital de la Croix Rousse à Lyon s'y investit depuis plusieurs années. Nous nous attacherons dans ce travail à l'étude de la sécurisation de la dispensation des antirétroviraux aux patients ambulatoires au sein du secteur rétrocession. Depuis 2005 l'équipe de la rétrocession s'est particulièrement intéressée aux interactions médicamenteuses entre le traitement antirétroviral et l'ensemble du traitement associé du patient, en particulier les traitements de médecine ambulatoire. Une analyse pharmaceutique de l'ensemble des ordonnances des patients se présentant au secteur rétrocession a donc été mise en place. Au cours de mon stage de 5^{ème} année hospitalo-universitaire, j'ai participé à la dispensation et à l'analyse pharmaceutique des prescriptions.

Après une première partie qui expose des généralités sur l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine et sa prise en charge, ce travail rassemble les méthodes que nous avons utilisées pour réaliser les analyses pharmaceutiques des prescriptions, les résultats obtenus entre juillet 2005 et décembre 2010 et des éléments de discussion sur les interactions médicamenteuses liées aux antirétroviraux, dont l'impact et la fréquence restent peu évalués à notre connaissance.

Première partie : Généralités

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est décrit pour la première fois au début des années 1980. Le rétrovirus humain responsable de ce syndrome, inconnu à l'époque, est identifié dès 1983 par le Pr Montagnier et son équipe, et nommé virus de l'immunodéficience humaine, VIH, quelques années plus tard. En 1985, la notion de variabilité génétique du virus est évoquée, et l'année suivante un virus apparenté au premier mais génétiquement distinct est découvert : on nommera alors ces deux virus VIH-1 et VIH-2 (2).

1. Epidémiologie de l'infection par le VIH (3)

De 2006 à 2010, 5 millions de tests de dépistage sont réalisés chaque année, dont 8% sont des dépistages anonymes réalisés notamment dans les CDAG (Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit). En 2010, les motifs conduisant à réaliser un dépistage sont : la présence de signes cliniques (35%), une exposition récente au VIH (23%), un bilan systématique comme le bilan prénatal (19%).

En 2010, il y a eu 10 800 sérologies confirmées positives, un chiffre stable depuis 2007, soit 167 sérologies confirmées positives par million d'habitants en France. Parmi celles-ci, 12% provenaient de diagnostic anonyme, chiffre stable depuis 2003.

En 2010, 6 265 personnes ont découvert leur séropositivité vis-à-vis du VIH. Ce chiffre est stable par rapport à 2009 (cf. figure 1). Le nombre de découverte de séropositivité augmente chez les hommes depuis 2003 : de 57% d'hommes parmi les personnes ayant découvert leur séropositivité en 2003 à 68% en 2010. L'âge moyen au moment de la découverte de séropositivité est de 38 ans. Les modes de contamination supposés pour les découvertes de séropositivité en 2010 sont principalement : les rapports hétérosexuels (57%, avec 97% pour les femmes et 38% pour les hommes), les rapports homosexuels chez les hommes (40%), l'usage de drogue injectable (1%) (cf. tableau I). Chez les hommes homosexuels en 2010, il y a eu 2 500 découvertes de séropositivité pour le VIH, un nombre en augmentation depuis 2003.

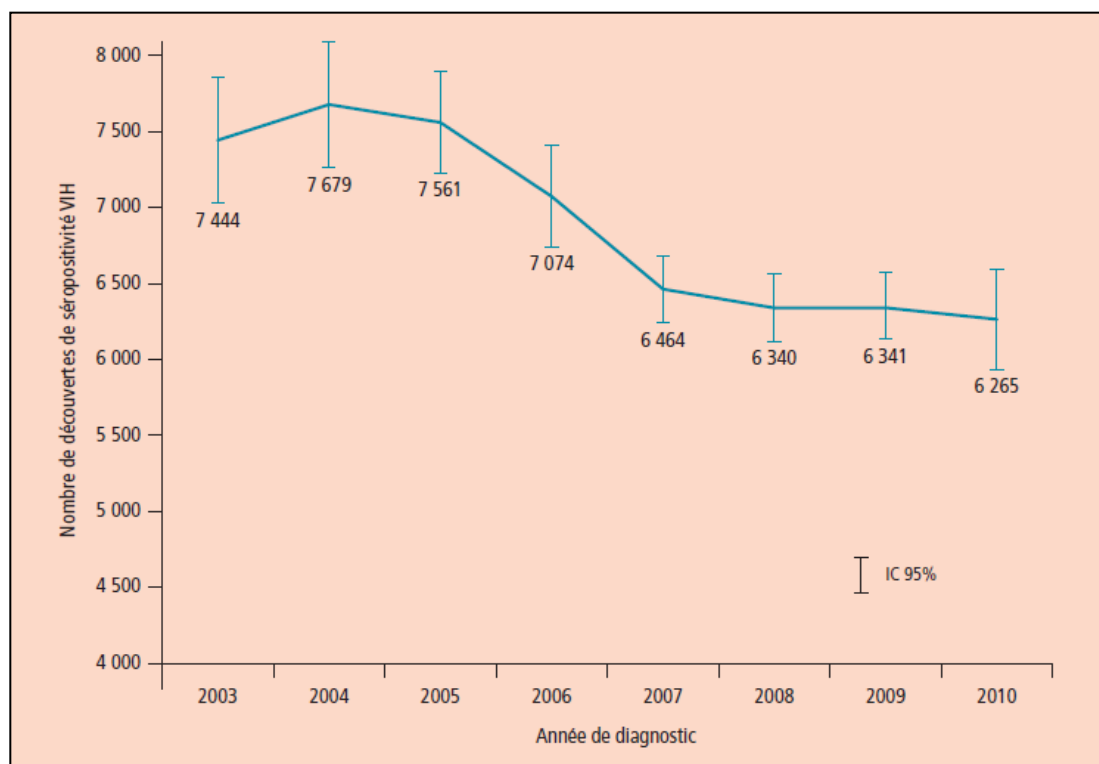


Figure 1 : Estimations du nombre de découverte de séropositivité VIH, France, d'après Cazein 2011

Tableau I : Découverte de séropositivité VIH en 2010 par mode de contamination, sexe et lieu de naissance, France, d'après Cazein 2011

Lieu de naissance		France	Afrique subsaharienne	Europe (hors France)	Amériques	Autres	Total
Mode de contamination							
Hommes							
Rapports sexuels entre hommes	N	2 086	70	141	127	100	2 524
	%	82,6	2,8	5,6	5,0	4,0	100
Rapports hétérosexuels	N	622	718	65	142	81	1 627
	%	38,2	44,1	4,0	8,7	5,0	100
Usage de drogues injectables	N	27	4	22	0	5	58
	%	46,1	6,9	37,9	0,8	8,3	100
Autres	N	18	11	3	3	1	36
	%	50,8	31,4	7,9	7,4	2,5	100
Sous-total	N	2 753	803	231	273	187	4 247
	%	64,8	18,9	5,5	6,4	4,4	100
Femmes							
Rapports hétérosexuels	N	504	1 152	43	178	80	1 957
	%	25,8	58,8	2,2	9,1	4,1	100
Usage de drogues injectables	N	6	2	3	0	2	13
	%	45,6	17,7	22,5	0,0	14,2	100
Autres	N	13	30	1	3	0	47
	%	27,5	64,7	1,2	5,7	1,0	100
Sous-total	N	523	1 185	47	181	82	2 018
	%	25,9	58,7	2,3	9,0	4,1	100
Total	N	3 276	1 988	278	453	270	6 265
	%	52,3	31,7	4,4	7,2	4,3	100,0

Au moment de la découverte de la séropositivité en 2010, le stade clinique est : la primo-infection (11%), le stade asymptomatique (62%), le stade de non SIDA (12%), le stade SIDA (15%). Parmi les diagnostics en 2010, 30% sont des diagnostics tardifs ($CD4 < 200/mm^3$ ou SIDA), 36% sont des diagnostics précoces ($CD4 > 500/mm^3$ sans SIDA) (cf. tableau II). Il y a 1 500 nouveaux diagnostics d'infection au stade SIDA par an.

Tableau II : Caractère précoce ou tardif des nouveaux diagnostics d'infection à VIH en France en 2010, d'après Cazein 2011

	Diagnostic précoce (%)	Diagnostic intermédiaire (%)	Diagnostic très tardif (%)
Ensemble des cas	36	34	30
Selon le cadre du diagnostic			
En ville	43	39	18
À l'hôpital	32	32	36
Selon l'âge au diagnostic			
15 à 24 ans	48	37	15
25 à 49 ans	36	34	30
50 ans et plus	26	30	44
Selon le mode de contamination			
Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH)	49	31	20
Hétérosexuels	26	37	37
Usagers de drogues injectables (UDI)	22	32	46
Selon le lieu de naissance et le sexe parmi les hétérosexuels			
Femmes nées en France	44	33	23
Femmes nées à l'étranger	26	40	34
Hommes nés en France	26	32	42
Hommes nés à l'étranger	19	34	47

2. Biologie de l'infection par le VIH

2.1 Description du virus

Les virus de l'immunodéficience humaine appartiennent à la famille des rétrovirus, genre lentivirus. Leur enveloppe est composée de deux glycoprotéines : la gp120 qui reconnaît le récepteur cellulaire CD4 et la gp41 qui permet la fusion entre le virus et la cellule cible. A l'intérieur du virus, la matrice composée de protéines p17 entoure la capsid formée de protéines p24. Cette capsid contient deux exemplaires d'un simple brin d'acide ribonucléique (ARN) génomique viral et trois enzymes : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase (cf. figure 2).

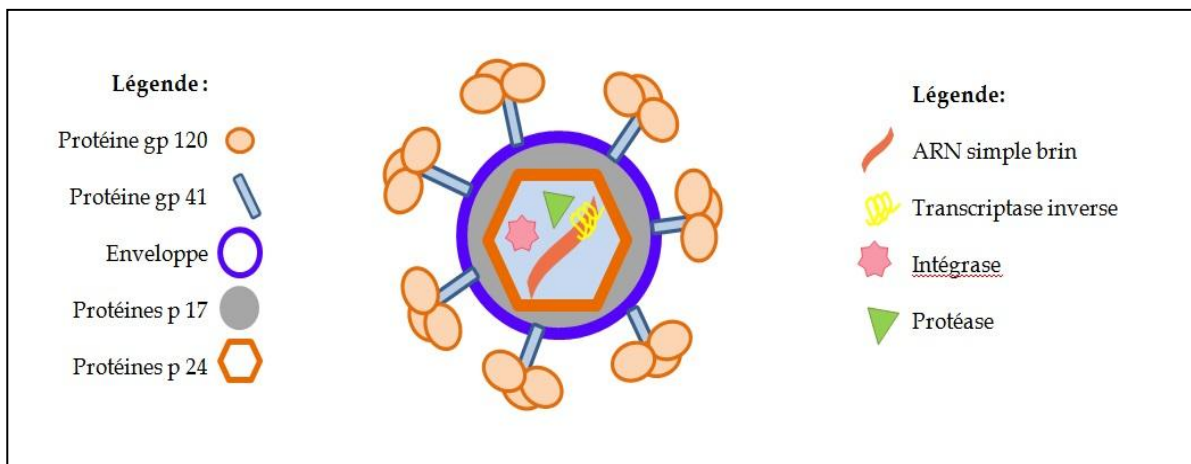


Figure 2 : Structure du VIH,
d'après <http://www.actions-traitements.org/spip.php?article528>

2.2 Cellules cibles du virus

Le VIH infecte les cellules centrales du système immunitaire porteuses du récepteur CD4. D'une part les lymphocytes T CD4+ qui sont le lieu de réplication massive du virus. D'autre part les cellules présentatrices d'antigène porteuses du récepteur CD4 qui servent plutôt de réservoir, le VIH se répliquant peu à l'intérieur de celles-ci. Parmi les cellules présentatrices d'antigène on trouve les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans, qui ont un rôle déterminant dans la transmission du virus au niveau des muqueuses génitales (2).

2.3 Cycle de réplication du virus

En premier lieu, la reconnaissance doit se faire entre le virus et sa cellule cible. Le récepteur CD4 des lymphocytes et des cellules présentatrices d'antigène permet

l'adsorption du virus, via la protéine virale gp120, sur la cellule. Cette reconnaissance est suivie d'un changement conformationnel de la gp120, qui permet la reconnaissance particulière de cette protéine par des corécepteurs cellulaires de la famille des récepteurs aux chimiokines, le CCR5 ou le CXCR4 (cf. figure 3). La fusion des deux membranes se fait par la protéine virale gp41, et permet ainsi à la capside virale et à son contenu d'accéder au cytoplasme de la cellule cible.

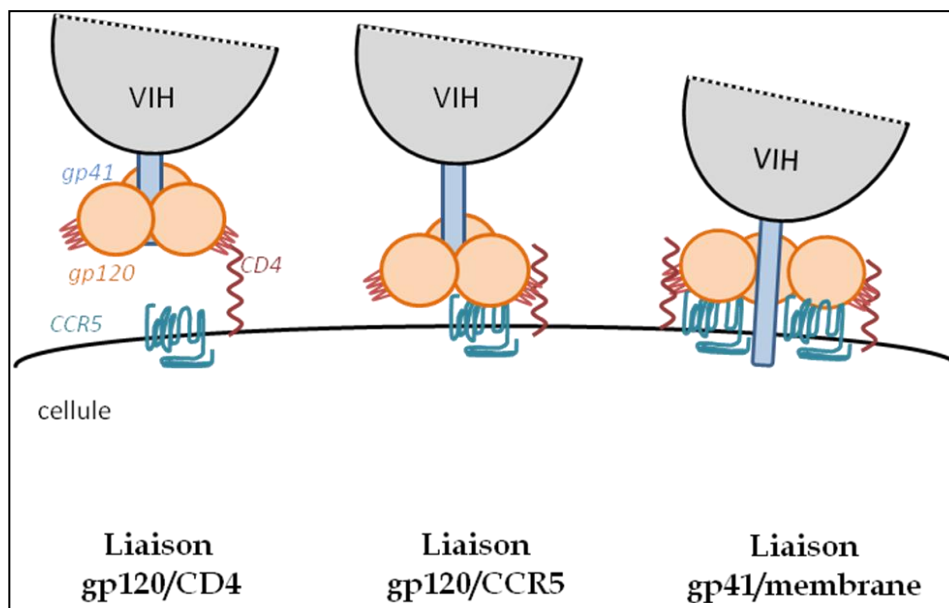


Figure 3 : Reconnaissance et fusion des membranes virale et cellulaire

Après pénétration de l'ARN à l'intérieur de la cellule, la transcriptase inverse permet, à partir de l'ARN viral, la synthèse du brin d'acide désoxyribonucléique (ADN) complémentaire (ADNc), puis du brin complémentaire de cet ADNc, afin d'obtenir un ADN double brin appelé ADN proviral. Lors de cette synthèse, des erreurs de copie se produisent, à l'origine de la variabilité génétique du VIH. L'intégrase virale permet ensuite l'import nucléaire et l'intégration de l'ADN proviral au sein du génome de la cellule hôte (cf. figure 4).

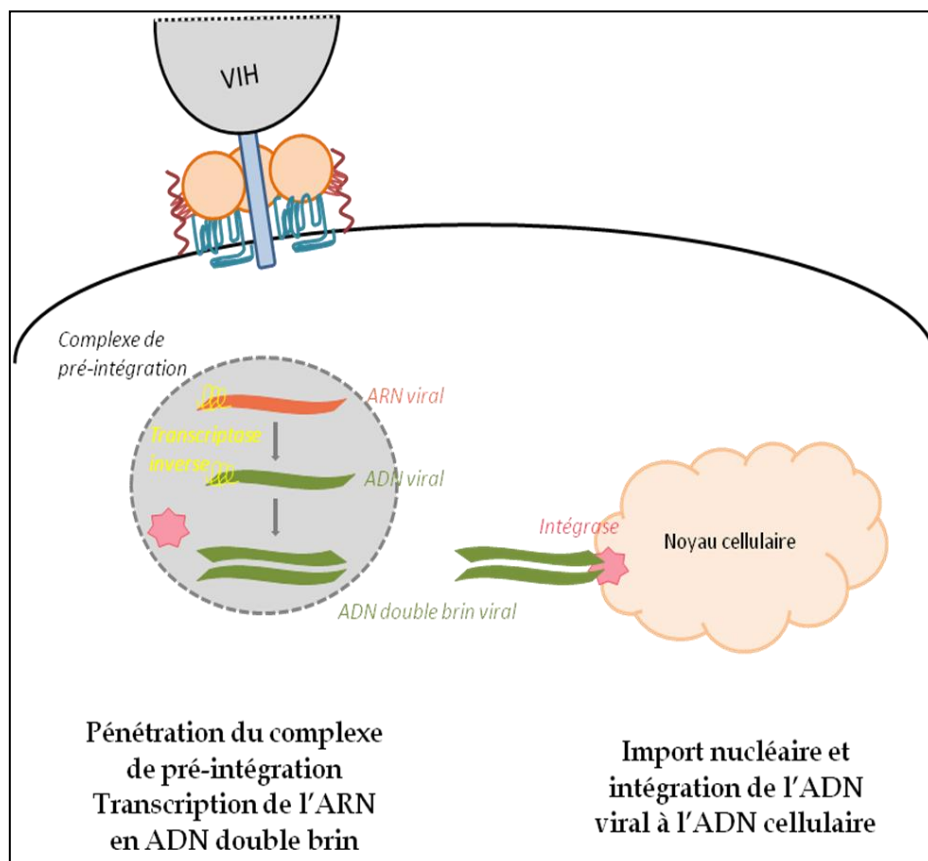


Figure 4 : Rôle de la transcriptase inverse

Les étapes ultérieures conduisent à la formation de nouveaux virus. L'ARN polymérase de la cellule hôte transcrit l'ADN proviral intégré dans le génome cellulaire en ARN génomique et ARN messenger. Cet ARN messenger viral suivra alors le devenir de tous les brins d'ARN messagers cellulaires, en migrant dans le cytoplasme pour y être épissé en différents ARN messagers codant pour les protéines constitutives des futurs virus et les protéines de régulation. Puis les polyprotéines virales s'assemblent, et l'encapsidation de l'ARN viral a lieu. La libération des nouveaux virus se fait par bourgeonnement à la surface de la cellule infectée (cf. figure 5). La protéase virale permettra la maturation du virion en milieu extracellulaire, avec notamment le clivage des précurseurs Gag et Gag-Pol. La polyprotéine Gag donnera les protéines de capsid, de nucléocapside et de matrice, et le précurseur Gag-Pol donnera les enzymes transcriptase inverse, intégrase et protéase (4).

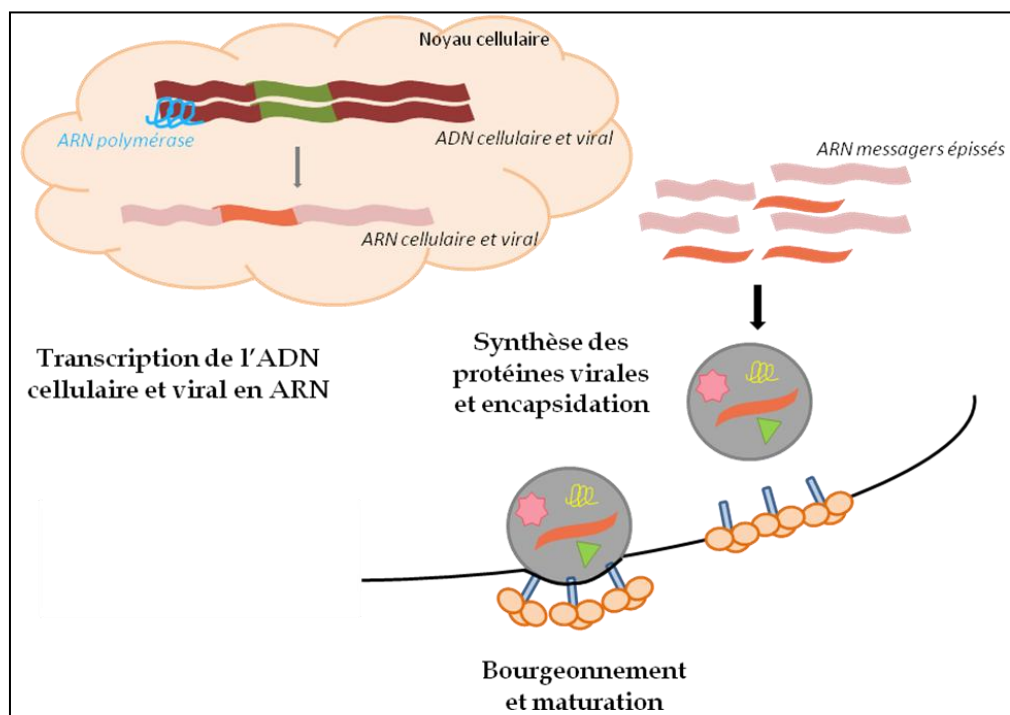


Figure 5 : Formation du nouveau virus

2.4 Evolution des paramètres biologiques au cours de l'infection

Plusieurs paramètres biologiques évoluent au cours de l'infection, selon des horaires différents. La détection plasmatique de l'ARN du VIH est le premier marqueur de l'infection. Puis l'antigénémie p24 devient positive, suivie quelques jours plus tard par les anticorps anti-VIH (cf. figure 6).

