

Mémento thérapeutique du VIH / SIDA en Afrique

2009

(deuxième édition)

Coordination :

Pr Serge Paul Eholié

(CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire)

Pr Pierre-Marie Girard

(Hôpital Saint-Antoine, IMEA, Paris, France)

Comité de rédaction :

Pr Emmanuel Bissagnéné

(CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire)

Dr Jean-Michel Dariosecq

(IMEA, Paris, France)

Dr André Inwoley

(UFR de Sciences pharmaceutiques, Abidjan, Côte d'Ivoire)

Pr Papa Salif Sow

(CHU de Fann, Dakar, Sénégal)

Dr Anne-Marie Taburet

(Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France)

Pr Hamar Alassane Traoré

(Hôpital du Point G, Bamako, Mali)

Remerciements à :

Yacia Bennai, Christian Courpotin, Didier Ekouevi,
Benoît Gallet, Mariam Kassambara,
Annie Leprêtre, Gilles Raguin.

Maquette et mise en page : Jean-Michel Dariosecq

Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée - Fondation internationale Léon Mba

Université Paris 7 Denis Diderot - Site Xavier Bichat

Département de santé tropicale

16 rue Henri Huchard

BP 416 - 75870 Paris Cedex 18

www.imea.fr

© IMEA 2009

DOIN

Wolters Kluwer France

Case postale 811

1 rue Eugène et Armand Peugeot

92856 Rueil-Malmaison Cedex

www.editionsdoin.fr

© Wolters Kluwer France 2009

ISBN IMEA : 978-2-9523708-3-4

ISBN DOIN : 978-2-7040-1268-8

Secure The Future/Sécuriser le futur

Bristol-Myers Squibb Company,

P.O. Box 4000, Princeton, NJ08543-4000-USA

www.securethefuture.com

RESAPSI (Réseau africain des praticiens assurant la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH/SIDA)

BP 7318, Dakar, Sénégal

www.resapsi.org

Toutte reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 11 mars 1957 - art. 40 et 41 et Code pénal - art. 425).

Toutefois, des photocopies peuvent être réalisées avec l'autorisation de l'éditeur. Celle-ci pourra être obtenue auprès du Centre Français du Copyright, 20, rue des Grands Augustins - 75006 PARIS, auquel l'éditeur a donné mandat pour le représenter auprès des utilisateurs.

Sommaire

Avant-propos	6
I Prophylaxie après exposition au VIH	
I - 1 Accidents d'exposition au sang (AES)	8
I - 2 Transmission mère-enfant (TME)	11
I - 3 Violences sexuelles	17
II Dépistage, suivi avant traitement, classifications	
II - 1 Dépistage en milieu de soins	22
II - 2 Suivi biologique de l'infection VIH	24
II - 3 Classification Adultes et adolescents	30
II - 4 Classification Enfants	31
II - 5 Suivi avant traitement	34
III Traitement antirétroviral : recommandations	
III - 1 Surveillance : Suivi sous traitement	36
III - 2 ARN plasmatique	36
III - 3 Mutations de résistance	38
III - 4 Traitement : Observance et difficultés	41
III - 5 Principes, éligibilité, bilan	44
III - 6 Stratégies thérapeutiques	46
III - 7 Définition de l'échec thérapeutique	48
III - 8 Interruption programmée de traitement	48
III - 9 Enfant et nourrisson	50
IV Situations particulières	
IV - 1 Insuffisance rénale	56
IV - 2 Anémie	57
IV - 3 Paludisme	58
IV - 4 Atteintes neuro-musculaires	60
IV - 5 Accompagnement psycho-social	62
IV - 6 VIH-2	64
IV - 7 Toxicomanie	66
V Gestion des effets indésirables	
V - 1 Classification des effets indésirables et cotation de la toxicité (OMS)	70
V - 2 Anémie	72
V - 3 Neutropénie	73
V - 4 Neuropathies périphériques	74
V - 5 Réactions cutanées	75
V - 6 Cytolyse hépatique	76
V - 7 Diarrhées	77
V - 8 Troubles du métabolisme lipidique	78
V - 9 Anomalies de répartition des graisses	79
V - 10 Troubles du métabolisme glucidique	80
V - 11 Acidose lactique	81
V - 12 Intolérance rénale	82
V - 13 Syndrome de reconstitution immunitaire	83
V - 14 Prévention des effets indésirables	86

VI Inhibiteurs de reverse transcriptase			
VI - 1	zidovudine (AZT)	(Rétrovir [®])	90
VI - 2	stavudine (d4T)	(Zerit [®])	94
VI - 3	didanosine (ddl)	(Videx [®])	98
VI - 4	abacavir (Abc)	(Ziagen [®])	102
VI - 5	lamivudine (3TC)	(EpiVir [®])	106
VI - 6	lamivudine + zidovudine	(Combivir [®])	109
VI - 7	lamivudine + abacavir	(Kivexa [®])	110
VI - 8	lamivudine + zidovudine + abacavir	(Trizivir [®])	111
VI - 9	ténofovir disoproxil (TDF)	(Viread [®])	112
VI - 10	emtricitabine (FTC)	(Emtriva [®])	116
VI - 11	emtricitabine + ténofovir	(Truvada [®])	118
VI - 12	emtricitabine + ténofovir efavirenz	(Atripla [®])	119
VI - 13	efavirenz (EFV)	(Sustiva [®] , Stocrin [®])	120
VI - 14	névirapine (NVP)	(Viramune [®])	126
VI - 15	étravirine (ETV)	(Intelence [®])	132
VII Inhibiteurs de protéase			
VII - 1	saquinavir	(Invirase [®])	140
VII - 2	ritonavir	(Norvir [®])	146
VII - 3	indinavir	(Crixivan [®])	154
VII - 4	nelfinavir	(Viracept [®])	160
VII - 5	fos-amprénavir	(Telzir [®])	166
VII - 6	lopinavir (+ ritonavir)	(Kalétra [®] , Aluvia [®])	172
VII - 7	atazanavir	(Reyataz [®])	180
VII - 8	tipranavir	(Aptivus [®])	186
VII - 9	darunavir	(Prezista [®])	194
VIII Inhibiteurs d'entrée et d'intégrase			
VIII - 1	enfuvirtide (T20)	(Fuzéon [®])	206
VIII - 2	maraviroc	(Celsentri [®])	208
VIII - 3	raltégravir	(Isentress [®])	216
IX Génériques			
IX - 1	Les médicaments génériques		222
IX - 2	Génériques des antirétroviraux		224
X Formes pédiatriques			
X - 1	Inhibiteurs nucléosidiques de reverse transcriptase		228
X - 2	Inhibiteurs non nucléosidiques de reverse transcriptase		232
X - 3	Inhibiteurs de protéase		234

XI Viroses		
XI - 1	Co-infection VIH et VHB	238
XI - 2	Co-infection VIH et VHC	242
XI - 3	Herpès génital	244
XI - 4	Zona	245
XI - 5	Infection à cytomégalovirus	246
XII Parasitoses		
XII - 1	Toxoplasmose cérébrale	248
XII - 2	Pneumocystose	250
XII - 3	Prophylaxie par cotrimoxazole	251
XII - 4	Parasitoses intestinales	254
XII - 5	Leishmaniose viscérale	256
XIII Mycoses		
XIII - 1	Cryptococcose neuroméningée	260
XIII - 2	Aspergillose	262
XIII - 3	Candidoses	264
XIV Mycobactérioses et infections bactériennes		
XIV - 1	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	266
XIV - 2	<i>Mycobacterium avium complex</i>	272
XIV - 3	Salmonelloses	273
XV Tumeurs		
XV - 1	Maladie de Kaposi (MK)	276
XV - 2	Cancer du col utérin	278
XV - 3	Lymphomes	279
XV - 4	Autres cancers	279
XVI Traitements symptomatiques		
XVI - 1	Douleurs	282
XVI - 2	Diarrhées chroniques	292
XVI - 3	Prise en charge nutritionnelle	294
XVII Vaccinations du sujet VIH +		
XVII - 1	Vaccinations de l'adulte VIH +	300
XVII - 2	Vaccinations de l'enfant VIH +	302
XVIII Infection VIH/SIDA de l'enfant		
XVIII - 1	Diagnostic	304
XVIII - 2	Thérapeutique	305
IX Index des médicaments et des interactions		
IX - 1	Médicaments ayant des interactions avec les antirétroviraux	310
IX - 2	Correspondance des noms commerciaux vers les DCI	320

Avant propos

Au moment où en Afrique subsaharienne, la majorité des pays s'engage résolument dans la politique de généralisation à grande échelle des traitements antirétroviraux, il fallait élaborer un guide thérapeutique pour promouvoir un usage rationnel de ces moyens précieux, fondé sur des données établies, tout en prenant en compte des spécificités locales.

Cette deuxième édition du mémento thérapeutique souhaite répondre aux attentes des praticiens devant la dynamique de l'infection, avec la mise à disposition de nouveaux antirétroviraux et l'actualisation de recommandations de prise en charge des patients vivant avec le VIH, aussi bien dans ses aspects diagnostiques que thérapeutiques.

Cette deuxième édition porte, comme la précédente, sur les traitements antirétroviraux (caractéristiques des molécules, indications et schémas thérapeutiques basés sur les recommandations africaines en accord avec les directives de l'Organisation Mondiale de la Santé et sur les recommandations internationales) mais aussi sur la prise en charge des affections opportunistes et les traitements symptomatiques.

Nous avons délibérément pris le parti de présenter l'ensemble de l'arsenal thérapeutique, même si certains médicaments sont encore trop rarement accessibles en Afrique. D'une part parce que les patients circulent et les praticiens du Sud sont confrontés, interrogés sur l'ensemble des traitements. D'autre part, nous voulons là manifester notre volonté et nos espoirs d'une diffusion accélérée des progrès dont les patients du Nord bénéficient.

Des nouveaux chapitres ont été ajoutés tels que la gestion des effets indésirables, la prise en charge des violences sexuelles et de la toxicomanie ; une attention particulière a été accordée à la prise en charge pédiatrique qui est trop souvent délaissée.

Nous espérons que cette édition recevra le même accueil que la première et que le mémento contribuera à l'amélioration de la prise en charge des patients vivant avec le VIH en Afrique subsaharienne.

Nous tenons à remercier l'initiative Sécuriser le Futur de la Fondation Bristol Myers Squibb ainsi que les laboratoires Bristol Myers Squibb pour le soutien financier apporté pour la parution de cet ouvrage. Nous voulons aussi chaleureusement remercier nos collègues Benoît Gallet, Christian Courpotin, Didier Ekouevi, Annie Leprêtre et Gilles Raguin, dont les contributions ont été déterminantes.

Emmanuel Bissagnéné
Serge Paul Eholié
Pierre-Marie Girard

I

Prophylaxie après exposition au VIH

I - 1 Accidents d'exposition au sang (AES)

Définition

- Un Accident d'Exposition au Sang (AES) est défini comme :
 - tout contact **percutané** (par une piqûre, ou coupure avec une aiguille, une lame de bistouri ou tout objet vulnérant),
 - ou tout contact **cutané-muqueux** (par projection sur une peau lésée ou sur une muqueuse)avec du **sang** ou un **liquide biologique** contenant du sang ou potentiellement contaminant.
- Les AES sont un réel problème de santé publique en Afrique en raison :
 - de leur fréquence (1 soignant sur 2 en a déjà été victime) à cause du nombre élevé des injections ;
 - de l'insuffisance des matériels de protection (gants, masques, conteneurs, etc.) en milieu de soins ;
 - du manque d'information et de la faible perception des risques liés aux AES chez les soignants.
- Ils sont une cause de démobilité des soignants mais aussi d'appréhension et de stigmatisation des services hospitaliers à haute prévalence VIH. Malheureusement, ils ne sont pas toujours déclarés, ce qui ne permet pas d'estimer leur incidence réelle.
- Le risque de transmission lors d'un AES existe :
 - dans le sens : patient -> personnel de santé (risque professionnel) ;
 - dans le sens : soignant -> patient (ce qui engage la responsabilité du soignant).
- **Agents pathogènes** pouvant être transmis lors d'un AES :
 - plus d'une cinquantaine (bactéries, parasites, virus) ;
 - Principalement : VIH, VHB et VHC ;
 - Egalement : SIV, *Plasmodium*, *Treponema pallidum*, Virus des fièvres hémorragiques (ex : Ebola).
- **La contamination** en cas d'AES dépend de plusieurs facteurs :
 - Portage chronique, durée de la virémie.
 - Prévalence de l'infection.
 - Taux de transmission après l'exposition.
 - Fréquence des expositions au sang.

Risque de transmission

Virus	VIH	VHC	VHB
Evolution chronique	100 %	60-80 %	10 %
Risque après accident percutané	0,3 %	3 %	30 %
ARN viral plasmatique (copies/mL)	10 ⁻¹⁰ ⁴	10 ⁴ - 10 ⁶	10 ⁶ - 10 ⁹
Prophylaxie	Oui	Non	Oui

Facteurs augmentant le risque de transmission du VIH en cas d'AES

- **La source** : stade clinique (SIDA) et/ou ARN VIH plasmatique élevé
- **L'accident** :
 - Profondeur de la blessure (saignement spontané ou douleur signifient que le derme a été franchi) ;
 - Aiguille creuse contenant du sang ou aiguille de gros calibre (ex : trocart) ;
 - Dispositif ayant pénétré dans un vaisseau ;
 - Temps de contact supérieur à 15 mn en cas de projection.
- **Le soignant** :
 - Absence de port de gants
 - Absence ou retard d'antiseptie post-exposition
 - Absence de prophylaxie post-exposition.

Mécanismes les plus souvent en cause dans les AES en Afrique

- Recapuchonnage des aiguilles
- Désadaptation à la main des seringues
- Transvasement de sang d'une seringue montée dans un tube ou de tube à tube
- Pipetage à la bouche des prélèvements
- Ramassage des objets piquants ou tranchants posés sur des paillasses, dans un plateau ou dans les sacs poubelles.

Les AES dus à ces mécanismes sont évitables par le strict respect des précautions standards.

Ce qu'il ne faut pas faire :

- Différer la prescription de la chimioprophylaxie antirétrovirale dans l'attente des résultats des prélèvements.
- Administrer une chimioprophylaxie antirétrovirale lorsque le sujet est reçu au-delà de la 48^e heure suivant l'accident.
- Prescrire une chimioprophylaxie antirétrovirale sans réaliser de test sérologique VIH chez la victime.
- Ne pas prescrire une chimioprophylaxie antirétrovirale lorsque le statut sérologique du patient source est inconnu.
- Prescrire une monothérapie ou une bithérapie d'ARV.
- Poursuivre la chimioprophylaxie ARV si la victime est dépistée séropositive pour l'infection à VIH (test à J0).
- Poursuivre la chimioprophylaxie ARV si le patient source est dépisté séronégatif pour l'infection à VIH (test à J0).

Prévention des AES : précautions standards

(Remplacent les précautions universelles qui ne prenaient pas en compte le risque de transmission soigné-soignant et soignant-soigné)

1 - Porter des gants pour tout risque de contact avec :

- un liquide biologique contaminant,
- une lésion cutanée,
- des muqueuses,
- du matériel souillé.

2 - Porter des gants si l'on est soi-même porteur de lésions cutanées.

3 - Protéger toute plaie.

4 - Se laver les mains :

- immédiatement en cas de contact avec des liquides potentiellement contaminants ;
- systématiquement après tout soin.

5 - Se laver et/ou se désinfecter les mains

après le retrait des gants, entre deux patients, deux activités.

6 - Faire attention lors de toute manipulation d'instruments pointus ou tranchants potentiellement contaminés :

- Ne jamais plier ou recapuchonner les aiguilles.
- Ne pas dégager à la main les aiguilles de seringues ou des systèmes de prélèvement sous vide.
- Jeter immédiatement les aiguilles et autres objets piquants ou coupants dans un conteneur adapté.