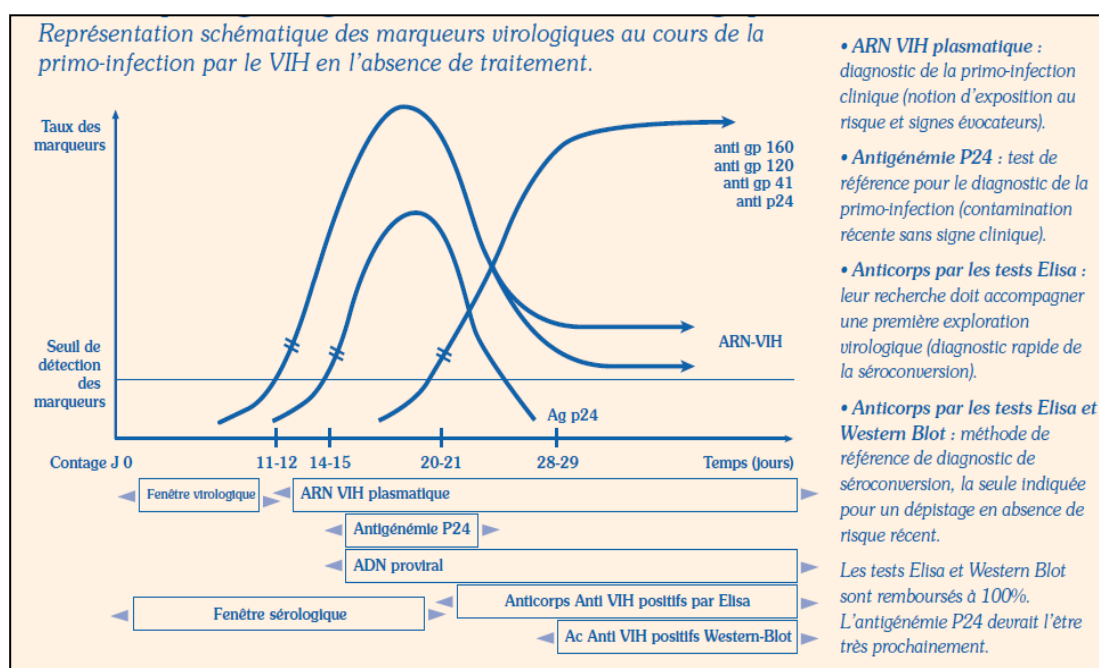


Figure 6 : Représentation schématique des marqueurs virologiques au cours de la primo-infection par le VIH en l'absence de traitement, d'après <http://nord-pas-de-calais.sante.gouv.fr/sante-publique/sida/pdf/03sid.pdf>

2.5 Modes de contamination

2.5.1 Entre deux personnes

En France, actuellement, le principal mode de contamination est la voie sexuelle. La transmission par voie sanguine a nettement diminué : elle est pratiquement nulle par transfusion de sang total ou de dérivés du sang, et elle a fortement régressé chez les usagers de drogue intraveineuse.

L'infection par le VIH est moins contagieuse que la plupart des autres infections sexuellement transmissibles. Cependant, le risque varie selon le stade de l'infection chez le sujet contaminant (influençant la quantité de virus présente dans le sperme ou les sécrétions vaginales) et selon le type de relation sexuelle. Il est important de signaler au patient que malgré une charge virale plasmatique indétectable le risque de transmission n'est jamais nul. En effet certains antirétroviraux diffusent mal dans le compartiment génital et il n'y a donc pas de corrélation entre la charge virale plasmatique indétectable et la charge virale génitale qui peut être importante.

Certaines infections concomitantes augmentent le risque de transmettre le VIH. En effet, elles sont à l'origine d'érosions de la muqueuse génitale (herpès, syphilis, chancre mou), d'une augmentation de la charge virale dans les sécrétions génitales (*Chlamydiae*, gonocoque), ou encore d'une modification de la flore vaginale avec disparition des *Lactobacillus* producteurs de peroxydase virucide pour le VIH (vaginose bactérienne).

Les rapports génitaux réceptifs sont plus à risque de transmission que les rapports insertifs. Le risque de contamination est ainsi plus grand pour une femme séronégative ayant une relation sexuelle avec un homme séropositif que pour un homme séronégatif ayant une relation sexuelle avec une femme séropositive. Les rapports anaux réceptifs sont à risque plus important de transmission du VIH. On retrouve plus souvent ces relations à fort risque chez les hommes ayant des rapports homosexuels.

Les rapports oro-génitaux ne sont pas dénués de risque, même s'il reste inférieur au risque d'un rapport avec pénétration. Il est important d'informer le patient que ce n'est pas la salive qui est contaminante. En cas d'éjaculation dans la bouche et si le sperme est avalé, le risque augmente. La seule mesure de prévention qui soit efficace est l'utilisation du préservatif, masculin ou féminin, pour tous les types de rapport.

Concernant les usagers de drogue, le partage et la réutilisation des seringues souillées par du sang contaminé représentent un risque majeur de transmission du VIH et des virus des hépatites B et C (VHB et VHC). Tout le petit matériel d'injection ou d'inhalation doit être à usage personnel pour diminuer le risque de transmission : seringue, coton, cuillère, cupule, paille, pipe à crack et le matériel d'injection à usage unique. Cependant les mesures de réduction des risques mises en place depuis plusieurs années semblent être efficaces (vente libre de seringue, kits contenant le nécessaire à injection, accès au traitement de substitution en ville) (5).

2.5.2 De la mère à l'enfant

La transmission materno-fœtale du VIH se produit en fin de grossesse : soit au cours du dernier trimestre, soit plus fréquemment au moment de la naissance ou pendant l'allaitement. Les mesures préventives comportent plusieurs volets pour protéger au mieux le fœtus et la mère.

La trithérapie maternelle efficace réduit très fortement le risque de transmission, en diminuant la charge virale plasmatique. La césarienne programmée avant le début du travail a un effet protecteur vis-à-vis de la transmission, uniquement chez les femmes ayant une charge virale détectable sous traitement. Ainsi la plupart des femmes sous traitement antirétroviral bien conduit peuvent accoucher par voie basse. Cependant, l'effet protecteur de la césarienne n'est pas retrouvé lorsqu'elle est effectuée en urgence au cours de l'accouchement. La prévention et le traitement des infections cervico-vaginales et des infections sexuellement transmissibles de la mère permettent de réduire également le risque de transmission materno-fœtale du VIH. Enfin, l'allaitement est formellement contre-indiqué, quelle que soit la situation, pour une mère séropositive. En effet, le taux de transmission de la mère à l'enfant est plus élevé en présence d'allaitement maternel qu'en son absence (cf. tableau III). L'enfant né d'une mère séropositive est suivi jusqu'à l'âge de deux ou trois ans pour vérifier l'absence d'infection par le VIH et l'absence de séquelles liées à la trithérapie maternelle au cours de la grossesse (5).

Tableau III : Estimation des risques et du moment de la transmission du VIH de la mère à l'enfant, en l'absence de toute intervention, d'après http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9242562718_fre.pdf

Moment	Taux de transmission
Pendant la grossesse	5-10%
Pendant le travail et l'accouchement	10-15%
Pendant l'allaitement au sein	5-20%
Total sans allaitement au sein	15-25%
Total avec allaitement jusqu'à six mois	20-35%
Total avec allaitement jusqu'à 18-24 mois	30-45%

2.6 Résistances

La résistance aux antirétroviraux est liée à la présence de mutations sur les gènes codant pour les enzymes et protéines, cibles du traitement. Ces mutations sont entraînées par des erreurs de réplication par la transcriptase inverse et favorisées par un taux de réplication très élevé du virus. Ces deux phénomènes expliquent la capacité du VIH à s'adapter très vite à son environnement et ont deux conséquences pour le virus : échapper progressivement à la réponse immune, et diminuer l'efficacité des traitements antirétroviraux (2).

La sélection de mutations virales conférant une résistance dépend de plusieurs facteurs : des concentrations plasmatiques d'antirétroviral inférieures aux concentrations efficaces en lien avec une mauvaise observance ou des interactions médicamenteuses, une puissance insuffisante du traitement antirétroviral, un nombre faible de mutations

nécessaires à l'acquisition de la capacité de résistance appelée « barrière génétique ». Chaque classe de traitement et même parfois chaque molécule antirétrovirale au sein d'une classe est à l'origine de mutation en différents sites des gènes viraux. La variabilité des sites de localisation des mutations explique la multiplicité des conséquences des mutations sur la diminution de la sensibilité du virus au traitement (6).

2.6.1 Tests de résistance

Les tests génotypiques permettent l'analyse des mutations présentes sur différents gènes viraux (transcriptase inverse, intégrase, protéase, etc). Le patrimoine génétique du virus est d'abord amplifié par polymérase chain reaction (PCR), puis séquencé et comparé à une séquence de référence. Ces tests sont les seuls utilisés en clinique pour déterminer le traitement optimal destiné à un patient (cf. tableau IV) (6).

Tableau IV : Indications des tests de résistance, d'après Yeni 2010

Situation clinique	Recommandation
Primo-infection et infection récente (< 6 mois)	Recommandé
Avant l'initiation du traitement : – à la découverte de la séropositivité – sinon sur le prélèvement disponible le plus ancien – ou avant de démarrer le traitement	Recommandé
Echecs thérapeutiques	Recommandé
Prophylaxie post-exposition	A réaliser au cas par cas
Enfants	Mêmes indications que chez l'adulte
Grossesse	Recommandé

2.6.2 *Epidémiologie de la résistance aux antirétroviraux*

La limite des études épidémiologiques de transmission de mutants résistants en France est leur manque de représentativité. En effet, sur un an, 300 nouvelles infections sont diagnostiquées au stade de la primo-infection sur 5000 diagnostics quel que soit le stade. Les patients diagnostiqués au stade de primo-infections sont peu représentatifs de tous les patients infectés à la même période : ils sont plus jeunes, plus souvent homo- ou bi-sexuels, et moins souvent originaires d'Afrique sub-saharienne que les patients diagnostiqués au stade chronique de l'infection.

Depuis 1996, la surveillance annuelle en France, lors du diagnostic de primo-infection, de la transmission de virus résistants indique que la transmission de virus résistant à au moins un antirétroviral est stable (cf. tableau V). Le nombre de patients en échec virologique, susceptibles de transmettre un virus résistant, est en diminution. Parmi les patients traités en 2006, 85% avaient une charge virale inférieure à 500 copies par millilitre.

Tableau V : Evolution de la fréquence de virus résistants à au moins un antirétroviral au stade de primo-infection en France entre 1996 et 2006, d'après Yeni 2010

Période	1996-1998	1999-2000	2001-2002	2003-2004	2005-2006
Fréquence de virus résistant à au moins un antirétroviral	7.7%	10.4%	12%	12.2%	10.6%

Chez les patients diagnostiqués au cours de la phase chronique de l'infection et naïfs de traitement antirétroviral, la prévalence globale de virus portant au moins une mutation dans le gène de la protéase ou de la transcriptase inverse augmente de manière statistiquement significative entre 2001 et 2006. Seule la prévalence de virus porteur d'une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) est statistiquement stable sur cette période. Elle n'est pas modifiée par la durée de la séropositivité, ni par des critères sociodémographiques tels que le sexe, l'âge, le groupe et le pays de transmission de l'infection VIH, ni par le stade clinique, le taux de CD4 ou la charge virale lors du diagnostic (cf. tableau VI) (6).

Tableau VI : Evolution de la prévalence de la résistance virale en fonction des classes d'antirétroviraux chez les patients chroniques naïfs de traitement en France entre 2001 et 2006, d'après Yeni 2010

Période	2001-2002	2006-2007
Prévalence globale de la résistance virale	3.9%	10.6%
Prévalence de la résistance aux IP	0.8%	4.7%
Prévalence de la résistance aux INNTI	0.3%	2.8%
Prévalence de la résistance aux INTI	3.3%	5.8%

3. Diagnostic

Le diagnostic de l'infection par le VIH est fondé sur une méthode diagnostique combinée, associant un test indirect, c'est-à-dire détectant des anticorps, et un test

direct, détectant des antigènes. La mise en évidence du virus par méthode directe est utile pendant la fenêtre sérologique de la primo-infection. Les techniques de détection directe du VIH permettent la quantification de l'ARN viral plasmatique, appelée charge virale, et jouent un rôle important dans le suivi des patients infectés, en permettant notamment d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques antirétrovirales (4).

3.1 Détection indirecte du VIH

L'objectif est de détecter la présence dans le sang d'anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2. La détection met en jeu une réaction antigène-anticorps entre les anticorps sériques du sujet infecté et les antigènes viraux produits en laboratoire. La visualisation de cette réaction antigène-anticorps se fait grâce aux méthodes immunoenzymatiques ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Les antigènes utilisés peuvent être issus de lysats de cellules infectées, mais ils sont actuellement plus souvent obtenus par les techniques de génie génétique, car ces derniers augmentent beaucoup la spécificité des tests.

Le western blot, ou immuno blot, est une autre technique plus spécifique, mais aussi plus coûteuse et plus lourde à mettre en place. Il permet de détecter précisément la présence d'anticorps anti-enveloppe et anti-protéines internes du VIH. Les protéines sériques sont séparées par électrophorèse selon leur masse moléculaire, puis transférées sur une membrane de nitrocellulose, afin d'être détectées. Cette technique permet de différencier les VIH-1 et VIH-2 (7).

3.2 Détection directe du VIH

Elle consiste à mettre en évidence directement le virus ou l'un de ses composants. La détection de l'antigène p24 par une technique ELISA est très utilisée au cours du dépistage. En effet elle permet un diagnostic précoce, avant la séroconversion du patient. Ensuite, pour suivre l'évolution de l'infection chez un patient, on utilise l'amplification génique par PCR pour mesurer la charge virale et évaluer l'efficacité du traitement.

3.3 Recommandations de la Haute Autorité de Santé

Le dépistage doit être réalisé en deux temps. Premièrement on réalise une analyse dite de dépistage avec un test combiné. Ce test associe une technique ELISA permettant la détection des anticorps anti-VIH et une technique de détection directe de l'antigène p24. Si cette analyse de dépistage est positive, on réalise sur le même prélèvement une analyse dite de confirmation par western blot. Un prélèvement sanguin positif à la première analyse doit donc obligatoirement être l'objet d'une deuxième analyse successive. Si cette analyse de confirmation est négative, il faudra alors réaliser un dosage de l'antigène p24 et de l'ARN viral, car le prélèvement a pu être réalisé au cours de la fenêtre sérologique.

En cas de positivité des analyses de dépistage et de confirmation, on réalisera une analyse de dépistage sur un deuxième prélèvement, tout en étant dispensé de l'analyse de confirmation, les autorités estimant que la sensibilité du test de dépistage est suffisante pour affirmer une infection en cas de positivité sur le deuxième échantillon.

Ce protocole s'applique uniquement aux adultes de plus de 18 ans, et à l'exclusion des donneurs de sang et d'organes (cf. figure 7) (7).

Dans un deuxième volet rendu en octobre 2009, la HAS indique que la stratégie de dépistage, reposant jusqu'à présent uniquement sur le volontariat et la responsabilisation individuelle, pourrait évoluer vers une proposition systématique à l'ensemble de la population. Ceci en conservant bien entendu les principes fondateurs du dépistage que sont la confidentialité, l'anonymat, l'information, le consentement éclairé, l'accessibilité financière et la promotion de la démarche volontaire (8).

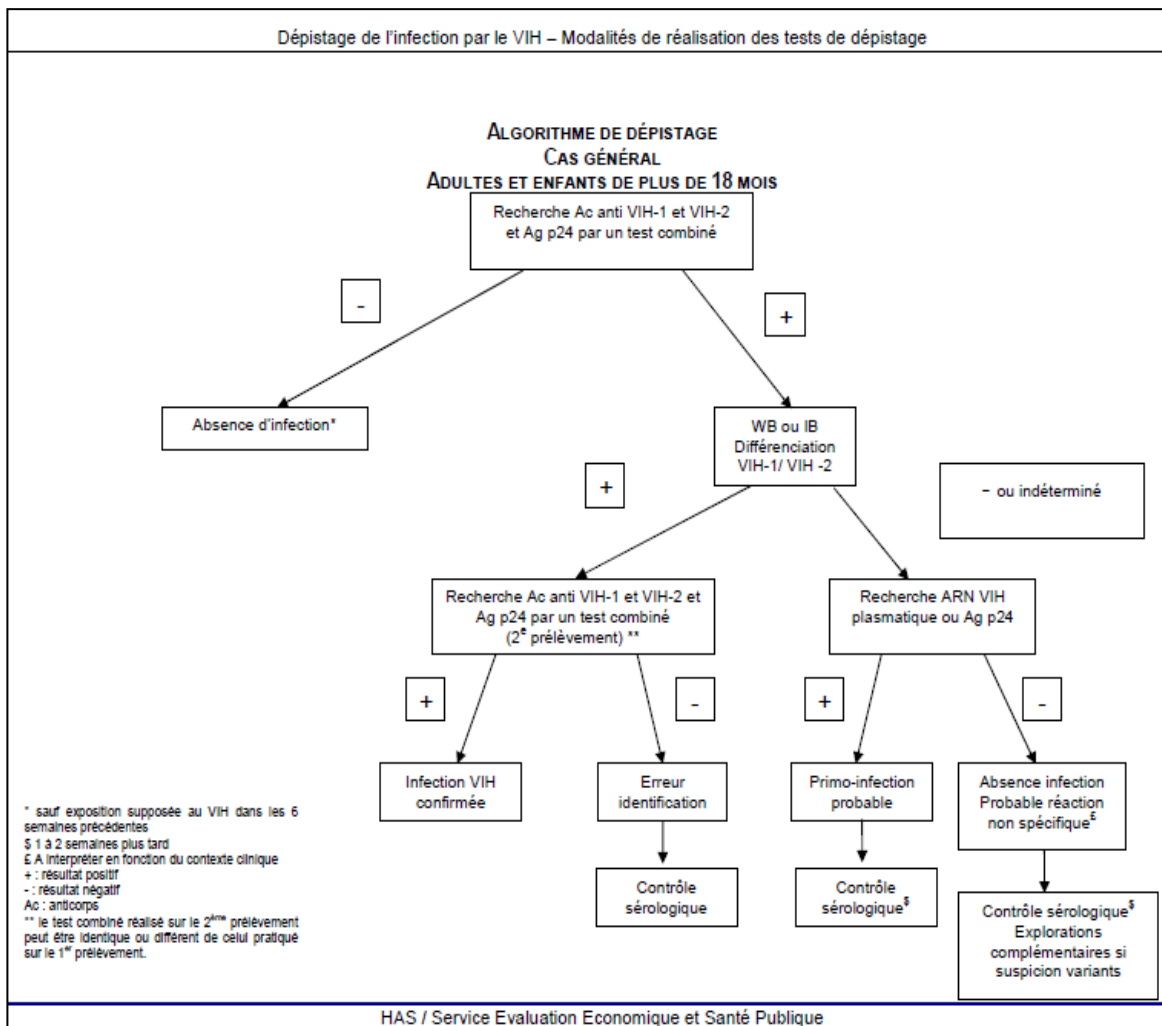


Figure 7 : Arbre décisionnel du dépistage de l'infection par le VIH, d'après http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/recommandations_-_depistage_de_linfection_par_le_vih_en_france_-_modalites_de_realisation_des_tests_de_depistage_2008-10-22_11-55-8_316.pdf

4. Clinique

Si ce n'est les symptômes transitoires de la primo infection, la symptomatologie de l'infection par le VIH est essentiellement liée aux maladies opportunistes développées par le patient en raison de son immunodéficience. L'Organisation Mondiale de la Santé définit quatre stades cliniques d'évolution de l'infection (cf. tableau VII).

Tableau VII : Stades cliniques de l'infection à VIH, d'après http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines_fr.pdf

Classification de la maladie VIH	Stade clinique OMS	Symptômes
asymptomatique	1	Lymphadénopathie généralisée persistante
modérée	2	Perte de poids modérée inexpliquée (< 10 % du poids estimé ou mesuré) Infections récurrentes de voies respiratoires supérieures (sinusite, amygdalite, otite moyenne et pharyngite) Zona Chéilite angulaire Ulcérations buccales récurrentes Prurigo Dermite séborrhéique Infections fongiques de l'ongle

Classification de la maladie VIH	Stade clinique OMS	Symptômes
avancée	3	Perte de poids sévère inexpliquée (> 10 % du poids estimé ou mesuré) Diarrhée chronique inexpliquée depuis plus d'un mois Fièvre persistante inexpliquée (plus de 37,5 °C, intermittente ou constante, depuis plus d'un mois) Candidose buccale persistante Leucoplasie chevelue de la cavité buccale Tuberculose pulmonaire (actuelle) Infections bactériennes graves (pneumonie, empyème, pyomyosite, infection ostéoarticulaire, méningite ou bactériémie) Stomatite ou gingivite nécrosante aiguë ou parodontite nécrosante aiguë Anémie (< 8 g/dl), neutropénie (< 0,5 × 10 ⁹ par litre) et/ou thrombocytopénie chronique (< 50 × 10 ⁹ par litre) inexpliquée
sévère	4	Syndrome cachectique dû au VIH Pneumonie à <i>Pneumocystis</i> Pneumonie bactérienne récurrente Infection herpétique chronique : bucco-labiale, génitale ou ano-rectale de durée supérieure à un mois ; viscérale (tous sites) Candidose œsophagienne (ou candidose trachéale, bronchique ou pulmonaire) Tuberculose extra pulmonaire Sarcome de Kaposi Infection à cytomégalovirus (rétinite ou autres organes) Toxoplasmose cérébrale Encéphalopathie à VIH Cryptococcose extra pulmonaire (y compris méningite) Infection mycobactérienne non tuberculeuse disséminée Leucoencéphalopathie multifocale progressive Cryptosporidiose chronique Isosporose chronique Mycose disséminée (coccidioïdomycose ou histoplasmosse) Septicémie récurrente (y compris à <i>Salmonella</i> non typhoïdique) Lymphome cérébral ou lymphome non hodgkinien à cellules B Carcinome invasif du col de l'utérus Leishmaniose atypique disséminée Néphropathie symptomatique associée au VIH Myocardiopathie symptomatique associée au VIH

4.1 Stade clinique 1 : stade asymptomatique

Il correspond à une phase de réplication intense du virus et de dissémination dans les différentes cellules cibles. La virémie est très importante à ce stade, ce qui explique l'importance du dépistage, afin d'éviter la contamination des partenaires (9).

La primo-infection n'est symptomatique que dans 30 à 70% des cas et les symptômes surviennent dans les deux à quatre semaines qui suivent l'exposition. On observe un syndrome pseudo-grippal, avec fièvre, céphalées, myalgies et asthénie. Dans la moitié des cas il est accompagné d'une éruption maculopapulaire sur le tronc et le visage, et dans 70% des cas d'une pharyngite érythémateuse. L'atteinte biologique se révèle d'abord par une thrombopénie puis une leuco-neutropénie, et enfin une lymphopénie (5).

4.2 Stade clinique 2 : stade modéré

Il rassemble les premières conséquences du déficit immunitaire, dont la perte de poids inexpliquée, les infections récurrentes des voies supérieures, le zona, les onychomycoses.

4.3 Stade clinique 3 : stade avancé

La candidose buccale est l'une des affections opportunistes les plus courantes au cours de l'infection par le VIH. Afin de décider une prise en charge adaptée, il faut vérifier l'absence d'atteinte œsophagienne, ce qui autorise la simplification du traitement aux

bains de bouche à base d'amphotéricine B. Dans certains cas, on peut rencontrer une lésion de type élévation blanchâtre sur les bords latéraux de la langue. Il s'agit de la leucoplasie orale chevelue, pour laquelle il n'existe aucun traitement spécifique. Enfin, des ulcérations d'origine virale, et notamment herpétique, peuvent se développer sur la face interne des lèvres (5).

Les principaux agents responsables des pneumopathies bactériennes sont *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. On observe une toux productive accompagnée de fièvre à début brutal, ainsi qu'un syndrome inflammatoire. La prise en charge peut se faire en ambulatoire, avec une antibiothérapie empirique (5).