7 - Porter un masque, des lunettes, une surblouse

lorsqu'il existe un risque de projection (aspirations trachéo-bronchiques, endoscopies, chirurgie).

8 - Le matériel :

- Décontaminer immédiatement les instruments utilisés et les surfaces souillées par du sang ou par un autre liquide biologique avec de l'eau de Javel fraîchement diluée à 10 % ou un autre désinfectant efficace.
- Vérifier que le matériel a été stérilisé ou désinfecté avant d'être réutilisé.
- Placer les matériels à utiliser dans des emballages étanches marqués d'un signe distinctif.
- Ne pas pipeter à la bouche.

9 - Selon les cas :

Ces mesures de base doivent être complétées :

- par des mesures spécifiques à chaque discipline ;
- et par l'adoption de matériels de sécurité adaptés.

Conduite à tenir en cas d'AES

1 - Premiers soins en urgence :

- Nettoyer la lésion à l'eau courante et au savon, rincer.
- Puis réaliser l'antisepsie avec un dérivé chloré, du Dakin ou de l'eau de Javel à 12° dilué au 1/10 ; ou à défaut de l'alcool à 70° ou de la polyvidone iodée (Bétadine®) en solution dermique. **Le temps de contact doit être d'au moins 5 minutes.**
- En cas de projection sur les muqueuses : rincer abondamment au sérum physiologique ou à l'eau.

2 - Informer son supérieur hiérarchique direct (surveillant d'unité de soins et chef de service).

3 - Consulter en urgence un médecin-référent, qui va :

- Evaluer le risque.
- Rechercher le statut du patient source (VIH, VHB, VHC).
- Prescrire si nécessaire une chimioprophylaxie antirétrovirale dans les 4 à 48 heures suivant l'accident.

4 - Déclarer l'accident de travail :

- Auprès de la médecine du travail dans les 48 heures.

La chimioprophylaxie antirétrovirale

• Moment : doit être débutée le plus tôt possible :

- au mieux dans les **4 premières heures**
- et au **plus tard dans les 48 heures** suivant l'exposition.

• Indications : - patient source séropositif pour le VIH - AES confirmé avec un risque réel.

• Protocole de traitement :

2 inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (IN)
+ 1 inhibiteur de protéase (IP).

Choix préférentiel : TDF + FTC (combinaison fixe) ou **TDF + 3TC** (en raison de leur activité conjuguée sur le VIH et le VHB)
+ **lopinavir/ritonavir**.

Si le patient source est traité, choisir en fonction de son traitement.

Ne sont pas recommandés :

- l'association stavudine + didanosine.
- pour des raisons de tolérance et d'observance :
 - l'indinavir (coliques néphrétiques),
 - l'abacavir (hypersensibilité),
 - l'efavirenz (troubles neurosensoriels, hépatites),
 - la névirapine (toxidermie, hépatites).

Les bithérapies ne sont à prescrire qu'en cas d'exposition minimale ou si des problèmes d'observance ou de tolérance sont attendus.

Accompagnement psycho-social

- Déculpabiliser le soignant.
- Aider au partage de l'information avec le conjoint et à la gestion des rapports protégés et/ou de l'abstinence sexuelle pendant la durée de la chimioprophylaxie antirétrovirale.
- Préparer le soignant à vaincre ses peurs lors de la reprise de l'activité professionnelle.

Surveillance clinique et biologique dans les situations d'exposition aux virus VIH, VHB, VHC

- Elle a pour but de dépister précocement une séroconversion.
- Clinique : observance, tolérance, gestion des effets indésirables.
- Biologique :

Examens	J0	J15	J30	M2	M3	M4
AES non traité :						
Sérologie VIH	+	-	+	-	+	-
Ag HBs, sérologie VHC	+	-	+	-	+	-
AES traité :						
Sérologie VIH	+	-	+	+	-	+
Ag HBs, sérologie VHC	+	-	+	+	-	+
Test de grossesse	+	-	-	-	-	-
NFS, transaminases	+	+	-	-	-	-
Créatinine	+	+(§)	-	-	-	-
(§) si ténofovir						

I - 2 Transmission mère-enfant (TME)

Epidémiologie

- Environ 500 000 nouvelles infections à VIH surviennent chaque année (420 000 en 2007) chez les enfants de moins de 15 ans.
- 87 % des infections pédiatriques à VIH surviennent en Afrique sub-saharienne
- 90 % des infections pédiatriques à VIH sont la résultante d'une transmission mère-enfant :
 - 20 % pendant les deux derniers mois de la grossesse
 - 40 % pendant l'accouchement
 - 40 % pendant l'allaitement.
- 7 % des personnes vivant avec le VIH sont des enfants < 15 ans.
- L'infection pédiatrique représente 17 % des nouvelles infections VIH.
- La couverture de la prévention de la transmission mère-enfant (PTME) est très faible en Afrique subsaharienne : en 2007 (OMS juin 2008) :
 - 43 % en Afrique australe et de l'Est
 - 11 % en Afrique de l'Ouest et centrale

Médicaments

1) Médicaments évalués dans des essais thérapeutiques :

	zidovudine (AZT)	lamivudine (3TC)	névirapine (NVP)
Biodisponibilité	63 %	86 %	90 %
T1/2 sang	1,1 h	2-6 h	40 h
T1/2 intracellulaire	3-5 h	12 h	45 h
Placenta	85 %	100 %	90 %
Elimination	rénale	rénale	rénale

2) Médicaments en cours d'évaluation :

- **Tenofovir** (TDF) : bon passage placentaire, mais la posologie recommandée chez l'adulte (1 cp de 300 mg) pourrait être insuffisante chez la femme enceinte (passage du TDF de la classe C à la classe B selon la FDA en 2007).
- **Emtricitabine** (FTC) : bon passage placentaire, même propriétés que la lamivudine (3TC).
- **Association TDF + FTC** (Truvada®) :
 - semble avoir un avenir dans la PTME, car réduit la survenue des mutations de résistance virale induites par la névirapine monodose ;
 - serait utilisable en monodose en intrapartum ;
 - ou bien, pourrait remplacer l'association AZT + 3TC (Combivir®) durant les 7 jours postpartum (pour éviter la survenue de mutations de résistance dues à la monothérapie par névirapine) : avantage : 1 seul comprimé par jour.

3) Médicaments utilisés sans la preuve d'un essai thérapeutique et dont la toxicité fœtale n'est pas très bien documentée :

- **Stavudine** (d4T) : utilisable combinée avec 3TC et NVP (Triomune®).
- **Lopinavir/ritonavir** : pour un traitement de 2° ligne.
- **Saquinavir** : en cas de tuberculose.

Prophylaxie antirétrovirale

- Indication : femmes n'ayant pas d'indication de traitement ARV pour elles-mêmes
- Objectif : réduire au maximum la réplication virale maternelle.

Prophylaxie : recommandations OMS 2006	
Période	Posologie
Mère antepartum	(plus de 28 semaines aménorrhée) : zidovudine 300 mg : 1 comprimé x 2
Mère intrapartum	zidovudine 300 mg + lamivudine 150 : 2 comprimés névirapine 200 mg : 1 comprimé
Mère postpartum	zidovudine 300 mg + lamivudine 150 : 1 comprimé x 2 par jour pendant 7 jours A l'étude (essai ANRS 12109) : pendant 7 jours : 1 comprimé de ténofovir + emtricitabine (Truvada®)
Enfant	zidovudine sirop : 4 mg/kg x 2 par jour pendant 7 jours névirapine : 2 mg/kg en prise unique (entre la naissance et 72 heures de vie)

Note des auteurs

Les recommandations OMS 2006 doivent impérativement être révisées. Le schéma idéal est une trithérapie ARV d'emblée :

- Si $CD4 < 250/mm^3$: **zidovudine + lamivudine + névirapine**.
- Si $CD4 > 250/mm^3$ ou HIV-1+2 ou PTME par névirapine monodose remontant à moins d'1 an :
zidovudine + lamivudine + lopinavir/ritonavir.
- Chez la mère : maintenir une bithérapie pendant 14 jours après l'accouchement : **AZT + 3TC** ou **d4T + 3TC** ou **TDF + FTC**.
- Chez l'enfant : **névirapine** en prise unique + **AZT + 3TC** (sirop Duovir®) de préférence à AZT seule, pendant 2 à 3 semaines
- En cas d'allaitement chez une femme non éligible pour un traitement antirétroviral pour elle-même : la trithérapie devra être poursuivie **jusqu'à la fin de l'allaitement** (« allaitement protégé »).

Traitement antirétroviral

- Indication : femmes éligibles au traitement antirétroviral (en fonction de leurs lymphocytes CD4 et du stade clinique).
- A débuter en principe après le premier trimestre de grossesse (> 14^e semaine d'aménorrhée) pour éviter toute embryotoxicité ; mais avant, si le pronostic vital de la mère est en jeu.
- Le **cotrimoxazole** peut être associé s'il y a une indication, quel que soit l'âge de la grossesse.
- Objectif : réduire la réplication virale maternelle, reflétée par l'ARN VIH plasmatique (à maintenir indétectable pendant tout l'allaitement).
- Enfant : **névirapine** : 2 mg/kg en prise unique + **AZT** (4 mg/kg x 2/j), si possible associée à **3TC** (sirop Duovir®), pendant 14 jours.

Attention : la monodose de névirapine

- Ne doit plus être initiée seule mais, quel que soit le lieu du centre de PTME, doit toujours être associée à : **[TDF + FTC]** (Truvada®) ou **[AZT + 3TC]** (Combivir®).
- Pendant le travail, s'il n'existe pas d'autres molécules : monodose de **névirapine** + monodose de **[TDF + FTC]** (Truvada®).
- En postpartum (après la monodose de névirapine) : pendant 14 jours : **[AZT + 3TC]** ou **[TDF + FTC]**.

Allaitement et VIH

Epidémiologie

- La transmission du VIH par l'allaitement représente 40 % des nouvelles infections pédiatriques chaque année (200 000 sur 500 000).
- Incidence : 9 infections pour 100 enfants-année allaités.
- Le risque est constant pendant toute la durée de l'allaitement.
- Risque mensuel de transmission postnatale du VIH :
 - 1 % pendant les six premiers mois de vie,
 - puis < 0,5 % après 6 mois de vie.

Recommandations OMS 2006

- L'allaitement artificiel, qui interrompt tout risque de transmission, ne peut être que rarement préconisé. Les conditions de son succès, et notamment de son acceptation, son financement et sa sécurité sont rarement réunis.
- Pendant les **6 premiers mois** de vie : alimentation exclusive par allaitement maternel.
- Le lait maternel :
 - est nutritif, complet et facile à digérer,
 - ne nécessite pas de préparation spéciale,
 - a un coût nul.
- Avantages selon l'OMS :
 - transmission des anticorps maternels anti-infectieux ;
 - protection contre certaines maladies (diarrhée, otite, pneumonie...);
 - favorise la relation privilégiée entre la mère et l'enfant ;
 - effet physiologique contraceptif (espacement des naissances, l'aménorrhée liée à la lactation à un effet contraceptif de 98 %).

Facteurs de risque de la transmission postnatale

- Introduction d'une alimentation solide avant l'âge de 6 mois.
- Alimentation mixte.
- Durée de l'allaitement si allaitement de plus de 6 mois.
- Pathologie mammaire : mastite clinique ou subclinique, abcès.
- Etat clinique de la mère :
 - stade avancé, primo infection pendant l'allaitement.
- Enfant : candidose buccale, muguet.

1) Alternatives à l'allaitement

- Période d'allaitement raccourcie, avec promotion de l'allaitement exclusif, pendant au maximum 6 mois.
- Alimentation de remplacement dès la naissance : n'est plus une option appropriée pour les pays en développement.

2) Traitement antirétroviral de la mère

- Par des multithérapies : AZT + 3TC + NVP ou AZT + 3TC + lopinavir/ritonavir
- Pendant toute la durée de l'allaitement.
- N'est pas actuellement recommandé pour les femmes non éligibles pour elles-mêmes au traitement antirétroviral (mais pourrait le devenir).

3) Traitement antirétroviral de l'enfant pendant la période d'exposition au lait maternel : ont été essayés :

- 3TC pendant toute la durée de l'allaitement (Mitra study) ;
- névirapine ou NVP + AZT pendant 14 semaines ou pendant la durée de l'allaitement (essai PEPI, SWEN) => problème de la résistance à la névirapine chez 90 % des enfants !

Evolution attendue des recommandations

- **Allaitement exclusif pendant 6 mois :**
ne donner que du lait maternel, à l'exception des vitamines, sels minéraux ou médicaments prescrits.
- **Sevrage au 6^e mois.**
- **Antirétroviraux :**
 - Il est souhaitable de couvrir l'allaitement par une trithérapie, même chez les femmes non éligibles.
 - L'utilisation d'une trithérapie combinée **sans névirapine** pourrait être une option à envisager **chez toutes les femmes** :
 - **TDF + FTC + EFV** (forme combinée : Atripla[®]) ou
 - **AZT + 3TC + LPV/r** ou
 - **TDF + FTC + LPV/r.**
 - Dans les pays développés, la trithérapie est désormais recommandée chez toutes les femmes enceintes quel que soit leur stade clinique et immunologique.
- **Mettre tout en œuvre pour connaître le statut de l'enfant :**
 - diagnostic virologique direct (PCR) dès la fin du premier mois ;
 - dépistage sérologique à 12 mois ;
 - à confirmer à 15-18 mois s'il est positif à 12 mois.

Définitions

1) Violences sexuelles

- Contact sexuel imposé soit par la force, soit par la disparité des pouvoirs (enfants, adolescents, personnes en proie à des difficultés) ;
- Aggression morale, physique et / ou psychologique visant à obtenir (consciemment ou inconsciemment) une satisfaction libidinale plus ou moins apparente.
- Dans cette optique, la violence sexuelle comprend aussi bien l'exhibitionnisme et le harcèlement, même s'ils ne sont pas assortis de contact physique, que des comportements plus graves et plus répréhensibles (pédophilie, viol, sadisme, masochisme etc.) aux cours desquels des prestations sexuelles sont obtenues par la force, les contraintes, des coups, parfois mortels.

2) Le viol

- Rapport sexuel imposé, obtenu par la contrainte sur une personne non consentante.
- Les victimes : sujets féminins ou masculins, mineurs ou âgés, faibles ou malades, drogués ou souffrant de déficiences mentales, contraints de céder par l'usage de la force.

Prise en charge

1) Evaluation du risque de contamination par le VIH

Elle est basée sur les éléments suivants :

- Rapport sexuel anal réceptif avec agresseur VIH + : 0,5 à 3 % (risque majeur)
- Rapport sexuel vaginal réceptif avec agresseur VIH + : 0,05 à 0,15 %
- Rapport sexuel oral réceptif avec agresseur VIH + : non déterminé, risque faible.

2) Recherche de facteurs aggravants

- Elle doit répondre aux 3 préoccupations que sont la prise en charge médicale, psychologique et médico-légale.
- L'agression : le viol est un facteur aggravant en soi, *a fortiori* en cas de saignements associés ou de défloration.
- La connaissance éventuelle par la victime d'une IST ou d'une lésion génitale chez l'agresseur.