Enfin, la pneumonie à *Mycobacterium tuberculosis* peut se voir à n'importe quel stade de l'immunodépression. Les signes cliniques sont peu spécifiques (toux chronique, amaigrissement, fièvre), mais remarquables par leur chronicité et la non amélioration après des antibiothérapies probabilistes. L'intradermoréaction à la tuberculine n'est positive que chez les patients peu immunodéprimés, et l'aspect radiologique des poumons peut être normal chez les patients fortement immunodéprimés, aussi le diagnostic de certitude est-il bactériologique. Il repose sur l'examen direct et la culture des expectorations recueillies par tubage gastrique. L'infection par le VIH est responsable d'une fréquence importante d'atteinte extra pulmonaire, en particulier ganglionnaire, neurologique, urinaire et hépatosplénique. La prise en charge repose sur une quadrithérapie antituberculeuse poursuivie pendant deux mois, relayée par une bithérapie, pour une durée totale de traitement de six mois à un an. Si le traitement a été

bien conduit avec une bonne adhérence du patient, il n'est pas recommandé d'avoir une prophylaxie secondaire, les risques de rechute étant faibles (5).

4.4 Stade clinique 4 : stade sévère

Le stade clinique 4 correspond au syndrome d'immunodéficience acquise constituant un ensemble syndromique de manifestations opportunistes survenant en raison du déficit immunitaire.

4.4.1 *Pneumocystose*

La pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* reste souvent révélatrice d'une infection par le VIH non traitée voire non diagnostiquée. Elle se manifeste par une fièvre élevée, une toux sèche, une altération de l'état général. La radiographie pulmonaire est pauvre, et le diagnostic ne peut être affirmé que sur la présence de kystes de trophozoïtes de *P. jirovecii* dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Une prophylaxie secondaire par triméthoprime (80mg)-sulfaméthoxazole (400mg) une fois par jour doit accompagner toute immunodépression d'un patient ayant déjà souffert d'une pneumocystose (5).

4.4.2 *Atteintes digestives*

4.4.2.1 Infections œsophagiennes

Chez un patient infecté par le VIH, la présence d'une infection œsophagienne est souvent le signe d'une progression de la maladie. Les infections fongiques causées par *Candida albicans* s'expliquent par l'évolution vers la pathogénicité de ce saprophyte

commensal de l'oropharynx, en lien avec une immunodépression. L'œsophagite à *Candida* sp est généralement liée à une candidose buccale. La clinique est principalement à type de dysphagie, et il ne sera pas nécessaire de confirmer le diagnostic par une fibroscopie œsogastroduodénale à partir du moment où une dysphagie est associée à une mycose buccale. Le traitement de référence est le fluconazole par voie orale.

Les œsophagites virales font partie des manifestations d'une infection par le virus de l'herpès ou du cytomégalovirus (CMV). Dans le cas d'une œsophagite herpétique, la réalisation d'une fibroscopie œsogastroduodénale est nécessaire pour mettre en évidence les lésions ulcérées caractéristiques, ainsi que pour pratiquer des biopsies. L'œsophagite à CMV est observée chez les patients fortement immunodéprimés, et s'accompagne d'atteintes extra-œsophagiennes (5).

4.4.2.2 Diarrhées

C'est l'un des symptômes les plus fréquents au cours de l'infection par le VIH, qu'elles soient liées à des infections opportunistes ou aux effets indésirables des traitements. Parmi les étiologies des diarrhées, on retrouve les infections parasitaires comme la cryptosporidiose intestinale ou la microsporidiose, survenant lorsque l'immunodépression est importante ; les infections bactériennes à *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter jejuni*, voire *Clostridium difficile* en cas d'antibiothérapie prolongée ; les infections virales à CMV (5).

4.4.3 *Atteintes nerveuses*

4.4.3.1 Toxoplasmose

La toxoplasmose cérébrale est la conséquence d'une réactivation de *Toxoplasma gondii* à la suite de l'immunodépression induite par l'infection à VIH. En effet ce parasite est largement répandu dans la population générale, et la majorité des adultes en France possèdent une immunité spécifique témoignant d'un contact avec le parasite.

L'apparition des symptômes est souvent subaiguë, puis évolue progressivement en fonction de la localisation des abcès pour donner des céphalées, des troubles de la conscience ou moteurs, ou une crise comitiale.

Le traitement d'attaque par pyriméthamine et sulfadiazine doit être poursuivi quatre à six semaines, et sera utilisé ensuite à demi dose comme traitement d'entretien, jusqu'à l'obtention d'une restauration immunitaire acceptable sous traitement antirétroviral (5).

4.4.3.2 Lymphome cérébral primitif

Le tableau clinique de cette tumeur maligne étant proche de celui de la toxoplasmose cérébrale, le diagnostic différentiel justifie d'instaurer un traitement antitoxoplasmique (5). En l'absence d'amélioration, il faudra alors rechercher la présence de génome du virus d'Epstein-Barr (EBV). En effet, ce dernier est retrouvé dans 90 à 100% des cas de lymphome cérébral primitif chez les patients immunodéprimés. L'immunodéficience permet l'expression des protéines de latence du virus EBV, celle-ci entraînant

l'activation du cycle cellulaire des lymphocytes infectés et l'inhibition de l'apoptose à l'origine du développement tumoral (10).

4.4.3.3 Leucoencéphalite multifocale progressive

Cette affection démyélinisante de la substance blanche est due au JC virus, un virus ubiquitaire qui reste latent dans l'organisme et peut se réactiver à la faveur d'un déficit immunitaire. La clinique est à type d'encéphalite subaiguë avec atteinte des fonctions supérieures : aphasie, troubles de la concentration, troubles moteurs, syndrome cérébelleux. Il n'existe aucun traitement, si ce n'est l'instauration d'une multithérapie anti-VIH (5).

4.4.3.4 Encéphalites virales

L'encéphalite à VIH est souvent une complication tardive de l'infection. L'atteinte des fonctions supérieures, avec troubles de la mémoire, troubles moteurs et cognitifs, est d'évolution rapide vers des signes plus sévères à type de fièvre, troubles de la conscience, aphasie, ataxie. Le traitement repose sur la détermination par génotypage de la résistance du virus et sur l'instauration d'une multithérapie anti-VIH adaptée.

L'encéphalite à CMV survient à un stade encore plus avancé de l'infection et de l'atteinte immunitaire. On observe une atteinte rapide des fonctions supérieures. La virémie CMV est souvent positive et le diagnostic repose sur la mise en évidence de la présence du génome viral dans le liquide céphalorachidien (LCR). Le traitement repose sur une bithérapie intraveineuse anti-CMV, entre autres foscarnet et ganciclovir, qu'il

faudra poursuivre en tant que prophylaxie secondaire jusqu'au contrôle de la charge virale VIH sous thérapie antirétrovirale (5).

4.4.3.5 Cryptococcose

Cryptococcus neoformans est une levure ubiquitaire qui devient pathogène chez les patients immunodéprimés. La clinique est modeste, avec des céphalées rebelles aux antalgiques classiques et parfois des signes neurologiques à type de crise comitiale. L'imagerie étant souvent normale, le diagnostic repose sur l'analyse du LCR. Le traitement d'urgence repose sur une association d'antifongiques par voie IV, dont la fungizone, puis un relais par voie orale avec le fluconazole après négativation de la culture du LCR. Le traitement pourra être arrêté après restauration immunitaire (5).

4.4.3.6 Neuropathies périphériques

On connaît deux étiologies aux neuropathies périphériques : la neuropathie liée au virus VIH, qui dépend du degré de réplication virale et survient donc plutôt chez les patients non traités, et la neuropathie iatrogène liée au traitement antirétroviral. La clinique montre une atteinte particulièrement importante des membres inférieurs, avec des troubles sensitifs parfois insomniants (5).

4.4.4 *Rétinites*

La rétinite due au CMV est fréquente chez les patients dont le taux de CD4 n'est pas contrôlé par un traitement antirétroviral. Cliniquement on observe une baisse importante

de l'acuité visuelle, et le diagnostic de rétinite repose sur un examen du fond d'œil. La PCR CMV est souvent positive, mais sa négativité n'exclut pas le diagnostic de rétinite à CMV. Le traitement doit se faire en urgence, pour limiter l'extension des lésions, conduisant à la cécité.

Il est possible d'observer des lésions différentes de celles laissées par le CMV lors de l'examen du fond d'œil, lésions spécifiques de l'atteinte par le virus varicelle-zona, et qui doivent conduire à instaurer un traitement d'urgence également.

Le traitement repose sur l'injection intraveineuse d'antiviraux, par exemple ganciclovir ou foscarnet. On utilisera ensuite le valganciclovir par voie orale pour la prophylaxie secondaire, obligatoire tant que l'immunodépression persiste (5).

4.4.5 Tumeurs

4.4.5.1 Lymphomes non hodgkinien

Les tumeurs malignes affectant la lignée lymphatique ont une incidence qui augmente avec l'allongement de la durée de vie des patients infectés par le VIH. On retrouve très souvent une co-infection par l'EBV (voir paragraphe 4.3.3.2). Le traitement est adapté à l'état général du patient, et la thérapie antirétrovirale a toute son importance dans la restauration immunitaire, permettant au patient de mieux supporter les chimiothérapies (5).

4.4.5.2 Cancers

Le cancer du col de l'utérus est fréquent chez les femmes infectées par le VIH, et est proportionnel au degré d'immunodépression. Le portage chronique du papillomavirus humain (HPV), potentiellement oncogène, nécessite d'avoir un suivi gynécologique annuel pour toute femme séropositive au VIH (5).

Le cancer anal est également lié aux HPV oncogènes, associés à un déficit immunitaire avancé. Il est donc recommandé de faire un examen proctologique régulier.

Le cancer bronchique a une incidence plus élevée chez les patients sidéens que dans la population générale, qui ne peut être expliquée uniquement par le nombre plus important de fumeurs. Il faut donc informer plus précisément les patients sidéens sur les risques liés à la consommation de tabac, et les orienter vers les consultations de sevrage tabagique (5).

4.4.5.3 Sarcome de Kaposi

Elle est la conséquence d'une infection par le virus oncogène HHV8, de la famille des *Herpes viridae*, et de l'immunodépression. La clinique commence par être cutanée, puis évolue vers une atteinte viscérale. On observe initialement une macule érythémateuse violine, qui s'infiltré progressivement et donne finalement de grandes plaques. Le diagnostic de certitude repose sur l'histologie d'une biopsie prélevée sur une lésion pas trop récente.

Le traitement passe d'abord par l'instauration d'une thérapie antirétrovirale efficace, qui restaure en partie l'immunité et permet l'évolution favorable de la maladie de Kaposi. Ceci n'est mis en place qu'en dehors des formes mettant en jeu le pronostic vital, pour lesquelles l'instauration d'une chimiothérapie d'emblée est nécessaire (5).

5. Traitements

5.1 Mise en place d'un traitement antirétroviral

Les objectifs et les conditions d'initiation d'un traitement antirétroviral sont en constante évolution, au gré des données nouvelles acquises par la science. En 2010, le traitement a pour objectifs de restaurer un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$ avec une charge virale indétectable, c'est-à-dire inférieure à 50 copies/ml, tout en recherchant la meilleure tolérance possible et en améliorant la qualité de vie (6). Par ailleurs un traitement bien conduit permet de réduire le risque de transmission du virus. En effet, dans un couple sérodifférent l'efficacité protectrice du traitement du partenaire infecté par le VIH vis-à-vis de l'autre partenaire est de 92% (11).

Préalablement à l'instauration du traitement, deux données doivent être prises en compte : on ne peut pas guérir l'infection par le VIH avec les moyens thérapeutiques disponibles en 2010, et une interruption de traitement est délétère pour le patient dès lors que le traitement a été instauré. Le moment de mise en place du traitement doit donc tenir compte des effets bénéfiques de celui-ci sur la morbi-mortalité de l'infection et des effets indésirables à long terme des antirétroviraux.

Les recommandations actuelles indiquent que le traitement doit être instauré si :

- le patient est symptomatique (infection opportuniste) : le traitement antirétroviral augmente la survie et ralentit la progression de l'infection

- le patient est asymptomatique avec un taux de CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$: le traitement diminue le risque d'atteindre le stade SIDA et/ou de développer une pathologie des stades cliniques 2 ou 3.

- le patient est asymptomatique avec un taux de CD4 inférieur à $500/\text{mm}^3$: on observe une meilleure réponse virologique et immunologique, une diminution de la morbidité et une augmentation de la survie (6).

D'autres éléments sont à prendre en compte dans la décision d'instaurer un traitement antirétroviral :

- le pourcentage de lymphocytes CD4 : s'ils sont inférieurs à 15% des lymphocytes totaux, le risque d'infections opportunistes est majoré. La pente de décroissance des lymphocytes CD4 doit également être prise en compte (12).

- la charge virale plasmatique : si elle est supérieure à 100 000 copies/ml à l'instauration du traitement, on considère qu'il s'agit d'un facteur pronostique péjoratif. (13 ; 14 ; 15)

- l'âge du patient : la réponse clinique au traitement antirétroviral est moins bonne après cinquante ans (16), et la qualité de la réponse immunologique diminue significativement après soixante ans (17).

- une co-infection par le VHB : le traitement antirétroviral est à initier dès lors que l'indication de traitement de l'hépatite est posée. Le traitement antirétroviral doit comporter deux molécules actives sur le VHB (ténofovir associé à l'emtricitabine ou à la lamivudine).

- une co-infection par le VHC : les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 500/mm³ doivent être traités pour les deux infections. Le traitement anti-VIH doit être instauré en premier, le traitement anti-VHC étant initié lorsqu'une charge virale plasmatique indétectable est obtenue pour le VIH. Les antirétroviraux utilisés doivent être compatibles avec le traitement anti-VHC envisagé.

- les femmes doivent discuter de leur désir de grossesse avec l'équipe soignante, afin d'être informées des contraintes d'une grossesse avant ou pendant un traitement antirétroviral. Le traitement sera adapté à cette perspective et les molécules les moins embryotoxiques seront choisies (6).

5.2 Classes pharmacothérapeutiques

5.2.1 Cibles thérapeutiques

Les premiers antirétroviraux arrivés sur le marché sont les INTI et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Puis les inhibiteurs de la protéase (IP) virale ont été commercialisés, et plus récemment l'inhibiteur d'intégrase, l'antagoniste du récepteur CCR5 et l'inhibiteur de fusion (cf. figure 8).

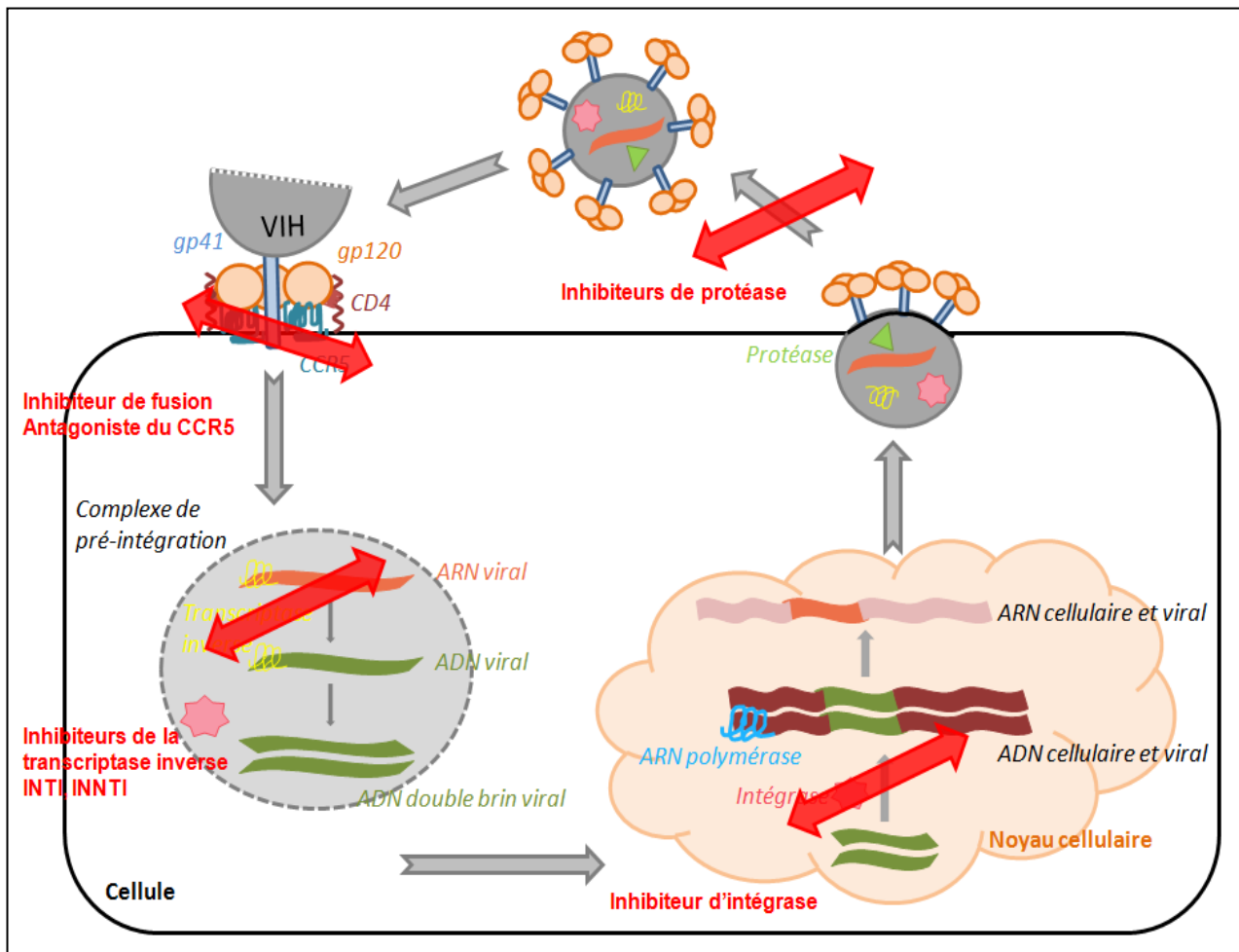


Figure 8 : Cibles des antirétroviraux

Certains éléments de la pharmacologie des antirétroviraux sont communs aux différentes classes de médicaments. Nous n'aborderons dans cette partie que les informations nécessaires à la gestion des interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et les autres traitements.

5.2.2 Effets indésirables communs aux antirétroviraux

La lipodystrophie est une complication au long cours des traitements par antirétroviraux, en particulier on observe une lipoatrophie associée aux INTI et une lipomatose viscérale associée aux IP. La lipodystrophie est majorée par les facteurs de risque suivants : l'âge du patient, une longue durée de traitement, la présence d'anomalies métaboliques.

Une ostéonécrose d'origine multifactorielle est décrite chez les patients présentant des facteurs de risque d'ostéonécrose connus, ou un stade avancé de la maladie ou qui suivent un traitement par antirétroviraux au long cours. Le patient doit être informé de ce risque afin d'avertir le médecin en cas de douleur ou de raideur articulaire (18).

5.2.3 Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse

Cette classe médicamenteuse comprend sept molécules, délivrées dans des spécialités contenant une seule molécule ou une association à doses fixes. (cf. tableau VIII)

Tableau VIII : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Molécule	Spécialité	Association
Abacavir	ZIAGEN®	KIVEXA®, TRIZIVIR®
Didanosine	VIDEX®	
Emtricitabine	EMTRIVA®	TRUVADA®, ATRIPLA®
Lamivudine	EPIVIR®	KIVEXA®, COMBIVIR®, TRIZIVIR®
Stavudine	ZERIT®	
Tenofovir	VIREAD®	TRUVADA®, ATRIPLA®
Zidovudine	RETROVIR®	COMBIVIR®, TRIZIVIR®

5.2.3.1 Éléments communs

Pharmacodynamie

Les INTI sont des prodrogues activées au sein de la cellule par triphosphorylation. Ils agissent en bloquant l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase inverse conduisant à une interruption de réplication virale.

Pharmacocinétique

Les INTI sont peu métabolisés par le foie. Leur élimination est essentiellement rénale sous forme inchangée ou après glucuro-conjugaison.

Effets indésirables

La survenue d'une acidose lactique est un effet indésirable grave commun aux INTI. La présence de facteurs de risque d'acidose lactique est à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par INTI, de même que l'apparition de ces facteurs de risque au cours d'un traitement par INTI. Les facteurs de risque d'acidose lactique sont : une hépatomégalie, une hépatite, une stéatose. Les symptômes sont d'apparition progressive : nausées, vomissements, anorexie, diarrhées, crampes musculaires, paresthésies, puis altération de l'état général avec perte de poids et asthénie, dyspnée, et enfin possible aggravation brutale (18 ; 19).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments éliminés par voie rénale ou modifiant la fonction rénale

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments pouvant contribuer à l'apparition d'une acidose lactique.

5.2.3.2 Abacavir Ziagen®

Pharmacocinétique

La biodisponibilité est de 80% après administration par voie orale, et la concentration plasmatique maximale est atteinte en une heure avec la solution buvable et une heure et demie avec les comprimés. L'absorption n'est pas influencée par une prise alimentaire

concomitante. Le métabolisme hépatique fait intervenir l'alcool-déshydrogénase et la glucuronyl-transférase qui permettent l'obtention de deux métabolites principaux, représentant 66% de la dose initiale. Ces métabolites sont ensuite excrétés dans les urines. L'élimination se fait par voie rénale principalement, 83% de la dose initiale se retrouve dans les urines sous forme inchangée (2%) ou sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination est d'une heure et demie.

Effets indésirables

Les effets indésirables d'apparition précoce et fréquente sont une anorexie, des céphalées, des nausées, des diarrhées, des éruptions cutanées, de la fièvre.

Les réactions d'hypersensibilité sont importantes avec l'abacavir. Le syndrome comprend fièvre et/ou rash, dyspnée, toux, nausées, vomissements, diarrhées, douleur abdominales, malaise. Cette hypersensibilité apparaît au cours des six premières semaines de traitement, et est fortement liée à la présence de l'allèle HLA-B*5701. Malgré tout, l'absence de cet allèle n'empêche pas la surveillance rapprochée des signes d'hypersensibilité. Si un seul symptôme du syndrome d'hypersensibilité apparaît, le traitement doit être arrêté le plus rapidement possible et la réintroduction est contre-indiquée.

L'existence d'une insuffisance hépatique entraîne une précaution d'emploi de l'abacavir. Il n'est pas possible d'éditer des recommandations chiffrées d'adaptation posologique en lien avec les résultats biologiques d'une insuffisance hépatique en raison

de l'importante variabilité interindividuelle. Il faut donc surveiller régulièrement le bilan hépatique et les concentrations plasmatiques d'abacavir.