3) Prise en charge médicale

Par un gynécologue ou une sage femme et un référent en infectiologie ainsi qu'un psychologue. Elle est urgente et comporte plusieurs étapes :

a) Interrogatoire complet et « patient »

portant sur le déroulement des faits et la recherche des antécédents.

b) Examen général complet :

- Examen des zones d'appuis, du visage, des zones de protection, à la recherche de contusions, d'abrasions, de morsures.
- Noter l'état psychique de l'accidenté et l'aspect de ses vêtements.
- Examen de l'appareil génital à la recherche de lésions traumatiques : hématomes, plaies sur la face interne des cuisses, prouvant l'absence de consentement ; déchirure de l'hymen (frontière médico-légale du viol) atteignant ou non la muqueuse vaginale.
- Examen de la marge anale et appréciation du tonus sphinctérien.

c) Prélèvements indispensables pour confirmer l'agression :

- Sperme dans le col, le vagin, l'anus, la cavité buccale (en regard des molaires et des incisives après fellation).
- Sang, sperme, poils, cheveux de l'agresseur sur les vêtements de la victime ou les lieux de l'acte : placés dans une enveloppe en papier et remis à l'officier de police judiciaire.
- Les tests ADN permettent d'identifier l'agresseur.

d) Dépistage des infections sexuellement transmissibles :

- Sur des prélèvements réalisés en fonction du site de l'agression.
- Recherche de germes banals : gonocoque, *chlamydiae*, mycoplasme.
- Sérologies : TPHA-VDRL, VIH, Ag HBs, AC anti-HBc, AC anti-VHC (si contact traumatique et/ou sanglant).

e) Traitement médical :

- Traitement des lésions cutanées, chirurgicale pour les déchirures.
- Sérovaccination antitétanique si la plaie est souillée de terre ou de débris végétaux.
- Prévention d'une grossesse chez une adolescente ou une femme en période d'activité génitale : prescription d'une pilule du lendemain œstroprogestative (Tétragynon®) ou progestative pure (Norlevo®).
- Prévention d'une IST indiquée en cas de pénétration vaginale, anale ou buccale, par la prescription d'antibiotiques visant : *Chlamydiae trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*. Antibiotiques recommandés :
 - doxycycline comprimés à 100 mg (2 cp/j pendant 7 jours) ;
 - azithromycine comprimés à 250 mg (4 cp en prise unique).
- Chimio prophylaxie antirétrovirale : recommandée en cas de viol lorsque le statut VIH de l'agresseur est connu positif ou inconnu.
 - à débiter au plus tard dans les 48 heures suivant l'agression ;
 - trithérapie antirétrovirale associant 2 inhibiteurs nucléosidiques de reverse transcriptase + 1 inhibiteur de protéase, de préférence : [AZT ou TDF] + [3TC ou FTC] + [lopinavir/ritonavir].
- Vaccination contre hépatite B :
 - Si la victime n'est pas immunisée : indiquée dans les 15 jours. La poursuite ou non de la vaccination sera discutée selon le résultat de la sérologie initiale (antigène HBs, anticorps anti HBc, anticorps anti-HBs).
 - En cas de vaccination antérieure : on recommande tout de même une injection de rappel du vaccin, sauf s'il est possible de vérifier le carnet de santé ou de vaccination de la victime.

4) Prise en charge psychologique

- Assurée par un psychologue.
- Débute dès l'accueil, s'intègre à et prolonge la prise en charge médicale.
- Doit cibler aussi bien la victime que son entourage familial et éventuellement les auteurs.
- Assurer une *counselling* efficace pour optimiser l'observance aux traitements.
- Soutien psychologique particulier chez l'enfant en raison de nombreux facteurs de vulnérabilité qui se surajoutent au choc psychique de l'agression.
- Un soutien social est utile et nécessite l'intégration à un groupe de parole et l'intervention d'associations spécialisées d'aide aux victimes.

5) Prise en charge médico-légale

- Rédaction par le médecin d'un certificat médical daté et signé, portant toutes les constatations faites et destiné à l'autorité requérante ou à la victime. Un double est conservé dans le dossier avec les résultats des examens pratiqués.
- Dénoncer les cas aux autorités compétentes.
- Conseiller à la victime de conserver les vêtements tachés ou les remettre à la police en cas de plainte.

II

Dépistage
Suivi avant
traitement
Classifications

II - 1 Dépistage en milieu de soins

Il est promu par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), afin d'optimiser l'accès à la prise en charge précoce des PVVIH et le recours aux antirétroviraux quand ils le nécessitent.

Rationnel

- 25-65 % des PVVIH ignorent leur statut sérologique.
- La visite médicale et le recours aux soins sont des opportunités pour proposer le dépistage de l'infection à VIH et orienter ou prendre en charge les PVVIH.
- La disponibilité des ARV dans les structures de soins n'est pas un préalable absolu pour le dépistage, celui-ci ne devant pas apparaître comme une spécialité mais comme une responsabilité partagée par tous les soignants.
- L'OMS a développé de nouvelles stratégies afin que tout personnel soignant propose le test VIH aux personnes fréquentant les établissements de soins.
- Dans ces nouvelles recommandations, le *counseling* prétest n'est plus requis.

Objectifs du dépistage en milieu de soins

- Augmenter le dépistage de la population au travers des structures de soins.
- Détecter plus précocement et identifier les personnes « séro-ignorantes ».
- Intégrer le dépistage de l'infection à VIH en routine pour tout le personnel de soins.

Stratégies « Opt-in » ou « Opt-out »

1) Stratégie « Opt-in »

- Le patient donne son accord pour la réalisation du test VIH par consentement préalable écrit ou oral.
- L'annonce du résultat est faite en milieu de soins.
- Appelée aussi « méthode d'acceptation ».

2) Stratégie « Opt-out »

- Le consentement du patient est supposé implicite.
- On postule que tout patient ayant recours aux soins donne son accord pour le dépistage VIH comme pour les autres examens biologiques (hémogramme, glycémie, sérologie des hépatites virales, goutte épaisse, etc.).
- Le prestataire de soins doit obligatoirement informer le patient qu'une sérologie VIH sera pratiquée en lui détaillant l'ensemble des examens biologiques réalisés lors du bilan de routine dans l'établissement.
- Le patient peut s'y opposer mais doit exprimer clairement son refus.
- Appelée aussi « méthode du refus » ou « consentement présumé ».

Limites des nouvelles recommandations

- Abandon du *counseling* pré-test systématique.
- Non inclusion de procédures pour le *counseling* post-test.
- Non inclusion de procédures pour la prise en charge par les antirétroviraux.

Avantages des nouvelles recommandations

- Approche positive de l'infection à VIH, associée à une démythification de la maladie et une implication de tous les acteurs de soins.
- Renforcement de la prévention de l'infection à VIH et des IST.
- Prise en charge thérapeutique précoce liée à une réduction de l'itinéraire thérapeutique.

Applications pratiques du dépistage de routine dans les services de prise en charge des pathologies infectieuses et non infectieuses liées au VIH

1) « Opt-in »

- Le dépistage VIH du patient est un examen à visée diagnostique comme les hémocultures, l'Ag HBs, l'ECBU, le TPHA/VDRL, l'alpha foeto-protéine, etc.
- La connaissance du statut sérologique VIH oriente vers une infection opportuniste.
- L'information et le conseil au patient sont obligatoires en cours d'hospitalisation, s'il est conscient, en lui annonçant son statut sérologique VIH positif ou négatif.
- Pour le patient VIH+, on réalise un bilan complémentaire comprenant :
 - la numération des lymphocytes T-CD4,
 - le dosage des ALAT
 - la créatininémieen vue de l'initiation d'une trithérapie antirétrovirale
- Les prestataires de soins doivent saisir l'opportunité de l'hospitalisation pour proposer le dépistage aux conjoints.

2) « Opt-out »

- Concerne le patient non informé de son résultat en cours d'hospitalisation en raison de son état de conscience.
- L'annonce du résultat (qu'il soit positif ou négatif) est faite lors de la consultation de contrôle, en communiquant au patient les données des autres examens biologiques et radiologiques.
- Les conseils post-test sont prodigués au patient lors de cet entretien.
- La proposition d'offres de soins associée éventuellement à la prescription d'une trithérapie antirétrovirale est faite au patient.
- Le dépistage est systématiquement proposé au conjoint ou à l'accompagnant du patient.

II - 2 Suivi biologique de l'infection VIH

Techniques manuelles :

- Type : Dynabeads, Cytospheres.
- Utilisent le microscope, sont laborieuses, difficiles à réaliser, nécessitent une grande expérience de la part des techniciens.
- N'offrent que 6 à 12 comptages de lymphocytes T CD4 par jour, donc ne permettent pas le passage à l'échelle pour un grand nombre de malades.
- Ne paraissent donc plus d'actualité en 2008.
- Cependant, si elles ont été implantées dans un site, elles doivent continuer à être utilisées jusqu'à leur remplacement au fur et à mesure des plans d'équipement.