Des études contradictoires ont montré qu'il existerait un lien entre la prise d'abacavir et la survenue d'infarctus du myocarde. Il est important de modifier les facteurs de risque d'ischémie, s'ils existent, afin de réduire le risque d'infarctus du myocarde chez les patients traités par abacavir (consommation de tabac, surpoids, dyslipidémie, hypertension artérielle) (20).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments qui modifient le métabolisme par les enzymes hépatiques ou l'élimination rénale.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments hépatotoxiques ou augmentant le risque cardiovasculaire.

5.2.3.3 Didanosine Videx®

Pharmacocinétique

La didanosine est dégradée à pH acide, c'est pourquoi elle est présentée sous forme de gélules contenant des micro-granules gastrorésistants. L'absorption est diminuée par une prise alimentaire concomitante, aussi l'administration devra se faire à jeun. Le métabolisme hépatique est celui des purines endogènes et une altération de la fonction

hépatique n'a pas de conséquences. L'élimination est rénale avec une demi-vie d'1,4 heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables d'apparition précoce et le plus souvent réversibles sont des troubles neurologiques, des céphalées, des diarrhées, des nausées, une fatigue.

L'utilisation de didanosine est déconseillée en cas d'antécédents de pancréatite ou en présence de facteurs de risque comme une hypertriglycémie ou l'association à des médicaments pancréatotoxiques.

Des troubles hépatiques d'étiologie inconnue sont décrits, nécessitant une surveillance de la fonction hépatique au cours du traitement, et la maîtrise des facteurs de risque de dégradation du fonctionnement hépatique.

L'apparition de neuropathies périphériques justifie une modification du traitement, en l'absence d'autres facteurs de risque de neuropathie périphérique modifiables.

Des troubles visuels atteignant le nerf optique ou la rétine peuvent survenir et sont prévenus par une surveillance ophtalmologique régulière.

Enfin, les effets indésirables décrits post-commercialisation sont une toxicité hématologique, une alopécie, des chocs anaphylactiques (21).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments modifiant la fonction rénale. La méthode d'administration doit respecter l'intégrité des granules gastro-résistants, pour préserver une absorption correcte.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments hypertriglycéridémiants, pancréatotoxiques, hépatotoxiques, hématotoxiques, provoquant des neuropathies périphériques ou une toxicité oculaire.

5.2.3.4 Emtricitabine Emtriva®

Pharmacocinétique

La concentration plasmatique maximale est atteinte en une à deux heures, et la biodisponibilité par voie orale est de 93% avec les gélules et de 75% avec la solution buvable. L'absorption n'est pas influencée par la prise alimentaire concomitante. Le métabolisme hépatique est limité, et l'élimination est principalement rénale sous forme inchangée, avec une demi-vie de dix heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, des diarrhées, des nausées, une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK). Les effets indésirables plus rares sont la survenue d'acidose lactique, une hépatomégalie, une lipodystrophie, une

insomnie, une toxicité hématologique ou hépatique, des neuropathies périphériques (22).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments néphrotoxiques.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments myotoxiques, hépatotoxiques, hématotoxiques, ou provoquant des neuropathies périphériques.

5.2.3.5 Lamivudine Epivir®

Pharmacocinétique

Elle est bien absorbée au niveau gastro-intestinal avec une biodisponibilité *per os* de l'ordre de 80% et une concentration plasmatique maximale atteinte en une heure. L'absorption n'est pas influencée par la prise alimentaire concomitante. L'élimination est rénale sous forme inchangée, avec une demi-vie d'élimination de sept heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, une insomnie, des nausées, des diarrhées, une alopécie, une toxicité cutanée, des arthralgies. L'apparition de signes cliniques ou biologiques de pancréatite doit faire arrêter le traitement par lamivudine.

Plus rarement, on note une toxicité hématologique, hépatique, la survenue d'acidose lactique, une lipodystrophie, des neuropathies périphériques. (18)

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments éliminés par voie rénale ou modifiant la fonction rénale.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments présentant une toxicité cutanée, pancréatique, hématologiques, hépatique, ou provoquant des neuropathies périphériques

5.2.3.6 Stavudine Zerit®

Pharmacocinétique

La biodisponibilité est de 90% par voie orale, l'absorption est légèrement diminuée par une prise alimentaire concomitante, aussi l'administration devra-t-elle se faire préférentiellement à jeun ou au cours d'un repas léger. Le métabolisme hépatique est faible et l'élimination se fait essentiellement par voie rénale sous forme inchangée, avec une demi-vie d'élimination de deux heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des neuropathies périphériques, des diarrhées, des nausées, une fatigue, une lipodystrophie, des vertiges, des céphalées, des rashs cutanés.

La stavudine est contre-indiquée en cas de pancréatite, et la présence de facteurs de risque ou d'antécédents de pancréatite à l'instauration du traitement nécessite une surveillance rapprochée du patient.

L'administration doit également se faire sous surveillance chez les patients présentant des facteurs de risque d'insuffisance hépatique (co-infection par le VHB ou VHC) et en association aux médicaments hépatotoxiques. La stavudine doit être arrêtée en cas d'augmentation des transaminases au delà de cinq fois la valeur usuelle haute.

Des neuropathies périphériques, avec des engourdissements, fourmillements, douleurs des mains et des pieds, sont fréquemment observées lors des traitements par stavudine. La présence de facteurs de risque (consommation d'alcool ou de médicament présentant cet effet indésirable) ou d'antécédents de neuropathie périphérique impose une surveillance, et la survenue de neuropathie périphérique doit faire envisager l'arrêt du traitement et l'instauration d'un autre antirétroviral (23).

En mars 2011, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ont restreint les indications de la stavudine. Elle ne doit plus être utilisée qu'en cas d'absence d'alternative thérapeutique et sa durée d'utilisation doit être la plus courte possible. Cette décision fait suite aux conclusions de la nouvelle évaluation de la balance bénéfices-risques de la stavudine, qui révèlent un risque augmenté de toxicité potentiellement sévère (neuropathies périphériques, acidose lactique, lipoatrophie) (24).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments éliminés par voie rénale ou modifiant la fonction rénale.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments provoquant des neuropathies périphériques, des rashes cutanés, des vertiges, hépatotoxiques ou pancréatotoxiques.

5.2.3.7 Ténofovir Viread®

Pharmacocinétique

La concentration plasmatique maximale est atteinte en une heure si l'administration est faite à jeun, et en deux heures pour une administration lors d'un repas. La biodisponibilité est de 25% par voie orale, mais elle est augmentée en cas d'administration lors d'un repas. Le métabolisme hépatique est limité. L'élimination est essentiellement rénale, avec une demi-vie d'élimination de douze à dix-huit heures. La dose initiale est retrouvée à 70% ou 80% sous forme inchangée dans les urines.

Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents sont une hypophosphatémie, des vertiges, des nausées, des diarrhées. Plus rarement, on observe une acidose lactique, une pancréatite, une insuffisance rénale, une lipodystrophie. La surveillance de la fonction hépatique doit être régulière, et l'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'augmentation des transaminases (25).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments éliminés par voie rénale ou modifiant la fonction rénale

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments hypophosphatémiant, pancréatotoxiques, néphrotoxiques, hépatotoxiques, provoquant des vertiges ou une acidose lactique.

5.2.3.8 Zidovudine Rétrovir®

Pharmacocinétique

Elle est bien résorbée au niveau intestinal, avec une biodisponibilité de l'ordre de 70%. L'absorption n'est pas modifiée par une prise alimentaire concomitante. L'élimination de la zidovudine se fait principalement par conjugaison hépatique en un métabolite inactif, et sa clairance rénale suit une sécrétion tubulaire significative.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont une toxicité hématologique, pouvant nécessiter l'arrêt du traitement, des céphalées, des nausées, des douleurs abdominales, des diarrhées, une asthénie, une toxicité cutanée et hépatique. Plus rarement on peut observer une acidose lactique, une pancréatite, une pancytopenie (26).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments modifiant la conjugaison hépatique ou la sécrétion tubulaire rénale

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments hématotoxiques, hépatotoxiques, pancréatotoxiques, provoquant des effets indésirables cutanés ou une acidose lactique.

5.2.4 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Trois molécules sont commercialisées début 2012, dont une association à dose fixe avec des INTI. (cf. tableau IX)

Tableau IX : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Molécule	Spécialité	Association
éfavirenz	SUSTIVA®	ATRIPLA®
étravirine	INTELENCE®	
névirapine	VIRAMUNE®	

5.2.4.1 Éléments communs

Pharmacodynamie

Les INNTI se fixent à proximité du site catalytique de la transcriptase inverse dont ils modifient la structure, ce qui bloque l'activité enzymatique ARN- et ADN-dépendante.

Pharmacocinétique

Tous les INNTI sont fortement liés aux protéines plasmatiques. La fraction liée constitue une réserve plasmatique. En cas de déplacement du site de fixation, la fraction libre active sera augmentée et peut être à l'origine d'effets indésirables. Ils sont métabolisés par les cytochromes P450 3A4 et sont tous au moins légèrement inducteurs enzymatiques.

Effets indésirables

Des réactions cutanées sont l'un des effets indésirables potentiellement grave des INNTI. Elles surviennent le plus fréquemment au cours des dix-huit premières semaines de traitement par névirapine ou des quatre à six premières semaines de traitement par éfavirine. Elles peuvent être légère à modérée et céder à la poursuite du traitement avec une amélioration à la prise d'antihistaminique ou de corticoïde. Des réactions plus graves peuvent survenir à type de syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson, voire de DRESS syndrome (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). L'observation de symptômes évocateurs : fièvre, phlyctène, desquamation, ulcération, lésion buccale, conjonctivite, œdème de la face, douleur musculaire ou articulaire, malaise, doit faire arrêter le traitement et nécessite la surveillance du patient avec contrôle de la réaction par les corticoïdes. Un antécédent de réaction cutanée grave avec un INNTI contre-indique toute réintroduction d'INNTI (même s'il ne s'agit pas de la molécule initiale) (27).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments entrant en compétition au niveau des sites de fixation des protéines plasmatiques, avec les médicaments substrats, inhibiteurs ou inducteurs du CYP 3A4.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments pouvant entraîner une toxicité cutanée.

5.2.4.2 Efavirenz Sustiva®

Pharmacocinétique

L'absorption est maximale en trois à cinq heures, et la biodisponibilité est augmentée en cas d'administration après un repas. Il est métabolisé par les CYP3A4 et CYP2B6, puis les métabolites sont glucuronoconjugués. Il est inhibiteur des CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 et inducteur enzymatique. L'élimination se fait dans les fèces principalement avec moins de 35% de la dose initiale retrouvée dans les urines. La demi-vie d'élimination est légèrement diminuée après administrations répétées en raison de l'autoinduction du métabolisme : 52 heures après administration unique et 40 à 50 heures après administrations répétées.

Effets indésirables

L'éfavirenz peut entraîner des troubles de la fonction hépatique qui nécessitent une surveillance même en l'absence d'antécédents personnels.

Des troubles psychiatriques à type de dépression sévère, idées suicidaires, délire voire psychose sont décrits, qui concernent plus fréquemment les patients ayant des antécédents personnels.

Des troubles du système nerveux comme des vertiges, une insomnie, une somnolence, des troubles de la concentration, des rêves anormaux, disparaissent après deux à quatre semaines de traitement et ne sont pas liés à une augmentation du risque de symptômes psychiatriques. Des cas de convulsion ont été rapportés chez les patients épileptiques. La prudence est requise en cas d'association avec un antiépileptique métabolisé par le foie en raison du caractère inducteur enzymatique de l'éfavirenz.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions cutanées, des céphalées, des diarrhées, des nausées et vomissements. Plus rarement, on peut observer une vision floue, des acouphènes, des hépatites, un syndrome de Stevens-Johnson (28).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- associations contre-indiquées : le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, le millepertuis.

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs des CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments hépatotoxiques et les médicaments entraînant des troubles psychiatriques ou neurologiques.

5.2.4.3 Etravirine Intelence®

Pharmacocinétique

L'absorption par voie orale est maximale en quatre heures, et elle est diminuée de 50% en cas de prise à jeun. L'étravirine est substrat des CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19, et suit également la voie de glucuroconjugaison par l'uridine diphosphate glucuronyltransférase (UDPGT). Elle est faiblement inducteur enzymatique et faiblement inhibiteur des CYP2C9 et CYP2C19. La demi-vie d'élimination est de 30 à 40 heures. L'étravirine est retrouvée majoritairement dans les fèces (90%), principalement sous forme inchangée (80%).

Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents sont des éruptions cutanées (20% des patients), des diarrhées, des nausées, des céphalées, des infarctus du myocarde, des thrombocytopénies, des neuropathies périphériques, des reflux gastro-œsophagiens, une insomnie, l'apparition d'un diabète, d'une insuffisance rénale, d'hypertension artérielle. Plus rarement on observe des cas de fibrillation auriculaire, des convulsions, des troubles de la vision, des vertiges, des pancréatites, des syndromes d'hypersensibilité.

Des réactions cutanées d'intensité légère à modérée apparaissent au cours de la deuxième semaine de traitement et sont peu nombreuses après la quatrième semaine.

Une hypersensibilité et des réactions cutanées sévères apparaissent en trois à six

semaines et la régression est bonne avec l'arrêt du traitement et une prise en charge par corticothérapie.

L'utilisation de l'étravirine n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique sévère, et doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée (29).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes hépatiques, notamment les CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 et les médicaments interférant avec la voie de l'UDPGT.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments qui présentent des toxicités cutanée, cardiovasculaire, neurologique, hématologique, rénale, hépatique, pancréatique, et les médicaments qui favorisent l'apparition d'un diabète.

5.2.4.4 Névirapine Viramune®

Pharmacocinétique

La biodisponibilité est supérieure à 90% après administration par voie orale, et l'absorption est maximale en quatre heures. La névirapine est inducteur des cytochromes P450, elle auto-induit son propre métabolisme, ce qui explique que la demi-vie d'élimination d'une dose unique (45 heures) soit plus longue que celle de doses répétées (25 heures). Cette induction est maximale deux à quatre semaines après le début du traitement. L'élimination est urinaire à 80% sous forme de métabolites.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont une granulocytopénie, une hypersensibilité, des rashes cutanés, une hépatotoxicité, des nausées, vomissements, des diarrhées, des myalgies, une fatigue. Plus rarement on peut observer un syndrome de Lyell.

L'atteinte hépatique peut se manifester par une insuffisance hépatique sévère voire une hépatite fulminante. Une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques ne contre-indique cependant pas l'utilisation de la névirapine. L'atteinte hépatique concerne majoritairement les femmes ou les patients ayant des taux de CD4 élevés à l'instauration, aussi pour diminuer le risque et la gravité des effets indésirables la surveillance des dix-huit premières semaines de traitement est importante et l'instauration ne doit pas se faire en présence d'une charge virale détectable chez les patientes ayant un taux de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ ou les patients ayant un taux de CD4 supérieur à 400 cellules/mm³. (27)

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes P450, ou ceux qui modifient la fonction rénale

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments hépatotoxiques, hématotoxiques, ou qui peuvent aggraver une hypersensibilité.

5.2.5 Inhibiteurs de protéase

Parmi les antirétroviraux, il s'agit de la classe médicamenteuse comprenant le plus de molécules (cf. tableau X).

Tableau X : Inhibiteurs de protéase

Molécule	Spécialité
atazanavir	REYATAZ®
darunavir	PREZISTA®
fosamprenavir	TELZIR®
indinavir	CRIXIVAN®
lopinavir/ritonavir	KALETRA®
nelfinavir	VIRACEPT®
ritonavir	NORVIR®
saquinavir	INVIRASE®
tipranavir	APTIVUS®

5.2.5.1 Éléments communs

Pharmacodynamie

Les inhibiteurs de protéase agissent tous en inhibant l'activité de la protéase virale au sein du nouveau virion, ce qui empêche le clivage des précurseurs polyprotéiques Gag et Gag-Pol. Les virions sont donc immatures et non infectants (30).

Les recommandations actuelles indiquent que le ritonavir ne doit plus être utilisé que comme booster en association avec un autre inhibiteur de protéase, à des doses journalières réduites. En effet le ritonavir est un inducteur et surtout un puissant inhibiteur du CYP3A4, et les autres IP sont des substrats de ce cytochrome. Aussi les traitements par inhibiteur de protéase boosté sont donc particulièrement à risque d'interaction médicamenteuse (6).

Pharmacocinétique

Les IP sont fortement liés aux protéines plasmatiques. Ils sont tous substrats et inhibiteurs du CYP3A4.

Effets indésirables

Les IP sont associés à des cas d'hyperglycémie, avec parfois découverte ou aggravation d'un diabète. La surveillance doit être correctement réalisée, pour diminuer le risque d'aller jusqu'à l'acidocétose.

Des troubles musculosquelettiques avec augmentation du taux de créatine phosphokinase, myalgies ou rhabdomyolyse ont été rapportés au cours de traitement par inhibiteurs de protéase. Ces troubles ont été souvent liés à l'utilisation concomitante des IP avec les INTI (30).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments entrant en compétition au niveau des sites de fixation aux protéines plasmatiques, avec les médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments pouvant aggraver une hyperglycémie, ou les médicaments myotoxiques.

5.2.5.2 Atazanavir Reyataz®

Pharmacocinétique

La concentration plasmatique est maximale 2,5 heures après administration par voie orale. Si la prise a lieu au cours d'un repas, la biodisponibilité augmente et les variations de dose sont moindres. Il est donc déconseillé de prendre l'atazanavir à jeun. L'atazanavir est métabolisé principalement par oxydation par le CYP3A4, dont il est inhibiteur. Après élimination par l'organisme, on retrouve 80% de la dose initiale dans les selles et 15% dans les urines. Vingt pour cent de la dose présente dans les selles est sous forme non métabolisée et sept pour cent de la dose présente dans les urines est sous forme non métabolisée.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, des vomissements, des diarrhées, une dyspepsie, de la fatigue, un allongement de l'espace PR à

l'électrocardiogramme et des rash cutanés. Plus rarement on peut observer des œdèmes, des neuropathies périphériques, une dépression, une désorientation, des vertiges, une amnésie, une dyspnée, des cas de pancréatite, de gastrite, d'hématurie, de protéinurie, d'hypertension artérielle, une alopécie, un eczéma, une atrophie musculaire, des aphtes buccaux.

Par son action inhibitrice de l'UDPGT, l'atazanavir peut entraîner une augmentation réversible du taux de bilirubine non conjuguée. Une élévation associée de la bilirubinémie et des transaminases doit cependant faire rechercher d'autres étiologies. Si l'ictère est gênant pour le patient, il faut changer d'antirétroviral, mais ne pas simplement diminuer la dose d'atazanavir au risque de réduire l'efficacité et d'augmenter les résistances.

L'apparition de néphrolithiase doit conduire à une interruption temporaire ou définitive du traitement (30).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments substrats, inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 et les médicaments substrats de l'UDPGT.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments présentant une toxicité digestive, cardiovasculaire, neurologique, musculaire, pancréatique, rénale, hépatique ou des médicaments entraînant des néphrolithiases ou un ictère.

5.2.5.3 Darunavir : Prezista®

Pharmacocinétique

L'absorption du darunavir boosté par le ritonavir est maximale après 2,5 à 4 heures. La biodisponibilité par voie orale du darunavir seul est de l'ordre de 37%, elle augmente à 82% si le darunavir est boosté par le ritonavir. La prise doit se faire au repas. Le métabolisme est majoritairement oxydatif par le cytochrome P450 3A4, dont il est un inhibiteur puissant. Après administration par voie orale, 79% de la dose initiale est retrouvée dans les selles, et 14% dans les urines. On retrouve 41% de darunavir sous forme inchangée dans les selles et 7% dans les urines. Lorsque le darunavir est boosté, la demi-vie d'élimination est de quinze heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des dyslipidémies, une insomnie, des céphalées, des neuropathies périphériques, des vertiges, des diarrhées, des nausées et vomissements, des douleurs abdominales, une asthénie. Les effets indésirables décrits plus rarement sont des troubles hématologiques, une hypersensibilité, une hypothyroïdie, l'apparition d'un diabète, une anorexie, une dépression, une confusion, des convulsions, une dysgueusie, des troubles de la vision, une hypertension artérielle, un reflux gastro-œsophagien, une dyspnée, une alopecie, des myalgies.

Des cas de réactions cutanées sévères, parfois accompagnées de fièvre et/ou d'augmentation des transaminases (syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de

Lyell) ont été décrits. Le traitement doit être arrêté devant toute éruption cutanée sévère ou toute éruption accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleur musculaire ou articulaire, bulles, lésions buccales, hépatite, éosinophilie.

Le darunavir est hépatotoxique. Il peut être à l'origine d'une hépatite aigue ou d'une hépatite cytolytique. La surveillance de la fonction hépatique doit être régulière, et particulièrement rapprochée au cours des premiers mois de traitement en cas de pathologie hépatique préexistante. Le traitement devra être arrêté devant tout symptôme tel que fatigue, anorexie, nausées, ictère, urines foncées, hépatomégalie, augmentation des transaminases (31).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments ayant une toxicité digestive, cardiovasculaire, neurologique, hépatique, hématologique, thyroïdienne, pancréatique, osseuse, musculaire, hypercholestérolémiants ou qui aggravent une hypersensibilité.

5.2.5.4 Fosamprénavir Telzir®

Pharmacocinétique

Le fosamprénavir est une prodrogue, hydrolysé en amprénavir au niveau de l'épithélium intestinal. La concentration plasmatique maximale d'amprénavir est atteinte deux heures

après l'administration de fosamprénavir par voie orale. L'amprénavir est métabolisé par le foie au niveau du CYP3A4. La demi-vie d'élimination est de 7,7 heures si le fosamprénavir est administré seul, et de 15 à 23 heures s'il est boosté par le ritonavir. On ne retrouve pas d'amprénavir sous forme inchangée dans les urines ou les selles.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales, des céphalées, une hypercholestérolémie, une fatigue, une rhabdomyolyse, des éruptions cutanées de type érythémateuses ou maculopapuleuses qui disparaissent généralement spontanément. L'apparition de troubles hépatiques est potentialisée en cas d'administration à un patient co-infecté par le VHB ou le VHC. Des réactions cutanées légères à modérées ne nécessitent pas l'arrêt du traitement et peuvent être prises en charge avec un antihistaminique. Des réactions plus sévères ou accompagnées de manifestations systémiques nécessitent l'arrêt du fosamprénavir (32).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments ayant les mêmes sites de fixation au niveau de l'épithélium intestinal, et les substrats, inducteurs ou inhibiteurs du CYP 3A4.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments présentant une toxicité digestive, musculaire, cutanée, hépatique, ou hypercholestérolémiants.