Techniques utilisant la cytométrie de flux :

- Les cytomètres de flux les plus utilisés dans les pays développés (FACSCalibur de Becton Dickinson, ou équivalent de Beckman Coulter) sont très coûteux à l'achat, en maintenance et en technicité du personnel, donc inadéquats dans les pays à ressources limitées.
- Le FACSCount (Becton Dickinson) :
 - robuste mais date de 1992 ;
 - depuis 2008, peut rendre le comptage des lymphocytes T CD4 en pourcentage et en valeur absolue/microlitre ;
 - la formation du personnel est relativement simple et la firme a récemment mis en place une maintenance sur site en Afrique subsaharienne ;
 - le prix des réactifs atteint environ 7 \$ US le point dans ces pays et le coût de la maintenance est de 3 000 euros par an ;
 - il ne peut être utilisé que pour le comptage des lymphocytes T CD4 et T CD8 (actuellement obligatoire, ce qui alourdit le coût), n'est pas transportable et ne peut être relié à un ordinateur (ce qui ne facilite pas le stockage des résultats).

A - Mesure du taux de lymphocytes T CD4

(Source : GIP ESTHER 2008)

Techniques alternatives :

- Le minicytomètre « Cyflow Counter » (Partec) :
 - la version 2008 est équipée de 2 détecteurs fluorescents, permettant de mesurer les lymphocytes T CD4 :
 - en valeur absolue (Partec CD4 Easy Count : 1,75 euro le test) ou
 - en valeur absolue et en % (Partec % CD4 Easy Count : 2,5 euros).
- Le minicytomètre dit « Alternatif Guava » (Guava) :
 - en cours de validation en conditions de terrain ;
 - faible coût unitaire : environ 1,25 - 1,50 \$ US/comptage T CD4 ;
 - ne nécessite pas de fluide d'entraînement (d'où baisse du coût).
- Le cytomètre « Easy CD4 » (Guava) :
 - permet le comptage des lymphocytes T CD4 en valeur absolue et/ou en pourcentage selon les réactifs utilisés.
- Le minicytomètre « A40 » (Apogee, distribué par Inodex) :
 - spécialement conçu pour être transporté ; paraît équivalent ;
 - réactifs : 3,5 euros (CD4/microlitre) à 7,5 euros (valeur absolue + %).
- L'automate PointCare « Now » (depuis juillet 2007) :
 - très prometteur, mais n'a pas encore été évalué sur le terrain ;
 - fermé, complètement automatisé, n'exige pas de formation spéciale ;
 - fournit le comptage des lymphocytes T CD4 en % et en valeur absolue, le taux d'hémoglobine et la numération-formule sanguine ;
 - le coût (10 \$ US par test) pourrait constituer un obstacle important.

	FACSCount	Easy CD4	CyFlow Counter	PointCare Now	Apogee A40
Fabricant	Becton-Dickinson	Guava	Partec	Pointcare	Apogee
Système	Fermé	Ouvert	Ouvert	Fermé	Ouvert
Comptage	Absolu + %	Absolu + %	Absolu + %	Absolu + %	Absolu + %
Portabilité	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Stockage au froid	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Liquide d'entraînement	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Entretien	Automatisé	Multiplés rinçages	Multiplés rinçages	Automatisé	Rinçage quotidien
Prix de de l'appareil	< 30 000 \$ US	33 000 \$ US	17 000 \$ US	24 500 \$ US	20-29 000 \$ US
Prix du test CD4 (absolu)	6 - 7 \$ US	1,25 \$ US	1,75 euros	10 \$ US	(selon laser) 3,5 euros
Prix du test CD4 (absolu + %)	?	1,5 \$ US	2,5 euros	10 \$ US	7,5 euros
Nombre de tests/personne/jour	50	150	150 (250 selon le fournisseur)	32	150

Techniques disponibles :

- **Les techniques commerciales :**
 - Doivent être examinées au cas par cas selon la circulation des sous-types viraux, et de leur variabilité génétique dans chaque pays.
 - Dans les régions où la diversité génétique est importante (Afrique centrale, Cameroun, Centrafrique, Gabon, etc.), les trousse de biologie moléculaire de 1^{re} génération (PCR ROCHE par exemple) sont mal validées ; il peut être alors intéressant d'utiliser une technique robuste ne dépendant pratiquement pas de la variabilité génétique du VIH-1, comme celles utilisant l'ADN branché.
- **PCR en temps réel commerciales :**
 - développées par plusieurs fabricants (Roche, Abbott, Siemens) ;
 - ont l'avantage d'être standardisées et disponibles en trousse ;
 - permettront une sécurisation de l'approvisionnement en réactifs et une maintenance assurée en fonction des différentes firmes ;
 - plusieurs auteurs ont rapporté une moindre sensibilité des trousse Cobas Taqman HIV-1 (Roche) pour quantifier les VIH-1 de sous-types non-B ;
 - la trousse Abbott Real Time HIV-1 Quantitative Assay semble appropriée pour la quantification des VIH-1 de sous-types non-B et B, ainsi que pour les virus de groupe O.
- **PCR en temps réel « domestiques » (exemple : ANRS) :**
 - permettent la détection de la plupart des sous-types du VIH-1 du groupe M, et constituent désormais une alternative intéressante ;
 - nécessitent du personnel entraîné et une supervision importante au début de la mise en place ;
 - reviennent moins chères, mais la maintenance des appareils n'est souvent pas assurée (absence de réseau commercial) ;
 - leur utilisation pour un passage à l'échelle est en cours d'évaluation.
- **Conclusions techniques :**
 - Les techniques de biologie moléculaire (commerciales comme « domestiques ») sont tout à fait valides.
 - Ne sont donc pas recommandées les trousse de techniques non moléculaires, comme la mesure sensibilisée de l'antigénémie p24 ou de la transcriptase inverse (absence de corrélation avec les techniques moléculaires de référence).
 - Certains systèmes commerciaux (Siemens, Roche, Abbott) permettent aussi la quantification en routine des virus des hépatites B et C.

Prix de revient :

- Le prix du point demandé par les fabricants de la plupart des techniques commerciales disponibles reste encore élevé, aux alentours de 25 à 35 euros selon la quantité annuelle de tests réalisés.
- Des négociations au cas par cas permettent de diminuer ces coûts, et peuvent permettre en particulier d'obtenir une mise à disposition de l'appareil de mesure dédié à une trousse commerciale.
- Pour améliorer la négociation sur le prix des réactifs et l'approvisionnement dans une perspective de passage à l'échelle, il est recommandé de ne pas installer plusieurs systèmes différents de mesure de l'ARN plasmatique dans un pays donné.
- Prendre garde aussi à la mise en place d'un système dont la maintenance sera peu ou mal assurée sur site, ou qui ne tiendrait pas compte de l'évolution technologique des trousse chez le fabricant.

Éléments d'appréciation pour le choix d'un système :

- Performances virologiques du test :
 - Capacité à détecter la majorité des sous-types circulants dans une région donnée ;
 - Sensibilité ; spécificité ; « dynamic range » ;
 - Reproductibilité +++ (ADNbranché > RT-PCR # NASBA).
- Contrôles de qualité interne et externe ; contrôle des contaminations.
- Nécessité de moyens de laboratoire :
 - PCR/RT-PCR : séparation physique des pièces : ± à +
 - ADN branché : laboratoire « P1 » suffisant.
- Capacité de stockage des réactifs (à - 80 °C pour l'ADN branché par exemple).
- Nécessité d'avoir du personnel formé.
- Temps technicien disponible (critère moins important en contexte de pays en voie de développement).
- Coût et maintenance de l'appareillage.
- Coût et chaîne d'approvisionnement et d'envoi des réactifs.
- Volumes d'échantillon nécessaire (enfants).
- Possibilité de faire évoluer la technologie (automatisation ou nouveau système).
- Politique commerciale et de formation de la firme.