5.2.5.5 Indinavir Crixivan®

Pharmacocinétique

L'absorption est maximale en cinquante minutes après administration à jeun. L'absorption est identique si l'indinavir est administré à jeun ou au cours d'une collation, en revanche elle est diminuée en cas d'administration au cours d'un repas riche en calories (-80% pour l'aire sous la courbe). La biodisponibilité est de 65% avec l'administration d'une dose unique de 800mg. Le métabolisme est hépatique et fait intervenir le cytochrome 3A4, dont il est inhibiteur. Les sept principaux métabolites sont inactifs. La demi-vie d'élimination est d'1,8 heures, et moins de 20% de la dose initiale est retrouvée dans les urines.

Effets indésirables

Les effets indésirables décrits le plus souvent sont des nausées, des céphalées, des diarrhées, une asthénie, un rash cutané, une altération du goût, des douleurs abdominales, des étourdissements, une hyperbilirubinémie, des myalgies, une hématurie.

On peut observer des lithiases des voies urinaires ou des néphrites tubulo-interstitielles, parfois associées à des insuffisances rénales voire des insuffisances rénales aiguës souvent réversibles. En cas de symptômes type douleur lombaire et/ou hématurie, l'indinavir doit être arrêté quelques jours.

Des anémies hémolytiques aiguës sont décrites, qui peuvent nécessiter d'arrêter le traitement.

En raison de l'aggravation des effets indésirables hépatiques et de l'augmentation du risque de néphrolithiases, l'utilisation d'indinavir chez un patient ayant des troubles hépatiques préexistants n'est pas recommandée (33).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes hépatiques, dont le CYP3A4.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments présentant une toxicité rénale, hématologique, hépatique.

5.2.5.6 Lopinavir/ritonavir Kaletra®

Pharmacocinétique

Le pic de concentration plasmatique maximale est atteint en 4 heures. Les comprimés peuvent être administrés à jeun ou au cours des repas. Le lopinavir est métabolisé par le CYP3A4. Le ritonavir est un inducteur et un inhibiteur de ce cytochrome (voir paragraphe 5.2.3.8). La dose initiale est retrouvée à 10% dans les urines et à 82% dans les selles.

Effets indésirables

Les effets indésirables décrits le plus souvent sont des anémies, des nausées, des diarrhées, des céphalées, des neuropathies périphériques, une anxiété, une hypertension artérielle, un reflux gastro-œsophagien, des myalgies, une fatigue, une dysfonction érectile.

Plus rarement on observe une insuffisance rénale, une rhabdomyolyse, une hépatite, une gastrite, des ulcères buccaux, une thrombose veineuse profonde, une athérosclérose, des vertiges, des acouphènes, des troubles de la vision, des convulsions, une dysgueusie, des rêves anormaux, un hypogonadisme.

L'apparition d'une hypercholestérolémie et d'une hypertriglycéridémie nécessite la surveillance régulière des taux sanguins et éventuellement un traitement par statine. Une hypertriglycéridémie est un facteur de risque de pancréatite, et cet effet indésirable est à envisager devant des nausées, vomissements, douleur abdominales associés ou non à une augmentation de l'amylase et de la lipase sérique. L'arrêt du traitement est nécessaire dès lors que la pancréatite est diagnostiquée.

Un allongement de l'intervalle PR peut se produire. L'association lopinavir/ritonavir devra être administrée avec prudence en cas d'antécédent de myocardiopathie (34).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes hépatiques, notamment le CYP3A4.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments ayant une toxicité hématologique, digestive, neurologique, cardiovasculaire, musculaire, rénale, hépatique, ou qui favorisent les dislipidémies.

5.2.5.7 Nelfinavir Viracept®

Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, la concentration plasmatique maximale a été obtenue après 2 à 4 heures. L'administration du nelfinavir avec des aliments augmente l'exposition et diminue la variabilité pharmacocinétique par rapport à l'administration à jeun. Le nelfinavir agit en partie par l'intermédiaire d'un métabolite actif, dont la formation est catalysée par le CYP 2C19. Le métabolisme du nelfinavir fait par ailleurs intervenir les CYP3A4, CYP2C9 et CYP2D6. La demi-vie d'élimination est de 3,5 à 5 heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des diarrhées, des nausées et des rashs cutanés. Plus rarement, on peut observer une hypersensibilité, une pancréatite, une hépatite, des myalgies ou rhabdomyolyses (35).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments substrats, inhibiteurs ou inducteurs des cytochromes hépatiques, notamment des CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 et CYP2D6.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments ayant une toxicité digestive, cutanée, pancréatique, hépatique, musculaire.

5.2.5.8 Ritonavir Norvir®

Le ritonavir n'est plus utilisé aujourd'hui qu'en tant que potentialisateur pharmacocinétique des autres IP.

Pharmacocinétique

La concentration plasmatique maximale est atteinte en 4 heures après administration orale. La prise alimentaire concomitante augmente l'exposition au ritonavir lorsqu'il est administré en solution buvable, et la diminue lorsqu'il est administré en comprimés. Il a une forte affinité pour la glycoprotéine P (Pgp). Le métabolisme fait intervenir les cytochromes hépatiques, principalement le CYP3A4, dont il est un inducteur et un inhibiteur puissant, et le CYP2D6, ainsi que le CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19. L'élimination se fait essentiellement par le système hépato-biliaire.

Effets indésirables

On n'observe pas d'effets indésirables liés au ritonavir lorsqu'il est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique. Les effets indésirables seront fonction de l'IP associé. Cependant, en cas de signes cliniques ou biologiques de pancréatite le ritonavir doit être arrêté (36).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments substrats, inducteurs et inhibiteurs des cytochromes hépatiques, dont le CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19, ou de la Pgp.

5.2.5.9 Saquinavir Invirase®

Pharmacocinétique

L'absorption est améliorée lorsque l'administration se fait pendant ou après un repas. La biodisponibilité absolue est faible (8%), en raison d'une absorption incomplète et d'un important effet de premier passage hépatique. Le saquinavir est un substrat de la Pgp. Le métabolisme hépatique fait intervenir le cytochrome P450 3A4 à plus de 90%.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des diarrhées, des vomissements, des douleurs abdominales, une asthénie, une anémie, des neuropathies

périphériques, des troubles du sommeil et de la libido, des myalgies, une augmentation des transaminases, une hypersensibilité, un allongement des espaces QT et PR (37).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 ou de la Pgp.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments ayant une toxicité digestive, hématologique, neurologique, hépatique ou qui allongent les espaces QT ou PR.

5.2.5.10 Tipranavir Aptivus®

Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, la concentration plasmatique maximale du tipranavir est obtenue en une à cinq heures. La prise de tipranavir avec de la nourriture améliore la tolérance. C'est un substrat et puissant inducteur de la Pgp. Le métabolisme hépatique fait intervenir le cytochrome 3A4 principalement, mais le tipranavir sous forme inchangée est retrouvé à plus de 90% dans le plasma, et à 80% dans les selles. La demi-vie d'élimination est de six heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des diarrhées, des vomissements, des douleurs abdominales, des céphalées, une asthénie, un rash cutané,

une dyslipidémie. Les effets indésirables décrits plus rarement sont une hypersensibilité, une insomnie, une pancréatite, une hépatite, des neuropathies périphériques, des myalgies, une insuffisance rénale (38).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 de la glycoprotéine P.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments présentant une toxicité digestive, cutanée, neurologique, pancréatique, hépatique, musculaire ou rénale.

5.2.6 Inhibiteur de l'intégrase : raltégravir Isentress®

Pharmacodynamie

Le raltégravir inhibe l'activité de l'intégrase virale. Cette intégrase est nécessaire à l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire.

Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, la concentration plasmatique maximale est atteinte en trois heures. Il est lié à plus de 80% aux protéines plasmatiques. Le raltégravir est éliminé par glucuronidation par l'UDPGT 1A1 avec une demi-vie de neuf heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des diarrhées, des vomissements, des douleurs abdominales, des rêves anormaux, une asthénie, des rash cutanés, des troubles hépatiques, des vertiges, des céphalées. Les effets indésirables décrits plus rarement sont une anorexie, des idées suicidaires, des troubles du rythme, une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale, une dysfonction érectile (39).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments entrant en compétition au niveau des sites de fixation aux protéines plasmatiques ou avec les médicaments métabolisés par la voie de l'UDPGT 1A1.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments présentant une toxicité digestive, neurologique, cutanée, hépatique, cardiovasculaire, musculaire, rénale.

5.2.7 Antagoniste du récepteur CCR5 : maraviroc Celsentri®

Pharmacodynamie

Le maraviroc se lie de façon sélective au récepteur cellulaire aux chimiokines CCR5, empêchant ainsi la liaison du VIH à la cellule.

Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, la concentration plasmatique est maximale après deux heures. La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 75%, et le maraviroc est substrat de la Pgp. Le métabolisme hépatique ne produit que des métabolites inactifs, essentiellement par la voie du CYP3A4. La demi-vie d'élimination est de 13 heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des diarrhées, des vomissements, une asthénie, un rash cutané, des céphalées, une anémie, une anorexie, une insomnie, une augmentation des transaminases. Les effets indésirables décrits plus rarement sont des convulsions, une hyperbilirubinémie, une hypersensibilité, une élévation des CPK, une insuffisance rénale (40).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- modification des paramètres pharmacocinétiques : avec les médicaments entrant en compétition au niveau des sites de fixation aux protéines plasmatiques, avec les médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs de la Pgp ou du CYP 3A4.

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments présentant une toxicité digestive, cutanée, hématologique, neurologique, hépatique, pancréatique, musculaire ou rénale.

5.2.8 *Inhibiteur de fusion : enfuvirtide Fuzéon®*

Pharmacodynamie

L'enfuvirtide est un peptide qui se lie spécifiquement à la protéine gp41 virale, empêchant le réarrangement structural nécessaire à sa fusion avec les protéines de la membrane cellulaire.

Pharmacocinétique

L'administration se fait par voie sous-cutanée. La biodisponibilité absolue est supérieure à 80%. L'enfuvirtide est fortement lié aux protéines plasmatiques, mais les études in vitro ont montré qu'il n'y a pas d'interaction par déplacement du site de fixation. Le catabolisme du peptide libère des acides aminés qui seront recyclés ultérieurement par l'organisme. Il n'entraîne pas d'induction ou d'inhibition des enzymes du CYP450. La demi-vie d'élimination est inférieure à quatre heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des diarrhées, des réactions au site d'injection, une anorexie, une anxiété, des rêves anormaux, des neuropathies périphériques, des vertiges, une pancréatite, des troubles cutanés, des myalgies, une asthénie, des calculs rénaux, une hypersensibilité (41).

Conséquences sur les interactions médicamenteuses

- addition d'effets indésirables : avec les médicaments présentant une toxicité digestive, neurologique, pancréatique, cutanée, musculaire ou rénale.

5.3 Schémas thérapeutiques

Le traitement de première intention est une trithérapie. Les molécules associées peuvent différer selon qu'il s'agit d'une infection à VIH-1 ou VIH-2, ou également d'une coinfection avec le VHB ou VHC. L'objectif du traitement est d'atteindre une charge virale indétectable à six mois. Un test génotypique de résistance est réalisé avant la première instauration du traitement. En dehors des situations d'urgence, il est préférable de planifier l'instauration du traitement avec le patient pour obtenir son adhésion et optimiser le traitement.

La trithérapie de première intention associe deux INTI avec un troisième agent antirétroviral d'une autre classe. Les associations fixes d'INTI sont recommandées en première intention et dans le cas général : ténofovir et emtricitabine (Truvada®) ou éventuellement lamivudine et abacavir (Kivexa®). Le troisième agent peut être un IP boosté avec du ritonavir, un INNTI ou un inhibiteur d'intégrase (raltégravir) (cf. tableau XI) (6).

Tableau XI : Choix préférentiels et alternatives pour un premier traitement antirétroviral, d'après Yeni 2010

Choix préférentiels		
2 INTI	INNTI	Commentaires
TDF/FTC ¹	EFV 600mg x 1	Faible barrière génétique d'EFV
2 INTI	IP/r	Commentaires
TDF/FTC ¹	ATV/r 300/100 mg x1	
	DRV/r 800/100 mg x 1	
	LPV/r 400/100 mg x 2	Ou LPV/r 800/200 mg x 2
ABC/3TC ^{2,3}	ATV/r 300/100 mg x1	
	LPV/r 400/100 mg x 2	
Autres choix possibles		
2 INTI	3 ^{ème} agent	Commentaires
TDF/FTC ¹	NVP 200 mg x 2	Si syndrome dépressif, contre-indication aux IP, CD4 < 400 chez l'homme, < 250 chez la femme – faible barrière génétique de NVP
	SQV/r 1000/100 mg x 2	Faible risque coronarien, augmentation de l'espace QT
	RAL 400 mg x 2	Efficacité démontrée dans un essai randomisé, bonne tolérance, pas d'interaction médicamenteuse ; tolérance cardiovasculaire a priori bonne mais recul limité, faible barrière génétique de RAL
ABC/3TC ^{2,3}	EFV 600mg x1	2 médicaments susceptibles d'entraîner un syndrome d'hypersensibilité – faible barrière génétique d'EFV
	DRV/r 800/100 mg x 1	Association non évaluée dans un essai
	FPV/r 700/100 mg x 2	Efficacité et tolérance similaires à LPV/r
ZDV/3TC	IP/r	Intérêt de ZDV en cas de grossesse ou d'encéphalite à VIH
	EFV 600mg x 1	
<p>1 : précaution en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80mL/min) ou de risque de survenue d'insuffisance rénale. Surveillance rénale en début de traitement.</p> <p>2 : uniquement si HLA B*5701 négatif. Nécessité de surveillance de survenue d'hypersensibilité même si HLA B*5701 négatif.</p> <p>3 : uniquement si CV < 100 000 copies/mL.</p> <p>Glossaire : ABC : abacavir ; ATV : atazanavir ; DRV : darunavir ; EFV : efavirenz ; FPV : fosamprénavir ; FTC : emtricitabine ; LPV : lopinavir ; NVP : névirapine ; RAL : raltégravir ; /r : ritonavir comme booster ; SQV : saquinavir ; TDF : ténofovir ; 3TC : lamivudine ; ZDV : zidovudine.</p>		

Deuxième partie : détermination du nombre et de la nature des interactions médicamenteuses chez les patients ambulatoires traités par antirétroviraux, pharmacie de l'hôpital de la Croix Rouse

1. Introduction

Le rôle du pharmacien dans la prise en charge pluridisciplinaire du patient infecté par le VIH est abordé dès 1993. Au Canada, une étude portant sur des patients ambulatoires séropositifs pour le VIH montre que plus de 70% des patients avait au moins trois prescriptions simultanées. Chaque patient a signalé s'automédiquer, et 35% utilisaient des médicaments sans prescription de leur propre chef (42). La présence d'un pharmacien clinicien permet de réduire les erreurs médicamenteuses, d'améliorer les conséquences du traitement sur la santé du patient et de diminuer le coût du traitement et la durée d'hospitalisation (43 ; 44). En effet, les antirétroviraux, particulièrement les inhibiteurs de protéase, sont à haut risque d'interactions et ont un impact potentiel sur le métabolisme des traitements qui leur sont associés, avec des conséquences plus ou moins graves selon le médicament concerné (45). Le service pharmaceutique de l'hôpital de la Croix-Rousse possède une unité de rétrocession et accueille une partie des patients pris en charge par le service de Maladies Infectieuses et Tropicales de l'hôpital. Nous sommes donc particulièrement concernés par la problématique de l'analyse pharmaceutique des prescriptions des patients traités par antirétroviraux, dans l'objectif d'améliorer la qualité des soins reçus par les patients.

2. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est de déterminer la nature et la fréquence des interactions médicamenteuses détectées entre le traitement antirétroviral et les autres traitements.

3. Méthodes

3.1 Population et période

Notre étude était prospective et a concerné tous les patients ambulatoires venus chercher leur traitement antirétroviral entre le 01/07/2005 et le 31/12/2010. Nous avons demandé à tous les patients se présentant à la rétrocession s'ils prenaient d'autres traitements en plus de leur traitement antirétroviral, et, s'ils nous fournissaient leurs différentes prescriptions pour analyse, ils étaient inclus dans l'étude.

3.2 Procédure de dispensation des antirétroviraux

Les médicaments sont dispensés aux patients ambulatoires par les préparateurs du secteur rétrocession, par les étudiants en pharmacie, sous contrôle d'un pharmacien, ou par les pharmaciens. Au moment de l'étude, la pharmacie ne dispensait aux patients ambulatoires que les antirétroviraux, c'est pourquoi nous nous sommes limités à l'étude des interactions médicamenteuses concernant les antirétroviraux. L'ensemble du personnel pharmaceutique dispensant des médicaments antirétroviraux suit une formation initiale validée rappelant les éléments essentiels de leur pharmacologie. Les connaissances sont remises à jour régulièrement par une formation continue. Quel que

soit le statut du dispensateur, un double contrôle de la dispensation est réalisé. A chaque dispensation sont notées sur un document propre au patient la date et les unités délivrées. On trouve également sur ce document mention des analyses pharmaceutiques réalisées pour ce patient (date de l'analyse, existence d'une interaction, médicaments impliqués). Si l'analyse date de plus de trois mois, ou en cas de changement de traitement, une nouvelle analyse est effectuée (cf. Annexe 1). Lors de la dispensation, tous les problèmes pharmaceutiques (par exemple concernant les posologies, le mode d'administration, les obligations réglementaires, etc.) sont résolus extemporanément. L'analyse pharmaceutique de l'association des différentes prescriptions d'un patient est réalisée sur un temps dédié, indépendamment de la dispensation.

3.3 Procédure d'analyse pharmaceutique

L'analyse pharmaceutique est réalisée par un pharmacien, un interne en pharmacie ou un étudiant en cinquième année hospitalo-universitaire, sous contrôle d'un pharmacien. Pour chaque analyse pharmaceutique, un document écrit rassemble les informations suivantes : les informations personnelles du patient, l'ensemble de son traitement médicamenteux en dénomination commune internationale y compris les traitements homéopathiques, de phytothérapie ou les compléments alimentaires, les interactions médicamenteuses détectées après consultation des différentes sources documentaires, la conduite à tenir proposée par la référence bibliographique, la démarche du pharmacien et la réponse du prescripteur le cas échéant (cf. Annexes 2 et 3).

3.4 Sources documentaires

Les différentes sources que nous avons consultées au cours de l'analyse pharmaceutique sont le dictionnaire VIDAL, le Thésaurus de l'AFSSAPS, les documents d'information tels que la revue Prescrire® ou le site internet de l'Université de Liverpool www.hiv-druginteractions.com, la base de données Pubmed et enfin le document issu d'une veille documentaire réalisée dans le service (46).

3.5 Critères d'évaluation

Nous avons recensé pour chaque patient qui a bénéficié d'une analyse les molécules constituant le traitement antirétroviral et l'existence ou non d'une interaction (cf. Annexe 4). Pour les patients dont les ordonnances présentaient une interaction, nous avons relevé : l'antirétroviral concerné par l'interaction ; la classe anatomique, chimique et thérapeutique (ATC) selon l'OMS à laquelle appartient la molécule associée concernée ; le niveau de contrainte de l'interaction ; la conduite à tenir et l'intervention pharmaceutique face à l'interaction ; le devenir de l'interaction (cf. paragraphe 3.7). A partir du 1^{er} janvier 2009, nous avons utilisé l'outil de recueil et de classification des interventions pharmaceutiques élaboré par la Société Française de Pharmacie Clinique afin de codifier les problèmes rencontrés et les interventions pharmaceutiques. La fiche de codification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse est proche de celle de Weidle (Etats-Unis) (47) et Mallet (Canada) (48), puisque cinq items ont été repris tels quels : 1.2. indication non traitée ; 1.3. sous-dosage ; 1.4. surdosage ; 1.5. médicament non indiqué ; 1.7. effet indésirable. Les libellés des autres items ont été

modifiés, pour obtenir la formulation la plus claire possible : 1.1. non conformité aux référentiels ou contre-indication ; 1.10. monitoring à suivre ; 1.9. traitement non reçu et 1.8. voie et/ou administration inappropriée. Enfin l'item 1.6. interactions médicamenteuses a été hiérarchisé en cinq catégories : quatre sont celles validées par le groupe de travail sur les interactions médicamenteuses (GTIAM) de l'AFSSaPS (6.1. association à prendre en compte APC ; 6.2. précaution d'emploi PE ; 6.3. association déconseillée AD ; 6.4. contre-indication CI) et la cinquième (6.5. interaction publiée mais non validée par le GTIAM) correspond aux interactions connues du pharmacien et signalées dans la littérature mais trop récentes pour être approuvées par le GTIAM. (cf. Annexe 5) (49). Au cours de l'analyse pharmaceutique, tous les items étaient vérifiés, mais notre étude n'a recensé que les problèmes cotés 1.6. interaction. Enfin, la codification des interventions pharmaceutiques est faite selon sept items : 2.1. ajout ; 2.2. arrêt ; 2.3. substitution/échange ; 2.4. choix de la voie d'administration ; 2.5. suivi thérapeutique ; 2.6. optimisation des modalités d'administration ; 2.7. adaptation posologique (cf. Annexe 6) (49).

3.6 Communication avec le patient

L'intérêt de l'analyse pharmaceutique des associations d'ordonnances et le bénéfice qu'elle représentait pour le patient lui étaient expliqués régulièrement lors des dispensations d'antirétroviraux, particulièrement pour les nouveaux patients et lorsque la fiche de dispensation d'un patient indiquait que la précédente analyse datait de plus de trois mois. Nous avons demandé au médecin prescripteur, une fois au courant de l'interaction détectée et après avoir décidé de la conduite à tenir, de contacter lui-même

le patient pour lui indiquer la solution retenue. Etant donné que cette solution était notée dans le dossier de dispensation du patient, nous pouvions vérifier lors des dispensations ultérieures la bonne compréhension par le patient et le respect de ces nouvelles indications.

3.7 Communication avec le médecin

Lorsqu'une interaction était détectée, le pharmacien contactait le médecin prescripteur, infectiologue ou autre prescripteur. Le but de l'entretien était de signaler l'interaction et de proposer une conduite à tenir. Les prescripteurs n'étaient contactés qu'en cas de contre-indication, d'association déconseillée, ou d'interaction médicamenteuse pour laquelle une conduite à tenir précise est donnée par la référence bibliographique (substitution médicamenteuse par exemple). La réponse du prescripteur était incluse dans les résultats. L'intervention pharmaceutique était considérée comme prise en compte (PEC) lorsque le prescripteur appliquait la solution proposée dans l'intervention pharmaceutique, non prise en compte (NPEC) lorsque celui-ci ne retenait pas le signalement du problème, et non renseignée (NR) en l'absence de réponse du médecin.

4. Résultats

4.1 Généralités

Au cours des soixante-six mois de l'étude, l'équipe pharmaceutique a dispensé plus de cinquante mille lignes de traitement. Nous avons analysé 568 associations d'ordonnances, la durée moyenne de chaque analyse étant de 29 minutes. En moyenne, les patients dont les ordonnances ont été analysées étaient âgés de cinquante-six ans. Il y avait 79% d'hommes, 19% de femmes et 2% non renseigné.

4.2 Antirétroviraux concernés

Le traitement antirétroviral des patients était souvent une trithérapie (54,0%) ou une quadrithérapie (41,5%). La bithérapie et la pentathérapie représentaient respectivement 2,3% et 2,1% des ordonnances analysées (cf. figure 9).

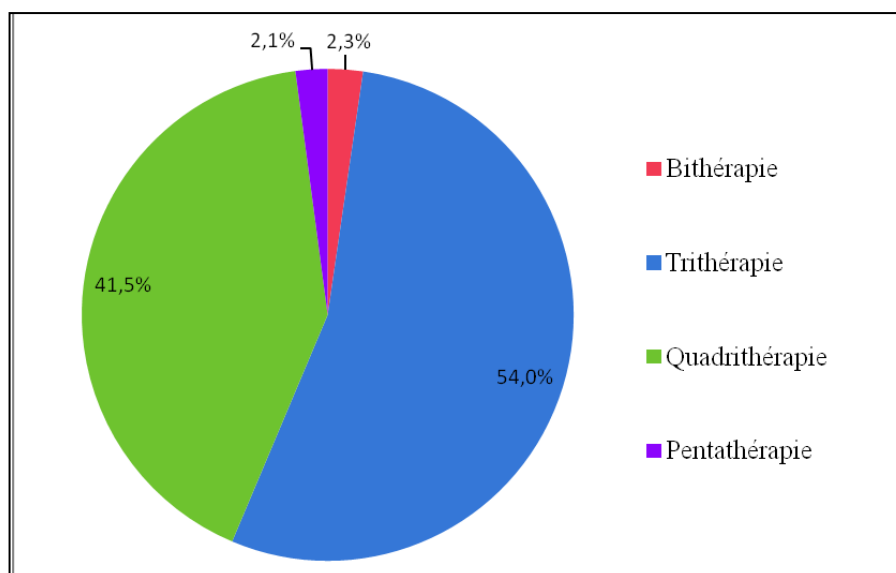


Figure 9 : Fréquence de chaque type de traitement antirétroviral

Nous retrouvions un inhibiteur de protéase dans 76,6% des ordonnances analysées, et 82,8% des traitements par IP comprenaient un IP boosté par le ritonavir. En dehors du ritonavir présent sur plus de la moitié des ordonnances analysées, les trois IP retrouvés le plus fréquemment étaient l'atazanavir, le fosamprénavir et le lopinavir. Parmi les INTI, les plus fréquents étaient l'emtricitabine, la lamivudine, et le ténofovir. Nous retrouvions un INNTI dans 22% des ordonnances analysées (cf. tableau XII). Dans le tableau XII, le total pour les INTI ne pouvait pas être calculé car la plupart du temps deux INTI sont associés entre eux, contrairement aux IP qui sont utilisés seuls (hors ritonavir), et aux INNTI.

Tableau XII : Fréquence de prescription des différents antirétroviraux dans les ordonnances analysées

Molécules	Nombre de prescriptions analysées comportant la molécule	Fréquence (%) sur l'ensemble des prescriptions analysées	Total (%)
<i>Inhibiteurs de protéase</i>			
Amprénavir	2	0,4	76,6 (ritonavir exclu)
Atazanavir	90	15,8	
Darunavir	42	7,4	
Fosamprenavir	89	15,7	
Indinavir	1	0,2	
Lopinavir	135	23,8	
Nelfinavir	22	3,9	
Ritonavir	360	63,4	
Saquinavir	41	7,2	
Tipranavir	13	2,3	
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>			
Abacavir	90	15,8	-
Didanosine	69	12,1	
Emtricitabine	241	42,4	
Lamivudine	193	34,0	
Stavudine	12	2,1	
Ténofovir	301	53,0	
Zalcitabine	2	0,4	
Zidovudine	167	29,4	
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>			
Etravirine	16	2,8	22,0
Efavirenz	51	9,0	
Névirapine	58	10,2	
<i>Autres</i>			
Enfuvirtide	29	5,1	5,1
Maraviroc	11	1,9	1,9
Raltégravir	71	12,5	12,5

4.3 Ordonnances présentant des interactions médicamenteuses

Parmi les ordonnances analysées, 36,6% sont concernées par un problème d'interaction médicamenteuse. Il faut noter que sur une ordonnance recensée comme comportant des interactions médicamenteuses, plusieurs interactions pouvaient exister. Nous avons détecté 386 interactions médicamenteuses, soit en moyenne 1,9 interaction par ordonnance. Les interactions concernaient majoritairement les IP (61,1% des interactions détectées), et principalement le ritonavir (48,2%), l'atazanavir (5,4%) et le fosamprenavir (2,6%) (cf. figure 10).

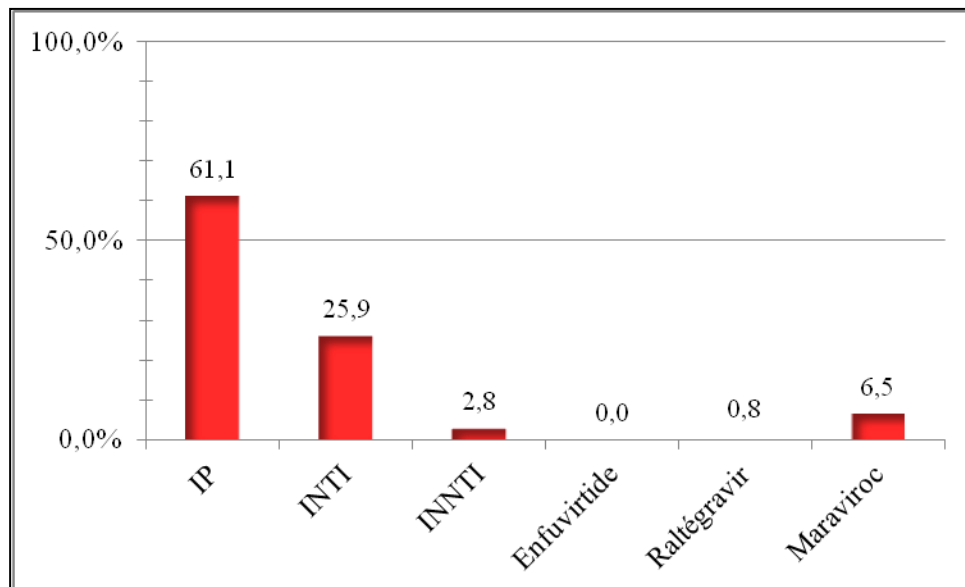


Figure 10 : Fréquence d'implication des différentes classes d'antirétroviraux dans les interactions médicamenteuses détectées

4.3.1 Interactions détectées

Nous n'avons recensé pour l'étude que les problèmes d'interaction médicamenteuse (1.6 de la cotation SFPC). Parmi les interactions détectées, 1,8% étaient des associations à prendre en compte, 3,4% nécessitaient des précautions d'emploi, 3,1% des associations déconseillées, 9,3% des contre-indications, 70,7% étaient publiées mais non validées par le GTIAM et 11,7% étaient non renseignées (cf. tableau XIII).

Tableau XIII : Fréquence des interactions selon leur niveau de contrainte

Niveau de contrainte de l'interaction	Total (%)
6.1 Association à prendre en compte	1,8
6.2 Précaution d'emploi	3,4
6.3 Association déconseillée	3,1
6.4 Contre-indication	9,3
6.5 Publiée mais non validée par le GTIAM	70,7
Non renseigné	11,7

4.3.2 Conséquences potentielles des interactions

Nous avons relevé les conséquences possibles des interactions entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2010. Les interactions auraient conduit dans la majorité des cas à une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés. Cette augmentation des concentrations aurait pu majorer le risque d'effets indésirables. Dans 9% des cas, il s'agit d'une addition des effets indésirables, en l'occurrence la néphrotoxicité, des antirétroviraux et des molécules associées (cf. figure 11).

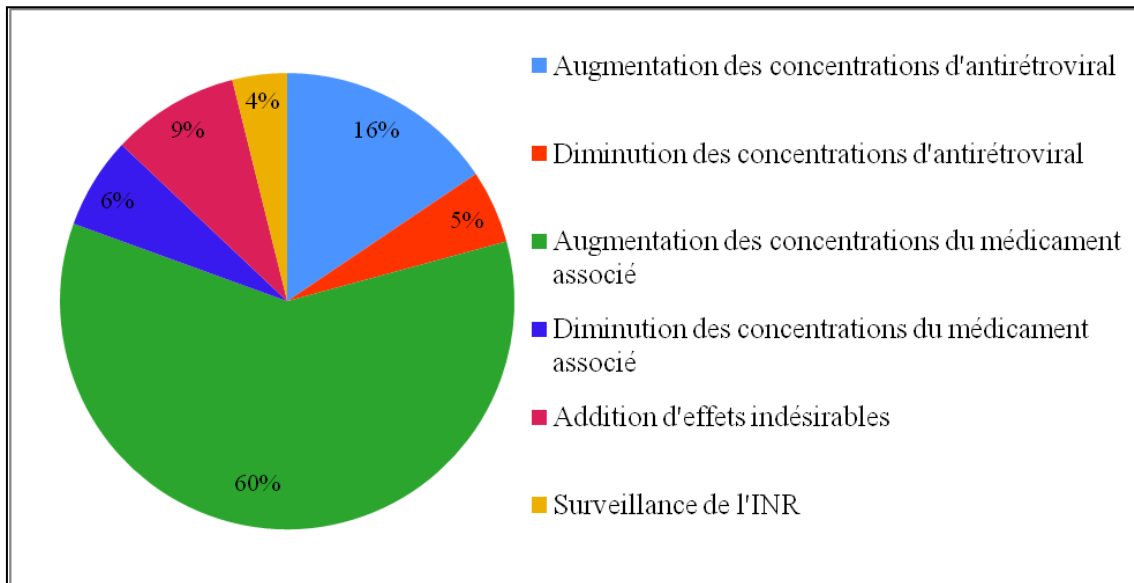


Figure 11 : Conséquences des interactions médicamenteuses

4.3.3 Interventions pharmaceutiques

Nous avons des résultats pour la période de recueil du 01/01/2009 au 31/12/2010. En effet, entre le 01/07/2005 et le 31/12/2008 notre tableau de recueil des données ne permettait pas de recenser cette information. Nous avons proposé l'arrêt d'un médicament sans substitution dans 11% des situations d'interaction, une substitution médicamenteuse dans 12,3% des cas, un suivi thérapeutique dans 38,4% des cas, et une adaptation posologique dans 12,3% des cas. Nous n'avons pas fait de proposition d'intervention pharmaceutique dans 12,3% des cas d'interaction, et 13,7% sont non renseignés (cf. figure 12).

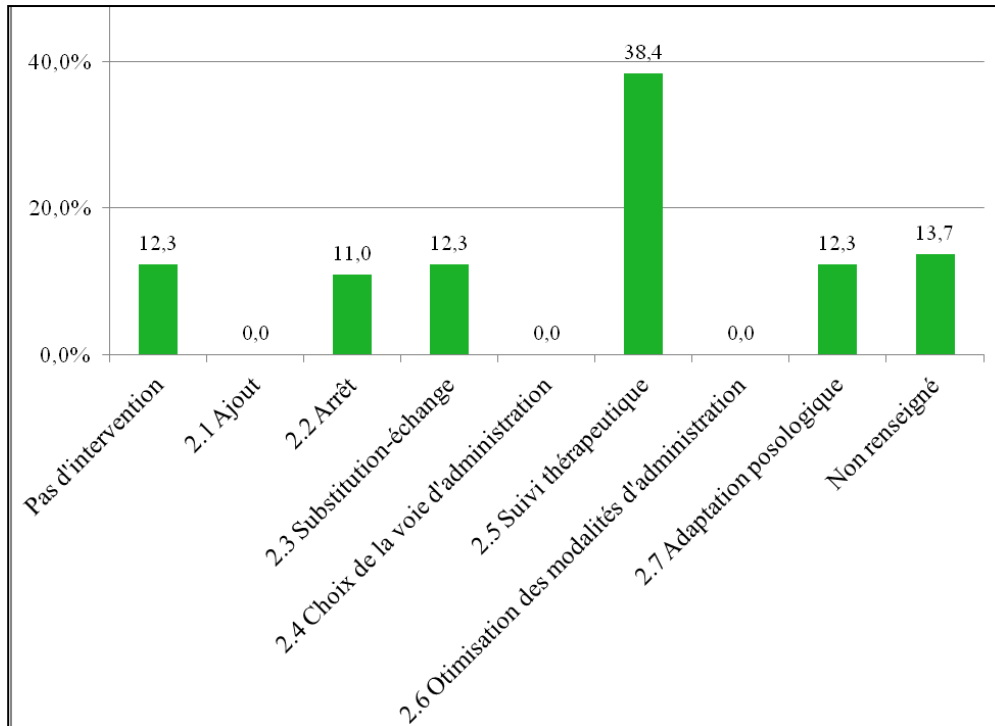


Figure 12 : Fréquence de choix des différentes interventions pharmaceutiques

4.3.4 Adaptation de l'intervention pharmaceutique au niveau de contrainte de l'interaction

Le type d'intervention pharmaceutique varie selon le niveau de contrainte de l'interaction. En effet, lorsque nous avons détecté une association déconseillée ou une contre-indication, nous avons proposé l'arrêt dans plus de la moitié des cas. Pour les interactions de niveau de contrainte plus faible (à prendre en compte ou nécessitant une précaution d'emploi), le suivi thérapeutique a été l'intervention pharmaceutique la plus fréquente (cf. figure 13).

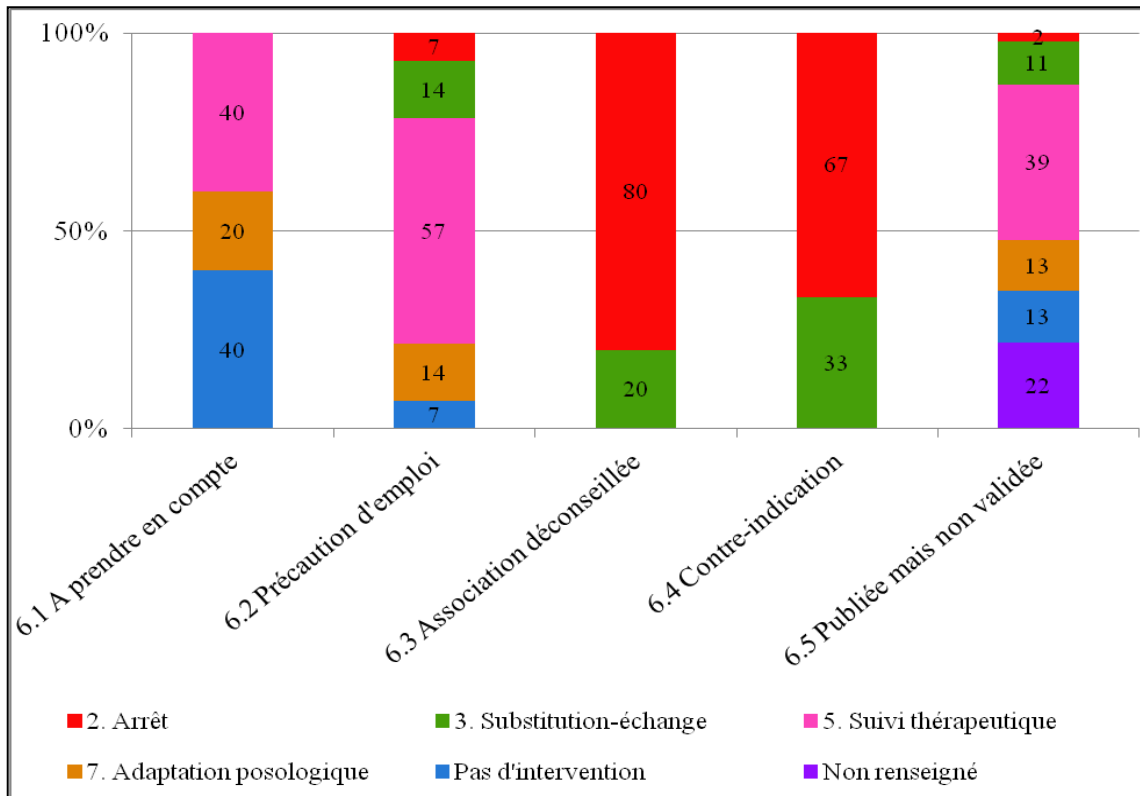


Figure 13 : Intervention pharmaceutique selon le niveau de contrainte de l'interaction

4.3.5 Devenir des interactions détectées

Sur les 386 interactions détectées, nous en avons signalé 38,1% au médecin. Parmi les 147 interactions signalées au médecin, les associations à prendre en compte représentaient 3,4% des signalements, les précautions d'emploi 5,4%, les associations déconseillées 7,5%, les contre-indications 24,5%, les interactions publiées mais non validées par le GTIAM 59,2%.

Parmi les 239 interactions non signalées, les associations à prendre en compte représentaient 0,8%, les précautions d'emploi 2,1%, les associations déconseillées 0,5%, les interactions publiées mais non validées par le GTIAM 77,8%, et les interactions non renseignées 18,8%. Toutes les contre-indications ont été signalées (cf. figure 14).

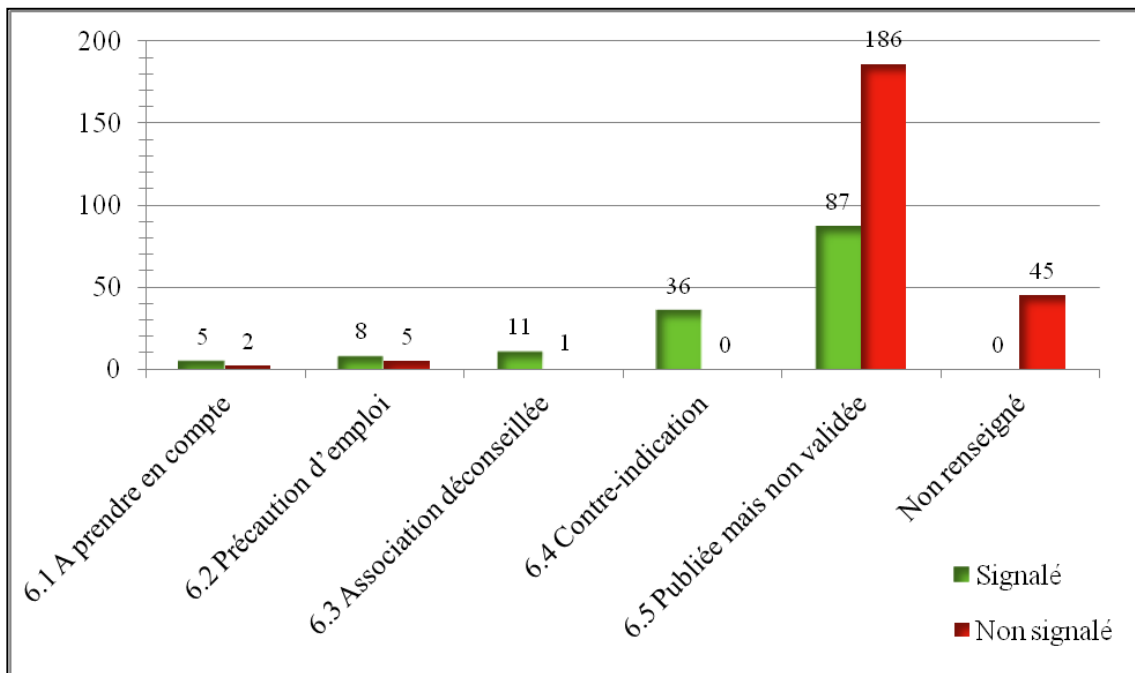


Figure 14 : Attitude face à une interaction selon son niveau de contrainte

4.3.6 Devenir et acceptation des interventions pharmaceutiques en fonction des problèmes détectés

Après signalement au prescripteur, 58,5% des interventions pharmaceutiques ont été prises en compte par le médecin, 12,9% ne l'ont pas été et 28,6% sont restées non

renseignées. Les ordonnances que nous avons signalées au médecin représentaient 42,3% des ordonnances présentant une interaction.

L'acceptation des interventions pharmaceutiques varie peu selon le niveau de contrainte de l'interaction signalée. En effet, 58,3% des contre-indications signalées au médecin ont été prises en compte et 56,3% des interactions publiées mais non validées l'ont été également (cf. figure 15).

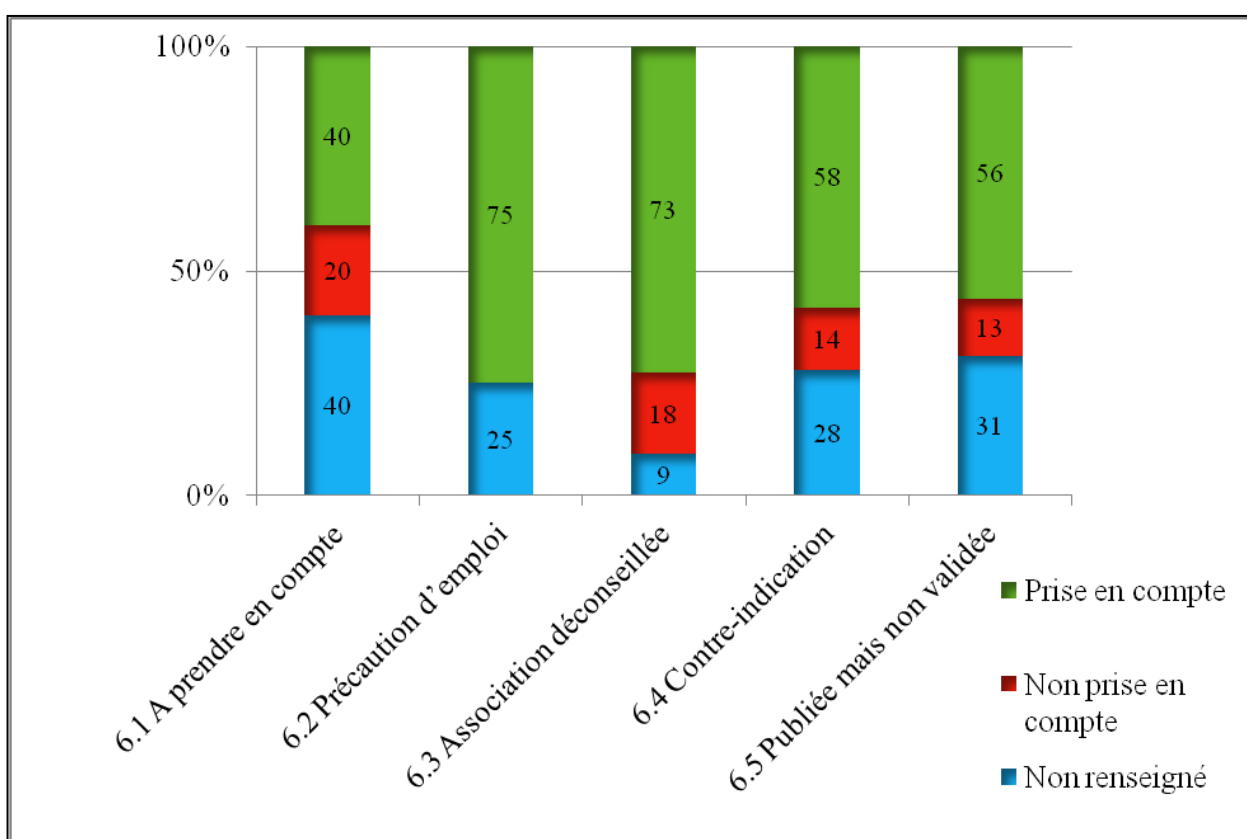


Figure 15 : Acceptation des interventions pharmaceutiques selon le niveau de contrainte de l'interaction

4.4 Médicaments associés

Les classes ATC les plus concernées par les interactions médicamenteuses correspondaient aux médicaments des voies digestives et métaboliques (A), du système cardiovasculaire (C), les anti-infectieux à usage systémique (J) et les médicaments du système nerveux (N) (cf. figure 16 et tableau XIV). Les molécules associées les plus souvent impliquées étaient : pour la classe A, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et le loperamide ; pour la classe B, l'acide acétylsalicylique ; pour la classe C, les inhibiteurs de la hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase ; pour la classe J, l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, la clarithromycine et le fluconazole ; pour la classe N, les benzodiazépines et apparentés, le dextropropoxyphène, le tramadol, les neuroleptiques atypiques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (cf. tableau XIV).