Modèle (fabricant)	Principe Cible	Sous-types M du VIH-1	Sous-types N Sous-types O VIH-2	Délai pour résultat	Coût : équipement + maintenance + par test
Versant HIV-1 RNA 3.0 (bDNA) (Siemens)	ADN branché <i>pol</i>	A à G	N : Non O : détecté mais non quantifié VIH-2 : Non	17 heures (système V440)	26 000 Euros + 2 000 Euros/an < 1 000/an : 35 Euros > 1 000/an : 25 Euros
Versant kPCR Molecular System (Siemens)	kPCR (PCR en temps réel) <i>pol</i> (intégrase)	A à H CRF-AE CRF-AG	N : Oui O : Oui VIH-2 : ?	< 6 heures (89 tests)	? ? ?
Nuclisens EasyQ HIV-1 (bioMérieux)	NASBA en temps réel <i>gag</i>	A, B, C, D, F, G, H, J, K CRF01_AE CRF02_AG CRF14_BG, AG-GH CRF11_cpx	N : ? O : ? VIH-2 : Possible	1 heure (48 tests)	45 000 Euros + 2 000 Euros/an < 1 000/an : 32 Euros > 1 000/an : 35 Euros
Amplicor Cobas HIV-1 Monitor (Roche)	RT-PCR Cobas Amplicor <i>gag</i>	A à G	N : ? O : ? VIH-2 : quelques sous-types	6 - 8 heures	24 000 Euros + 5 000 Euros/an < 2 500/an : 25 Euros > 2 500/an : 17 Euros
Retina HIV-1 Rainbow (Primagen)	NASBA en temps réel LTR	Oui	N : Oui O : Oui VIH-2 : ?	2 heures	23 000 \$ US + ?/an 25 \$ US ?
PCR temps réel 2e génération (ANRS)	RT-PCR en temps réel LTR	A à H	N : ? O : ? VIH-2 : ?	4 - 6 heures	35 000 \$ US + 5 000 Euros/an 10 - 17 Euros
Cobas-Taqman HIV-1 (Roche)	RT-PCR en temps réel <i>gag</i>	A à G	N : ? O : ? VIH-2 : ?	4 - 5 heures	34 000 Euros + 5 000 Euros/an < 2 500/an : 25 Euros > 2 500/an : 17 Euros
Real time HIV-1 quantitative assay (Abbott)	RT-PCR en temps réel <i>pol</i> (intégrase)	A à G	N : Oui O : Oui (seul quantifiant) VIH-2 : ?	6 heures	38 000 Euros + ? Euros/an 35 Euros

II - 3 Classification Adultes et adolescents

OMS - Version révisée 2006

Stade clinique 1 :

- Patient asymptomatique
- Adénopathies persistantes généralisées

Stade clinique 2 :

- Perte de poids involontaire < 10 % du poids corporel
- Dermite séborrhéique
- Prurigo
- Atteinte fongique des ongles
- Ulcérations buccales récurrentes
- Chéilite angulaire
- Zona
- Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures

Stade clinique 3 :

- Perte de poids involontaire \geq 10 % du poids corporel
- Diarrhée chronique inexplicée > 1 mois
- Fièvre prolongée (> 1 mois) inexplicée (> 37,6 °C, intermittente ou constante)
- Candidose buccale persistante
- Leucoplasie chevelue buccale
- Tuberculose pulmonaire en cours
- Infection bactérienne sévère
- Gingivite, périodontite ou stomatite ulcéraive aiguës nécrosantes
- Anémie < 8 g/100 mL, neutropénie < 500/mm³ ou thrombocytopénie < 50 000/mm³ inexplicées

Stade clinique 4 :

- Syndrome cachectique lié au VIH
- Pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci*
- Pneumonie bactérienne récurrente
- Herpès cutanéomuqueux > 1 mois, ou herpès viscéral quelle que soit la durée
- Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons
- Tuberculose extra-pulmonaire
- Maladie de Kaposi
- Infection à CMV (rétinite, ou viscérale autre)
- Toxoplasmose cérébrale
- Encéphalopathie à VIH
- Cryptococcose extra-pulmonaire
- Mycobactériose atypique disséminée
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Cryptosporidiose chronique (avec diarrhée)
- Isosporose chronique
- Mycose endémique disséminée (histoplasmosse, coccidioidomycose)
- Bactériémie à salmonelles non typhiques récurrente
- Lymphome (cérébral ou à cellule B non hodgkien) ou autre tumeur solide associée au VIH
- Carcinome invasif du col utérin
- Leishmaniose viscérale
- Néphropathie ou cardiopathie liée au VIH symptomatique

II - 4 Classification Enfants

OMS - 2004

Stade clinique 1 :

- Patient asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante généralisée (PGL)
- Hépatosplénomégalie

Stade clinique 2 :

- Éruptions de papules prurigineuses
- Dermite séborrhéique
- Mycoses des ongles
- Cheilite angulaire
- Érythème gingival linéaire
- Papilloma virus humain ou *molluscum contagiosum* étendus (> 5 % de la surface corporelle/faciale)
- Ulcérations buccales récurrentes (> 2 épisodes/6 mois)
- Parotidomégalie
- Herpès zoster (> 1 épisode/12 mois)
- Infection récurrente ou chronique des voies respiratoires supérieures (IVRS) : otite moyenne, otorrhée, sinusite (> 2 épisodes/6 mois)

Stade clinique 3 :

- Malnutrition modérée inexplicée (score -2 SD ou score Z) ne répondant pas à une thérapie standard
- Diarrhée persistante inexplicée (> 14 jours)
- Fièvre persistante inexplicée (intermittente ou constante, > 1 mois)
- Candidose orale (en dehors de la période néonatale)
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Tuberculose pulmonaire
- Pneumonie sévère ou récurrente, présumée bactérienne (> 2 épisodes/12 mois)
- Gingivite ulcéro-nécrotique/parodontite aiguës
- Pneumopathie lymphoïde interstitielle (PIL)
- Épisodes inexplicés d'anémie (< 8 g/dl), neutropénie (< 1 000/mm³) ou thrombocytopénie (< 30 000/mm³) pendant > 1 mois.
- Mycardiopathie liée au VIH
- Néphropathie liée au VIH

Stade clinique 4 chez le nourrisson < 18 mois*

positif pour les anticorps anti-VIH et symptomatique

Deux ou plusieurs critères parmi :

- Candidose orale/érythème buccal
- Pneumonie sévère
- Développement insuffisant
- Sepsie

* Un diagnostic présomptif du stade clinique 4 de la maladie chez des nourrissons < 18 mois positifs pour les anticorps anti-VIH, nécessite une confirmation par des tests virologiques de dépistage du VIH, autant que possible, ou par les tests anticorps après l'âge de 18 mois.

Classification Enfants (suite)

OMS - 2004 (suite)

Stade clinique 4 à tout âge :

- Sévère amaigrissement ou malnutrition sévère inexpliqués (score -2 SD ou score Z) ne répondant pas à une thérapie standard
- Pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*
- Infections bactériennes sévères récurrentes (> 2 épisodes/12 mois, à l'exception de la pneumonie)
- Herpès orolabial ou cutané dû à HSV
- Tuberculose extra-pulmonaire
- Maladie de Kaposi
- Candidose œsophagienne
- Toxoplasmose du SNC
- Méningite cryptococcique
- Toute mycose endémique, disséminée
- Cryptosporidiose ou isosporose (avec diarrhée > 1 mois)
- Une infection à CMV d'autres organes que le foie, la rate, les ganglions lymphatiques (et apparition à > 1 mois)
- Maladie mycobactérienne disséminée autre que la tuberculose
- Candidose de la trachée, des bronches ou des poumons
- Fistule vésico-rectale acquise
- Lymphome cérébral ou lymphome B non Hodgkinien
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
- Encéphalopathie à VIH

Les enfants chez lesquels un SIDA clinique et/ou une immunosuppression sévère ont été diagnostiqués, auront besoin de soins et d'interventions thérapeutiques plus agressifs, y compris le traitement antirétroviral.

Dans beaucoup de contextes de soins de santé primaire, l'ancienne définition clinique du SIDA chez les enfants (OMS - 1986) sera peut-être même plus familière aux médecins et aux assistants sanitaires.