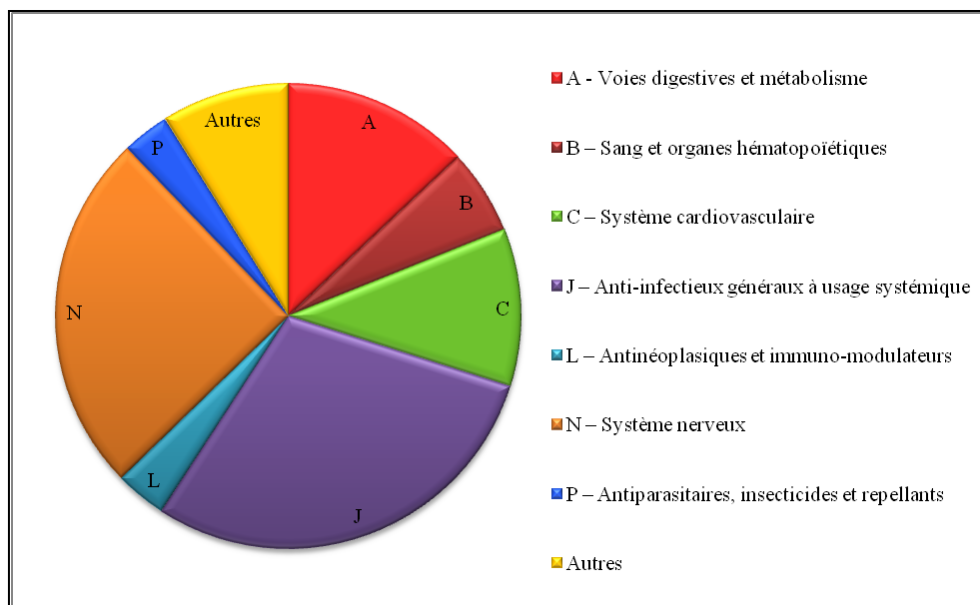


Figure 16 : Part d'implication de chaque classe ATC dans les interactions médicamenteuses

Tableau XIV : Fréquence d'implication des différentes classes ATC dans les interactions médicamenteuses

Classe ATC et molécules		Nombre d'interactions	Total (%)
A - Voies digestives et métabolisme		44	13,0
	Inhibiteurs de la pompe à proton	13	3,8
	Lopéramide	18	5,3
B – Sang et organes hématopoïétiques		20	5,9
	Acide acétylsalicylique	13	3,8
C – Système cardiovasculaire		37	10,9
	Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	24	7,1
D – Médicaments dermatologiques		6	1,8
G – Système génito-urinaire et hormones sexuelles		4	1,2
H – Hormones systémiques		7	2,1
J – Anti-infectieux généraux à usage systémique		99	29,3
	Triméthoprim-sulfaméthoxazole	37	10,9
	Clarithromycine	12	3,6
	Fluconazole	19	5,6
L – Antinéoplasiques et immuno-modulateurs		12	3,6
M – Muscles et squelette		6	1,8
N – Système nerveux		85	25,1
	Benzodiazépines et apparentés	39	11,5
	Dextropropoxyphène	13	3,8
	Tramadol	10	3,0
	Neuroleptiques atypiques	11	3,3
	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	11	3,3
P – Antiparasitaires, insecticides et repellants		11	3,3
R – Système respiratoire		7	2,1
S – Organes sensoriels		0	-
V - Divers		0	-

5. Discussion

L'objectif de ce travail était de déterminer la nature et la fréquence des interactions médicamenteuses entre le traitement antirétroviral et le(s) traitement(s) de médecine ambulatoire d'une population de patients ambulatoires infectés par le VIH. L'analyse pharmaceutique des prescriptions arrivant dans le service est une partie importante de l'acte de dispensation, régi par le Code de la Santé Publique (1). Des publications ont étudié la survenue des interactions médicamenteuses des antirétroviraux dans les populations de patients hospitalisés (50 ; 51) mais peu existent sur les patients ambulatoires. Pourtant, contrairement aux patients hospitalisés, les patients ambulatoires consultent assez fréquemment différents médecins et associent donc différents traitements (52). Ils utilisent aussi les médicaments non soumis à prescription, ce qui augmente le risque de voir une interaction médicamenteuse. Une étude menée via internet sur deux cents patients traités par antirétroviraux rapporte que 46% d'entre eux soignent les effets indésirables gastro-intestinaux des antirétroviraux (reflux gastro-œsophagien ou ulcération de l'estomac) avec des IPP ou des antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 sans prescription, et 76% par des antiacides (53).

Généralités

Nous avons dispensé plus de cinquante mille lignes de traitement antirétroviral, et analysé 568 associations d'ordonnances parmi lesquelles nous avons détecté 386 interactions médicamenteuses. Au cours d'une étude plus vaste réalisée chez des patients hospitalisés (dans différents services de médecine et chirurgie) 70 849

prescriptions ont été analysées et 7 073 interventions pharmaceutiques ont été communiquées aux prescripteurs. Les interventions portaient sur tous les types de problèmes retenus par la SFPC (cf. Annexe 5), dont 820 concernant un problème d'interaction médicamenteuse (54). La différence principale entre cette étude et la notre réside dans le fait que nous avons collecté les différentes ordonnances d'un même patient pour nous assurer de l'absence d'interactions entre les différents traitements, alors que cette étude a analysé l'unique prescription du service hospitalier. Une autre étude réalisée dans le milieu hospitalier a analysé 68 prescriptions de patients traités par antirétroviraux, et détecté 49 erreurs médicamenteuses. Les erreurs n'étaient pas répertoriées par type d'erreur mais par degré de gravité potentielle pour le patient. Cependant les auteurs précisent que la grande majorité des erreurs détectées au cours de l'hospitalisation sont les co-prescriptions de médicaments pouvant entraîner des interactions cliniquement significatives avec les antirétroviraux du traitement du patient (55). Enfin, une étude menée à l'hôpital de Liverpool indique que 86 interactions cliniquement significatives ont été détectées chez 43 des 159 patients traités par antirétroviraux inclus dans l'étude (56).

Sources documentaires et interactions médicamenteuses détectées

L'analyse pharmaceutique nécessite la consultation de plusieurs sources documentaires. Les différences existant entre les interactions médicamenteuses théoriques et les interactions documentées rendent difficiles la gestion des interactions impliquant les antirétroviraux. La recherche des interactions doit être effectuée lors de toute initiation ou changement de traitement, ou en cas d'inefficacité ou de toxicité en l'absence d'autre

cause identifiée. Malgré tout, rester au courant des dernières données concernant les interactions avec les antirétroviraux est compliqué en raison de la vitesse à laquelle les nouvelles informations sont disponibles, à travers les études *in vivo*, les *cases reports* et les études de pharmacocinétique (57). C'est pourquoi la formation continue des personnes habilitées à dispenser les antirétroviraux et la consultation de plusieurs sources documentaires lors de l'analyse pharmaceutique est nécessaire. Un recensement des interactions impliquant les antirétroviraux réalisé en 2005 avait montré que le dictionnaire VIDAL® ne fournissait l'information la plus précise que pour trente et un pour cent des interactions et qu'il existait plus de neuf cent interactions médicamenteuses avec cette classe de médicaments (46). Nous avons utilisé des sources documentaires qui permettent d'avoir une information actualisée comme le site internet de l'Université de Liverpool (45) et le document issu d'une veille documentaire réalisée dans le service (46). En 2003, le site de l'Université de Liverpool a obtenu le troisième meilleur score dans le classement des sites internet présentant la meilleure information à propos des interactions médicamenteuses liées aux antirétroviraux. Les critères analysés étaient le contenu, la fiabilité des informations, le niveau de restriction de l'accès, la facilité de navigation (58). Cependant la détermination du degré de signification clinique d'une interaction détectée est difficile, notamment en raison de l'importante variabilité interindividuelle qui existe pour la plupart des IP et des INNTI (57).

Parallèlement au besoin de formation continue et de consultation de plusieurs sources documentaires, une analyse pharmaceutique efficace demande du temps et de la concentration, c'est pourquoi elle se déroulait sur un temps dédié, en dehors du temps de dispensation des traitements au patient. Une étude menée dans plusieurs pharmacies

communautaires aux Etats-Unis a étudié le taux de dispensation d'interactions médicamenteuses potentielles. Ils ont constaté que les pharmaciens finissaient par être inattentifs aux alertes des outils informatiques, et que l'importance de la charge de travail dans une pharmacie réduisait le temps passé à l'analyse des prescriptions. Des interruptions pendant le temps de l'analyse réduisent la concentration, la capacité à gérer correctement les alertes informatiques et conduisent à des erreurs médicamenteuses (59).

En 2005, une étude menée aux Etats-Unis dans une clinique générale a recherché les erreurs médicamenteuses concernant les patients traités par antirétroviraux. Ils ont collectés toutes les erreurs non corrigées avant la prise du traitement par le patient. La présence d'une association contre-indiquée sur les prescriptions hospitalières est la deuxième erreur la plus fréquente et représente 5,2% des prescriptions à l'admission. La moitié des associations contre-indiquées est l'association simvastatine-IP et l'autre moitié est l'association IPP-atazanavir (51). Dans notre étude, nous avons constaté que 9,4% des interactions détectées étaient des contre-indications. Certaines interactions peuvent être anticipées et évitées, d'autres ne peuvent pas être évitées, et d'autres enfin ne sont pas faciles à reconnaître et à gérer. Les patients doivent signaler tous les traitements qu'ils prennent, y compris les traitements d'automédication et les préparations homéopathiques ou de phytothérapie, surtout s'ils sont suivis par plusieurs médecins. Il y a plusieurs mécanismes à prendre en compte lorsque l'on analyse une prescription. Les interactions médicamenteuses liées aux CYP 450 sont les plus fréquentes, mais d'autres mécanismes ont leur importance comme l'inhibition de l'absorption de l'atazanavir par l'utilisation concomitante d'IPP et d'antagonistes des

récepteurs à l'histamine de type 2 ou bien l'impact des interactions liées à l'UGT1A1, qui est encore peu connu. Par exemple, le raltégravir n'est pas concerné par les interactions médicamenteuses CYP450-dépendantes, mais passe par la voie de l'UGT1A1, donc interagit avec les inhibiteurs ou inducteurs de cette voie, comme la rifampicine, à l'origine d'une diminution de 60% de la concentration plasmatique de raltégravir (60). Des interactions non attendues apparaissent, et ne sont connues que lorsque des études ou des cases report sont publiés. Par exemple l'augmentation plus importante que prévu de l'exposition aux corticoïdes lors de l'association ritonavir-corticoïdes inhalés ou cutanés est à l'origine d'un syndrome de Cushing (61).

Médicaments concernés et interventions pharmaceutiques

Dans notre étude, plus de trois patients sur quatre sont traités par un inhibiteur de protéase, et parmi ceux-là, plus de quatre sur cinq utilisent un IP boosté par le ritonavir. Etant donné le profil pharmacologique du ritonavir, le risque de développer une interaction médicamenteuse est grand et justifie une analyse pharmaceutique à chaque arrêt ou instauration de traitement associé. Plus précisément, les deux tiers des interactions que nous avons détectées impliquaient un inhibiteur de protéase, dont le ritonavir, impliqué dans la moitié des interactions médicamenteuses détectées, et l'atazanavir dans 5%. En 2008 une étude est réalisée aux Etats-Unis sur 83 patients hospitalisés et ayant reçu au moins une dose d'antirétroviral au cours de leur hospitalisation. Trente-huit patients ont présenté une interaction médicamenteuse entre le traitement antirétroviral et les autres médicaments. Les auteurs indiquent que l'atazanavir est l'antirétroviral le plus fréquemment impliqué dans les interactions

médicamenteuses entre les ARV et les autres traitements, avec notamment onze co-prescriptions d'atazanavir et d'IPP ou d'antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 sur les vingt-trois impliquant l'atazanavir. L'étude indique également que les molécules associées le plus fréquemment impliquées dans les interactions sont les inhibiteurs de la HMG CoA réductase (50). Une étude menée en Espagne sur 189 patients hospitalisés à qui l'on a prescrit des antirétroviraux a montré que 21,7% des patients admis présentaient une erreur médicamenteuse en lien avec le traitement antirétroviral. L'erreur la plus fréquente était la prescription d'associations contre-indiquées ou non recommandées (33,3% des erreurs détectées). Les trois principaux facteurs associés à l'existence d'un problème médicamenteux avec les antirétroviraux sont l'insuffisance rénale, un traitement par atazanavir et l'admission dans un service autre que le service des maladies infectieuses. Les interventions des pharmaciens auprès des prescripteurs ont été mieux acceptées que dans notre étude (91,7% sont prises en compte) (62). Une autre étude menée dans une clinique spécialisée dans la prise en charge des patients séropositifs pour le VIH aux Etats-Unis (63) montre que les molécules associées aux interactions avec les antirétroviraux sont par ordre de fréquence la fluticasone, l'atorvastatine et les anti-acides. Les auteurs ont également recherché les facteurs de risques associés à la présence d'interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et les autres médicaments. Ils rapportent que celles-ci se produisent plus fréquemment chez les patients traités entre autres par IP plutôt que par INNTI, âgés de plus de 42 ans, présentant plus de trois comorbidités ou bien traités par plus de trois antirétroviraux. Cette identification des facteurs de risque de développer des interactions médicamenteuses permet de mieux cibler les patients pour lesquels une

analyse approfondie des interactions est nécessaire (63). Une revue de la littérature réalisée de novembre 2005 à juin 2007 a recherché les conséquences de la co-administration des IP avec les anti-acides sur l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps (AUC), sur la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et sur la concentration plasmatique minimale (C_{min}) chez des patients infectés par le VIH et chez des patients sains. Dans les groupes de patients infectés, les auteurs ont relevé les réponses virologiques, les conséquences cliniques de l'association, et les éventuels effets indésirables. Les valeurs moyennes de C_{min}, C_{max} et de l'AUC sur 24 heures de l'atazanavir chez les patients sains ont été diminuées de plus de 93%. Parallèlement, les valeurs moyennes de C_{max} et de l'AUC sur 24 heures de l'oméprazole ont augmenté respectivement de 24% et 45%. Chez trente-quatre patients infectés de dix cliniques spécialisées aux Etats-Unis, les valeurs de C_{min} de l'atazanavir ont été relevées. En prenant comme C_{min} de référence 0,27mg/L, 40% des patients utilisant un IPP ont une valeur de C_{min} inférieure à la valeur de référence, et 21 % de ceux qui utilisent un inhibiteur des récepteurs à l'histamine de type 2. Parmi les patients utilisant un IPP et dont la valeur de C_{min} est inférieure à la valeur de référence, plus de 80% sont soignés par atazanavir boosté par ritonavir. Par ailleurs, la valeur moyenne de C_{min} des patients co-traités par atazanavir et IPP est inférieure à la valeur moyenne de C_{min} des patients co-traités par atazanavir et inhibiteurs des récepteurs à l'histamine de type 2 (respectivement 0,65mg/L et 1,12mg/L). En revanche, une étude menée dans deux cliniques spécialisées à Paris rapporte que la valeur moyenne de C_{min} chez les patients co-traités par atazanavir/ritonavir et IPP et les patients non traités par IPP sont comparables (respectivement 0,55mg/L et 0,47mg/L). Ainsi, les auteurs alertent sur la

difficulté d'interprétation de ces observations liée au petit nombre de patients évalués, à l'étendue des périodes de suivi et au manque de paramètres pharmacocinétiques. Enfin ils concluent que si la biodisponibilité de l'atazanavir est diminuée par l'administration concomitante d'anti-acides, cette diminution semble compensée par la co-administration de ritonavir. Malgré tout, il est préférable de décaler l'administration de l'atazanavir-ritonavir et des antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 dans le temps, et il n'est pas recommandé d'associer l'atazanavir-ritonavir aux IPP (64).

Concernant le type d'interventions pharmaceutiques, nous avons proposé majoritairement un suivi thérapeutique (38,4%), ou bien une adaptation posologique, la substitution d'un médicament ou l'arrêt (respectivement 12,3%, 12,3% et 11%). En observant les résultats de l'étude réalisée dans différents services d'hospitalisation de Lyon nous constatons que la nature des interventions varie (54). Ils ont proposé principalement l'adaptation de posologie, l'arrêt du médicament et l'optimisation des modalités d'administration (respectivement 27,8%, 19,7% et 17,6%). Nous n'avons jamais proposé l'optimisation des modalités d'administration, qui est une problématique spécifique du patient hospitalisé, que l'on ne retrouve pas en ambulatoire.

Communication

Toutes les interactions médicamenteuses que nous avons détectées n'ont pas été signalées au médecin, car toutes n'avaient pas le même degré de signification clinique. Comme le signalent Miller et El-Kholi, seule l'analyse des interactions médicamenteuses cliniquement significatives a un intérêt en pratique. Les interactions

cliniquement significatives sont celles qui nécessitent un ajustement de posologie, les associations contre-indiquées ou déconseillées. Dans leur étude, ils ont constaté que 41% des patients inclus avaient au moins une interaction médicamenteuse cliniquement significative dans leur traitement (63). Le déroulement de notre étude nous a amené à communiquer régulièrement avec les médecins prescripteurs. Nous avons constaté qu'une communication efficace entre professionnels de santé n'est pas évidente à construire. Comme l'explique une publication canadienne, elle nécessite un environnement propice à la collaboration, qui favorise le partage des connaissances et des points de vue. La pratique professionnelle centrée sur le patient permet notamment d'améliorer la sécurité des patients. En Ontario en 2003, une étude a montré que 76,6% des recommandations faites aux médecins par les pharmaciens ont été jugées suffisamment pertinentes pour être appliquées. Par ailleurs, les médecins ont rapporté que plus de la moitié des échanges avec les pharmaciens leur ont appris quelque chose (65). Une étude menée en 2008 sur 159 patients de l'hôpital universitaire de Liverpool a évalué le taux de détection par les prescripteurs des interactions médicamenteuses potentiellement significatives entre les antirétroviraux et les autres traitements co-administrés. Seules 36% des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ont été détectées par les prescripteurs (56). Dans l'objectif de proposer aux médecins des interventions pharmaceutiques utiles pour la prise en charge du patient et applicables en pratique, nous n'avons pas voulu signaler des interactions théoriques sans conséquence clinique, ni des interactions de faible niveau de contrainte pour lesquelles aucune conduite à tenir ne pouvait être proposée. C'est pourquoi les associations contre-indiquées représentent 24,5% des signalements, alors qu'elles ne

représentent que 9,3% des interactions détectées. Concernant les associations déconseillées, elles représentent 7,5% des signalements au médecin, et seulement 3,1% des interactions détectées. Toutes les contre-indications ont été signalées au médecin, et une seule association déconseillée ne l'a pas été. Celle-ci concerne une interaction entre le ritonavir et la rosuvastatine, dont la dose quotidienne est de 5 mg, dose que nous avons jugée trop faible pour entraîner une interaction médicamenteuse cliniquement significative. Par ailleurs, pour que l'entretien soit bénéfique au patient, il faut prendre soin de ne pas affecter la crédibilité des autres professionnels de santé, et de ne pas nuire à leur propre relation avec le patient (65). C'est pourquoi nous avons choisi de communiquer directement avec le médecin, pour préserver sa propre relation de soin avec le patient, le laissant communiquer lui-même avec le patient autour de l'intervention pharmaceutique.

Perspectives

Nous nous sommes limités à la collecte des données concernant les interactions médicamenteuses, mais il aurait été intéressant de collecter toutes les données surveillées lors de l'analyse pharmaceutique. En effet, d'autres études l'ont fait et la fréquence des problèmes rencontrés varie selon les études. Une étude qui s'est déroulée dans différents services hospitaliers de Lyon a recensé tous les problèmes médicamenteux et indique que les deux principaux problèmes rencontrés sont les surdosages et l'utilisation d'une voie d'administration non adaptée (respectivement 23,2% et 23%) alors que l'existence d'interactions médicamenteuses est le quatrième problème par ordre de fréquence (11,6%) (54). L'étude menée dans différents services

de l'hôpital de Barcelone incluant des patients traités par antirétroviraux indique que le principal problème concerne les interactions médicamenteuses (33,3%), les deuxième et troisième problèmes par ordre de fréquence étant une erreur de dose ou une prescription incomplète (dosage non renseigné), respectivement 16,7% et 15% des problèmes rencontrés (62). Parallèlement, l'étude menée dans les différents services de l'hôpital de Nashville et incluant uniquement les patients traités par antirétroviraux indique également que le principal problème rencontré est l'existence d'interactions médicamenteuses, le deuxième problème étant la prescription de traitement antirétroviral incomplet (50). Enfin, l'étude menée sur des patients ambulatoires traités par antirétroviraux et suivis dans une clinique spécialisée aux Etats-Unis indique que les erreurs les plus fréquemment rapportées résultent de défaillances dans le système de soins (sur la base d'une déclaration volontaire des erreurs par les prescripteurs et les infirmiers) (66). Il aurait été intéressant de connaître la place dans notre étude des problèmes d'interaction médicamenteuse par rapport aux autres problèmes potentiels.

Conclusions

Thèse soutenue par : Mlle LAURENT Claire

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine est de mieux en mieux contrôlée par les traitements antirétroviraux. Les patients sont donc concernés par les problématiques spécifiques des pathologies chroniques, dont la gestion des interactions entre les différents traitements prescrits au patient. Les médicaments antirétroviraux entrent pleinement dans cette problématique, étant donné leur profil pharmacologique propice à la survenue d'interactions médicamenteuses. Ces interactions peuvent conduire à l'augmentation ou la diminution de l'activité des molécules associées, avec des conséquences variables, mais également à l'apparition des effets indésirables des antirétroviraux ou à la diminution de leur efficacité avec des conséquences importantes sur le contrôle de la charge virale plasmatique. Dans notre étude, respectivement 60% et 16% des interactions détectées auraient été à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés ou des antirétroviraux, avec pour conséquence l'apparition d'effets indésirables.

La sécurisation de la dispensation des médicaments aux patients est un élément clé du travail quotidien des pharmaciens. Au sein de l'hôpital de la Croix-Rousse, l'équipe pharmaceutique de la rétrocession cherche depuis plusieurs années à sécuriser la dispensation des antirétroviraux aux patients ambulatoires. Entre juillet 2005 et décembre 2010, l'analyse pharmaceutique de l'ensemble des prescriptions des patients

ambulatoires venant chercher leur traitement à la pharmacie montre que de nombreuses interactions existent entre le traitement antirétroviral et le traitement de médecine ambulatoire. En effet, plus d'un tiers des prescriptions analysées est concerné par un problème d'interaction. Par ailleurs, la codification du niveau d'interaction selon la grille de la SFPC montre que plus de 70% des interactions détectées sont publiées mais non validées par le GTIAM de l'AFSSAPS, ce qui révèle l'importance de réaliser une veille documentaire quotidienne. Enfin, près de 60% des interventions pharmaceutiques que nous avons proposées au médecin ont été prises en compte. Ce travail illustre combien la collaboration active entre professionnels de santé, afin de mobiliser les connaissances et savoir-faire de chacun, est bénéfique à la prise en charge optimale du patient.

Le Président de la thèse,

Nom :

Signature :

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA

Bibliographie

- (1) Code de la Santé Publique [en ligne]. www.legifrance.gouv.fr. consulté le 14/05/2012.
- (2) Calop J, Limat S, Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3^{ème} éd. Paris : Masson; 2008.
- (3) Cazein F, Le Strat Y, et coll. Dépistage du VIH et découvertes de séropositivité, France, 2003-2010. BEH. 2011 ; 43-44 : 446-54.
- (4) Girard PM, Katlama C, Pialoux G. VIH édition 2007. 7^{ème} éd. Paris : Doin ; 2007.
- (5) Katlama C, Ghosn J. VIH et sida, prise en charge et suivi du patient. 2^{ème} éd. Masson ; 2008.
- (6) Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris : Direction de l'information légale et administrative ; 2010.
- (7) Rumeau-Pichon C, Scemama O, Poullié AI. Dépistage de l'infection par le VIH en France, modalités de réalisation des tests de dépistage. HAS. 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/recommandations_depistage_de_linfection_par_le_vih_en_france_-_modalites_de_realisation_des_tests_de_depistage_2008-10-22_11-55-8_316.pdf, consulté le 11 janvier 2011.
- (8) Rumeau-Pichon C, Scemama O, Poullié AI. Dépistage de l'infection par le VIH en France, stratégies et dispositif de dépistage. HAS. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-48-3_460.pdf, consulté le 11 janvier 2011.
- (9) OMS. Programme VIH/SIDA. http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines_fr.pdf, consulté le 1^{er} décembre 2011.

- (10) Camilleri-Broët S, Raphaël M. Les lymphomes cérébraux primitifs associés au SIDA : aspects physiopathogéniques. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 ; 162 (1) : 51-61.
- (11) Donnell D, Baeten JM, Kiarie J et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy : a prospective cohort analysis. *Lancet*. 2010 ; 375 (9731) : 2092-2208.
- (12) Moore DM, Hogg RS, Chan K, Tyndall M, Yip B, Montaner JS. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS*. 2006 ; 20 (3) : 371-377.
- (13) Egger M, May M, Chêne G et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002 ; 360 (9327) : 119-129.
- (14) Phair JP, Mellors JW, Detels R, Margolick JB, Munoz A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, 16 (18) : 2455-2459.
- (15) Wood E, Hogg RS, Yip B et al. Higher baseline levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2003 ; 188 (10) : 1421-1425.
- (16) Greenbaum AH, Wilson LE, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA. Effect of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2008 ; 22 (17) : 2331-2339.
- (17) Response to combination antiretroviral therapy : variation by age. *AIDS*. 2008 ; 22 (12) : 1463-1473.
- (18) Résumé des caractéristiques du produit EPIVIR, revu en 2007.
- (19) AFSSAPS. Toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Toxicite-mitochondriale-des-inhibiteurs-nucleosidiques-de-la-transcriptase-inverse-INTI/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Toxicite-mitochondriale-des-inhibiteurs-nucleosidiques-de-la-transcriptase-inverse-INTI/(language)/fre-FR), consulté le 9 juin 2011.
- (20) Résumé des caractéristiques du produit ZIAGEN, revu le 7 décembre 2011.

- (21) Résumé des caractéristiques du produit VIDEX, revu en 2007.
- (22) Résumé des caractéristiques du produit EMTRIVA, revu le 5 octobre 2011.
- (23) Résumé des caractéristiques du produit ZERIT, revu le 27 juin 2011.
- (24) AFSSAPS. Lettre d'information destinée aux professionnels de santé concernant la restriction d'indication pour ZERIT (stavudine) en raison d'effets indésirables potentiellement sévères. Paris ; 2011.
- (25) Résumé des caractéristiques du produit VIREAD, revu le 10 octobre 2011.
- (26) Résumé des caractéristiques du produit RETROVIR, revu le 3 octobre 2011.
- (27) Résumé des caractéristiques du produit VIRAMUNE, revu le 28 octobre 2011.
- (28) Résumé des caractéristiques du produit SUSTIVA, revu le 29 juillet 2011.
- (29) Résumé des caractéristiques du produit INTELENCE, revu le 6 octobre 2011.
- (30) Résumé des caractéristiques du produit REYATAZ, revu le 12 décembre 2011.
- (31) Résumé des caractéristiques du produit PREZISTA, revu le 20 septembre 2011.
- (32) Résumé des caractéristiques du produit TELZIR, revu le 5 septembre 2011.
- (33) Résumé des caractéristiques du produit CRIXIVAN, revu le 14 novembre 2011.
- (34) Résumé des caractéristiques du produit KALETRA, revu en 2011.
- (35) Résumé des caractéristiques du produit VIRACEPT, revu le 18 octobre 2011.
- (36) Résumé des caractéristiques du produit NORVIR, revu le 7 novembre 2011.
- (37) Résumé des caractéristiques du produit INVIRASE, revu le 24 août 2011.
- (38) Résumé des caractéristiques du produit APTIVUS, revu le 23 septembre 2011.

- (39) Résumé des caractéristiques du produit ISENTRESS, revu le 24 janvier 2011.
- (40) Résumé des caractéristiques du produit CELSENTRI, revu le 12 décembre 2011.
- (41) Résumé des caractéristiques du produit FUZEON, revu le 27 avril 2010.
- (42) Chow R, Chin T, Fong IW, Bendayan R. Medication use patterns in HIV-positive patients. *Can J Hosp Pharm.* 1993 ; 46 : 171-5.
- (43) Heelon M, Skiest D, Tereso G, Meade L, Weeks J, Pekow P et al. Effect of a clinical pharmacist's interventions on duration of antiretroviral-related errors in hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 ; 64 : 2064-8.
- (44) Bozek PS, Perdue BE, Bar-Din M et al. Effect of pharmacist interventions on medication use and cost in hospitalized patients with or without HIV infection. *Am J Health –Syst Pharm.* 1998; 55: 1151-5.
- (45) Back DJ, Gibbons SE. Response to “Communicating information about drug interactions”. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 ; 65 (4) : 617-8.
- (46) Jurus V, Bossaert S, Charpiat B. Estimation du nombre et de la nature des interactions médicamenteuses concernant les médicaments antirétroviraux. *J Pharm Clin.* 2006 ; 25 (3) : 153-9.
- (47) Weidle P, Bradley L, Gallina J, et al. Pharmaceutical care intervention documentation program and related cost savings at a university hospital. *Hosp Pharm* 1999 ; 34 : 43-52.
- (48) Mallet LM, Binette MC, Dubois M, et al. Enseignement clinique, manuel de l'étudiant. Montréal : Faculté de pharmacie, 1998.
- (49) Conort O, Bedouch P, Juste M., Augereau L, Charpiat B, Roubille R, Allenet B. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. *J Pharm Clin*, 2004. 23(3): p. 141-7.
- (50) Mok S, Minson Q. Drug-related problems in hospitalized patients with HIV infection. *Am J Health Syst Pharm.* 2008 ; 65 : 55-9.

- (51) Rastegar DA, Knight AM, Monolakis JS. Antiretroviral medication errors among hospitalized patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2006 ; 43 : 000-000.
- (52) Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox – Medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med.* 2010; 362 : 1553-5.
- (53) Lubner A, Garg V, Gharakhanian S. Survey of medication used by HIV-infected patients that affect gastrointestinal (GI) acidity and potential for negative drug interactions with HAART. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection ; November 14-18, 2004 ; Glasgow, UK.
- (54) Arques-Armoiry E, et coll. Problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés par l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions dans un centre hospitalier universitaire. *Rev Med Interne.* 2010 ; 31 : 804-11.
- (55) Pastakia S, Corbett A, Raasch R, Napravnik S. Frequency of HIV-related medication errors and associated risk factors in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* 2008 ; 42: 491-7.
- (56) Evans-Jones JG, et coll. Recognition of risk for clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2010 ; 50 (10) : 1419-21.
- (57) Robertson SM, Penzak SR, Pau A. Drug interactions in the management of HIV-infection : an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 ; 8 (17) : 2947-63.
- (58) Sheehan NL, Kelly DV, Tseng AL, van Heeswijk RPG, Beïque LC, Hughes CA. Evaluation of HIV drug interaction web sites. *Ann Pharmacother.* 2003 ; 37 : 1577-86.
- (59) Malone D, et coll. Pharmacist workload and pharmacy characteristics associated with the dispensing of potentially clinically important drug-drug interactions. *Med Care.* 2007; 45: 456-62.
- (60) Wenning LA, et coll. Effect of rifampin, a potent inducer of drug drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 ; 53 : 2852-6.

- (61) Pau A, Boyd S. Recognition and management of significant drug interactions in HIV patients – challenges in using available data to guide therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 ; 88 (5) : 712-9.
- (62) Carcelero E, Tuset M, Martin M, De Lazzari E, Codina C, Miro J. Evaluation of antiretroviral-related errors and interventions by the clinical pharmacist in hospitalized HIV-infected patients. *HIV Medicine.* 2011 ; 12 : 494-9.
- (63) Miller CD, El-Kholi R, Faragon JJ, Lodise TP. Prevalence and risk factors for clinically significant drug interactions with antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy.* 2007 ; 27 (10) : 1379-86.
- (64) Falcon RW, Kakuda TN. Drug interactions between HIV protease inhibitors and acid-reducing agents. *Clin Pharmacokinet.* 2008 ; 47 (2) : 75-89.
- (65) MacLeod-Glover N. Communication avec les médecins. *Formation Continue* février 2007. Rogers Media Healthcare/Santé. Toronto ; 2006.
- (66) Cocohoba J, Dong B. ARV medication errors: experience of a community-based HIV specialty clinic and review of the literature. *Hosp Pharm.* 2007; 42: 720-8.

PROCEDURE CONCERNANT L'ANALYSE DES PRESCRIPTIONS ET LA RECHERCHE D'IM

A la première délivrance :

- Demander au patient s'il a d'autres traitements en cours et s'il veut que nous recherchions des IM.

A chaque délivrance :

- Vérifier si une analyse d'ordonnance a déjà été réalisée.
 - Si OUI vérifier la date de la dernière analyse.
 - Si celle-ci est récente : OK
 - Si celle-ci est ancienne (> 3 mois) : demander s'il y a eu un changement de traitements et si le patient veut une nouvelle analyse d'ordonnance.
 - Si NON, faire comme « à la première délivrance ».

I- RECHERCHE D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Elle est réalisée par le SAHU et le cas échéant par l'interne ou l'assistant.
Dans tous les cas, elle est validée par l'assistant.

Mettre les ordonnances en attente dans la pochette verte prévue à cet effet.

1- Commencer par faire une recherche dans le Vidal®, sur l'intranet

2- Puis utiliser les trois supports

- Thésaurus ~~Adapté~~
- Base IAM B.CHARPIAT 833
- <http://www.hiv-druginteractions.org>

⚠ Remarque : La recherche doit être faite pour chaque médicament.

Ex : Recherche IAM pour ~~Nexic~~ / ~~Apexel~~.

→ Rechercher les informations concernant le ~~Nexic~~, puis les informations concernant l'~~Apexel~~.
(Certains interactions notifiées pour un produit ne sont pas forcément retranscrites dans les RCP de l'autre produit).

3- Si aucune interaction médicamenteuse n'a été détectée, se connecter à <http://www.pubmed.com>

4- Remplir la feuille de travail pour la recherche d'interactions médicamenteuses

5- Déposer la feuille de travail sur le bureau du pharmacien assistant

II- INTERVENTION PHARMACEUTIQUE

Si l'analyse des interactions médicamenteuses nécessite une intervention pharmaceutique, le pharmacien assistant contacte le médecin infectiologue et/ou le médecin généraliste pour discuter un éventuel changement de traitement ou une adaptation de traitement. Le pharmacien ne contacte jamais directement le patient. Si un changement de traitement est nécessaire ou si une surveillance est recommandée, c'est le médecin qui contactera directement son patient. Le pharmacien complète la feuille de travail : « Médecin contacté ? PEC ? » et la fait passer à l'étudiant S-AHU pour que celui-ci l'enregistre dans le dossier patient.

III- ENREGISTREMENT DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Une fois la recherche d'interactions validée par l'assistant,

- L'étudiant S-AHU complète le Dossier Pharmaceutique du patient

1 - Remplir sur le recto du Dossier Pharmaceutique du Patient
« Traitement Associé Oui / Non / ND »

2 - Compléter le verso du Dossier Pharmaceutique du Patient, à la date du jour d'analyse.

3 - Donner l'ordonnance de ville agréée à la feuille de travail au pharmacien assistant.

- Le pharmacien assistant enregistre les données dans le fichier Excel

S:\CR_PHARMACIE\SECTEUR ARV MDS\SECTEUR ARV\INTERACTIONS
MEDICAMENTEUSES\ENREGISTREMENTS des IM

Annexe 3

RECHERCHE D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (Secteur ARV)			
Nom du patient			Date
Date de naissance/...../.....	Effecteur (AHU)	Validation par
Traitements associés		Médicaments ARV	
Recherche d'Interactions		1 - Vidal 2 - Veille documentaire B. Charpiat 3 - Thesaurus AFSSaPS 4 - http://www.hiv-druginteractions.org	Niveau d'interaction à préciser { 6.1 A prendre en compte 6.2 Précaution d'emploi 6.3 Ass. déconseillée 6.4 Ass. contre indiquée 6.5 Non Publiée (Hors Vidal)
Interventions pharmaceutiques			
Médecin contacté ? PEC ? : oui/non			
			Temps passé (Minutes)

Annexe 4 : Fiches de recueil des données des analyses pharmaceutiques

Jusqu'au 31 décembre 2008

N° d'analyse pharmaceutique :

Date de l'analyse :

Nom du patient :

Date de naissance :

Sexe :

Traitement antirétroviral complet (molécules) :

Bithérapie :

Trithérapie :

Quadrithérapie :

Pentathérapie :

Antirétroviraux impliqués dans les interactions détectées (molécules) :

Prescripteur contacté (oui/non) :

Nombre d'ordonnances comportant des interactions signalées au prescripteur :

Intervention pharmaceutique prise en compte (oui/non) :

Niveau d'interaction :

Médicament associé (première lettre ATC) :

A partir du 1^{er} janvier 2009 :

N° d'analyse pharmaceutique :

Date de l'analyse :

Effecteurs :

Nom du patient :

Date de naissance :

Sexe :

Traitement antirétroviral complet (molécules) :

Traitement associé (molécules) :

Interaction détectée :

 Antirétroviral impliqué :

 Molécule associée :

Référence bibliographique :

Problème médicamenteux (selon SFPC) :

Effet de l'interaction :

Niveau d'interaction (selon SFPC) :

Intervention pharmaceutique (selon SFPC) :

Nature de l'intervention :

Prescripteur contacté (oui/non) :

Intervention prise en compte (oui/non) :

Temps passé à l'analyse :

Annexe 5

	Problème lié à	Description
1.1	Non conformité aux référentiels ou contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> - Non conformité du choix du médicament au livret thérapeutique <i>Il existe un équivalent au livret thérapeutique.</i> - Non conformité du choix du médicament aux différents consensus <i>Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels.</i> - Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament <i>Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant.</i>
1.2	Indication non traitée	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide - Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert - Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication - Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé
1.3	Sous-dosage	<ul style="list-style-type: none"> - Posologie infra-thérapeutique <i>Le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient</i> - La durée de traitement est anormalement raccourcie <i>Par exemple, un antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours</i>
1.4	Surdosage	<ul style="list-style-type: none"> - Posologie supra-thérapeutique <i>Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient.</i> <i>Il existe une accumulation du médicament.</i> - Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance
1.5	Médicament non indiqué	<ul style="list-style-type: none"> - Un médicament est prescrit sans indication justifiée - Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage - Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique
1.6	Interaction	<ul style="list-style-type: none"> - Un médicament du traitement interfère avec un autre

	Problème lié à	Description
		médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante. - D'après le GTIAM de l'AFSSAPS : 1.Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), 2.Précaution d'emploi, 3.Association déconseillée, 4.Association contre-indiquée. - 5.Interaction publiée mais non validées par le GTIAM de l'AFSSAPS (préciser les références bibliographiques).
1.7	Effet indésirable	Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie. <i>Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique.</i>
1.8	Voie et/ou administration inappropriée	Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée : - Autre voie plus efficace ou moins coûteuse à efficacité équivalente - La méthode d'administration n'est pas adéquate (<i>reconstitution, dilution, manipulation, durée</i>) - Mauvais choix de galénique - Libellé incomplet (<i>absence de dosage...</i>) - Plan de prise non optimal (<i>répartition, horaire et moment</i>)
1.9	Traitement non reçu	- Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables : <i>risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion</i> - Problème d'observance
1.10	Monitoring à suivre	Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement : <i>suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...)</i>

Annexe 6

	Intervention	Descriptif
2.1	Ajout (prescription nouvelle)	Ajout d'un médicament au traitement d'un patient.
2.2	Arrêt	Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient sans substitution.
2.3	Substitution/échange	Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient : - <i>Il peut s'agir d'une substitution générique (application de décisions liées à un marché) ou thérapeutique (formulaire local).</i> - <i>L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé.</i> - <i>L'alternative est mieux adaptée au patient.</i>
2.4	Choix de la voie d'administration	- Relais voie injectable /voie orale : <i>Alternative thérapeutique d'un produit différent à efficacité équivalente et passage voie injectable vers voie orale.</i> <i>Alternative voie injectable vers voie orale du même produit avec efficacité conservée.</i> - Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.
2.5	Suivi thérapeutique	- Suivi biologique (<i>INR, kaliémie...</i>), suivi clinique, suivi cinétique... - Demande / arrêt du dosage d'un médicament. - Demande / arrêt prélèvement biologique.
2.6	Optimisation des modalités d'administration	- Plan de prise : <i>Répartition des prises par rapport aux repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie.</i> <i>Conseils de prise optimale (Prise à jeun, à distance des repas, en position debout...).</i> - Précisions des modalités d'administration ou du libellé (<i>Modalités de reconstitution, de dilution, durée d'une perfusion...</i>).
2.7	Adaptation posologique	- Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique. - Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient. - Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.

LAURENT Claire

Détermination du nombre et de la nature des interactions médicamenteuses chez les patients ambulatoires traités par antirétroviraux, pharmacie de l'hôpital de la Croix Rousse

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2012, 145 p

RESUME

L'analyse pharmaceutique des prescriptions est la première étape de la dispensation du médicament au patient. Elle vise entre autres à détecter la présence d'interactions médicamenteuses. En considérant le profil pharmacologique des antirétroviraux, particulièrement à risque d'interactions, nous avons recensé et analysé les données issues des analyses pharmaceutiques des prescriptions des patients ambulatoires se présentant à la pharmacie de l'hôpital de la Croix-Rousse.

Notre travail a porté sur 568 analyses d'associations d'ordonnances, parmi lesquelles nous avons détecté 386 interactions médicamenteuses. L'analyse des prescriptions a reposé sur l'utilisation de plusieurs sources documentaires, méthode nécessaire puisque 70,7% des interactions étaient publiées mais encore non validées par le GTIAM de l'AFSSAPS. Nous avons travaillé en collaboration avec les médecins prescripteurs, à qui nous avons signalé toute interaction d'un haut niveau de contrainte, ou pour laquelle nous pouvions proposer une conduite à tenir. Ainsi, 58,5% des propositions faites au médecin pour éviter une interaction ont été prises en compte. Les molécules non antirétrovirales associées à l'interaction appartenaient majoritairement à la classe ATC J des anti-infectieux généraux à usage systémique (29,3%) et à la classe N des médicaments du système nerveux (25,1%). Les conséquences des interactions détectées auraient été pour 60% d'entre elles une augmentation de la concentration du médicament associé, donc une majoration du risque d'effets indésirables.

Ce travail révèle l'importance de l'attention portée à l'analyse pharmaceutique des prescriptions, qui sécurise l'utilisation du médicament par le patient et optimise l'observance en évitant l'apparition d'effets indésirables. Il souligne également la nécessité de réaliser une veille documentaire quotidienne, pour tenir compte des données nouvelles lors de chaque analyse.

MOTS CLES

Antirétroviraux
Interaction médicamenteuse
Analyse pharmaceutique

JURY

Mme BOULIEU Roselyne, Professeur
Mme MAGDINIER Céline, Docteur en Pharmacie
M. CATALA Olivier, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 6 juillet 2012

ADRESSE DE L'AUTEUR

7 rue du Bourg Neuf 74140 DOUVAINE