Malgré ses faiblesses reconnues – la classification a une faible sensibilité (mais une spécificité élevée) – elle a toujours de la valeur dans l'identification des enfants devant recevoir un traitement.

En raison de leur faible sensibilité, ces critères pourront également permettre d'identifier des enfants souffrant d'une malnutrition endogène, de tuberculose ou de complications post-rougeole et du SIDA.

Définition clinique du SIDA chez les enfants (OMS - 1986)

Le SIDA se définit par l'existence d'au moins 2 critères majeurs et d'au moins 2 critères mineurs s'il n'existe pas d'autres causes d'immunosuppression.

Critères majeurs (au moins 2) :

- Perte de poids ou croissance d'une lenteur anormale
- Diarrhée chronique (durant > 1 mois)
- Fièvre prolongée (durant > 1 mois)
- Pneumonie sévère ou récurrente

Critères mineurs (au moins 2) :

- Grossissement généralisé des ganglions lymphatiques
- Candidose oropharyngée
- Infections communes et récurrentes (otites, pharyngite, etc.)
- Toux persistante (en l'absence de tuberculose)
- Érythème généralisé
- Infection de la mère à VIH

Classification immunologique (CDC)

1) Lymphocytes CD4

Le CDC a également développé une classification immunologique basée sur la numération des lymphocytes CD4 en fonction de l'âge.

Immunosuppression selon la numération des lymphocytes CD4 et en fonction de l'âge de l'enfant (CD4/microL et en %)

Immuno-suppression	CD4 en %	Age de l'enfant		
		< 12 mois	1 à 5 ans	6 à 12 ans
Absente	≥ 25 %	≥ 1 500	≥ 1 000	≥ 500
Modérée	15 à 24 %	750 à 1 499	500 à 999	200 à 499
Sévère	< 15 %	< 750	< 500	< 200

2) Lymphocytes totaux

- En l'absence de numération des lymphocytes CD4, le nombre total de lymphocytes (NTL) pourra le remplacer.
- Particulièrement en présence de symptômes cliniques associés à l'infection VIH, il est fortement évocateur d'une immunodépression s'il est :
 - < 3 500/mm³ chez un enfant < 18 mois,
 - < 2 300/mm³ chez un enfant de 18 mois à 6 ans,
 - < 1 200/mm³ chez un enfant de plus de 6 ans.

II - 5 Suivi avant traitement

Le traitement antirétroviral, n'est pas indiqué pour tous les patients infectés par le VIH (voir le chapitre traitement).

1) A la suite du dépistage

Un bilan clinique et immunologique est effectué, afin d'adapter la prise en charge initiale du patient. Il comprend :

- une sérologie VIH de confirmation avec un test discriminant (VIH-1 et VIH-2)
- un hémogramme
- une numération des lymphocytes TCD4
- les transaminases (ALAT, ASAT)
- une créatininémie
- une glycémie
- une radiographie pulmonaire
- un dosage de l'antigène HBs.

2) Lorsque le traitement antirétroviral n'est pas indiqué

- Le patient est asymptomatique et ses lymphocytes TCD4 sont > 350/mm³ en valeur absolue ou > 15 %.
- La prise en charge est alors basée sur :
 - un accompagnement psycho-social :
 - expliquer au patient les raisons pour lesquelles il n'est pas traité,
 - l'aider au partage de l'information (en particulier dans le couple),
 - le conseiller sur les mesures de prévention (préservatif)
 - et sur la possibilité d'un traitement antirétroviral ultérieur, lors des visites de suivi.
 - une modification du mode de vie (arrêt du tabac et de l'alcool).
 - une éducation nutritionnelle (voir ce chapitre).
- Le bilan de suivi, réalisé **tous les six mois**, comporte :
 - interrogatoire sur les épisodes intercurrents ;
 - examen clinique ;
 - bilan biologique : hémogramme, numération TCD4, dosage des transaminases, glycémie et créatinémie.

III

Traitement antirétroviral : recommandations

III - 1 Suivi sous traitement

Le suivi sous traitement antirétroviral comprend un bilan clinique et un bilan biologique (paquet minimum). Toutes les données doivent être mentionnées dans le dossier du malade.

1) Bilan clinique

- A réaliser **15 jours** après l'initiation du traitement antirétroviral puis tous les **6 mois** ou à la demande du patient.
- Comprend :
 - poids corporel et indice de masse corporelle (IMC)
 - croissance (taille, poids) pour les enfants
 - indice de Karnofsky
 - infections opportunistes récentes
 - effets indésirables
 - niveau d'observance

2) Bilan biologique

- A réaliser tous les **6 mois** après l'initiation du traitement antirétroviral :
 - hémogramme et nombre absolu de lymphocytes CD4
 - biochimie : glycémie, transaminases, créatininémie.
- Mesure de l'ARN VIH plasmatique :
 - annuelle dans les centres de référence,
 - ailleurs : seulement en cas d'échec immunologique.
- D'autres analyses biologiques peuvent être réalisées en fonction de l'état clinique du malade et des molécules utilisées.
- Afin de vulgariser les mesures des lymphocytes CD4 et de l'ARN VIH plasmatique, des procédures d'économies et des techniques alternatives ont été développées : voir le chapitre II - 2 (Suivi biologique de l'infection VIH) et II - 5 (Suivi avant traitement).

III - 2 ARN plasmatique

- Les techniques d'amplification de l'ARN viral sont de deux types :
 - PCR quantitative (amplification de la cible) ;
 - ADN branché (amplification du signal).
- Les seuils de détection ultrasensibles sont de 50 ou 20 copies/mL.
- Variabilité de la mesure : du fait des techniques utilisées (amplifications), les marges d'incertitude sur la mesure de l'ARN plasmatique :
 - ne sont pas arithmétiques (plus ou moins une valeur fixe pour tout niveau mesuré)
 - mais sont logarithmiques (la marge augmente d'autant plus que le niveau de la mesure est élevé).
- Chez un même patient, 2 valeurs d'ARN plasmatique ne sont réellement différentes que si elles diffèrent de **plus de 0,5 log**, c'est-à-dire que l'une est plus de **3 fois plus petite ou plus grande** que l'autre. Cependant, dans les valeurs basses, la variabilité peut dépasser ce facteur 3.
- Une infection intercurrente ou une vaccination peuvent induire une élévation transitoire de l'ARN plasmatique
=> Éviter la mesure à ce moment.

Unités de mesure

L'ARN plasmatique se mesure en copies/mL, mais les résultats sont de plus en plus souvent exprimés en logarithme (base 10).

Les correspondances sont les suivantes :

copies/mL	= log ₁₀	copies/mL	= log ₁₀	copies/mL	= log ₁₀
10 000 000	7				
8 000 000	6,9	80 000	4,9	800	2,9
6 250 000	6,8	62 500	4,8	625	2,8
5 000 000	6,7	50 000	4,7	500	2,7
4 000 000	6,6	40 000	4,6	400	2,6
3 200 000	6,5	32 000	4,5	320	2,5
2 500 000	6,4	25 000	4,4	250	2,4
2 000 000	6,3	20 000	4,3	200	2,3
1 600 000	6,2	16 000	4,2	160	2,2
1 250 000	6,1	12 500	4,1	125	2,1
1 000 000	6	10 000	4	100	2
800 000	5,9	8 000	3,9	80	1,9
625 000	5,8	6 250	3,8	62,5	1,8
500 000	5,7	5 000	3,7	50	1,7
400 000	5,6	4 000	3,6	40	1,6
320 000	5,5	3 200	3,5	32	1,5
250 000	5,4	2 500	3,4	25	1,4
200 000	5,3	2 000	3,3	20	1,3
160 000	5,2	1 600	3,2	16	1,2
125 000	5,1	1 250	3,1	12,5	1,1
100 000	5	1 000	3	10	1

Variations de l'ARN plasmatique

Elles peuvent être exprimées :

- en variation absolue du nombre de copies/mL (a été multipliée ou divisée par x) ;
- ou en logarithme (a augmenté ou diminué de y log).

Les correspondances sont les suivantes :

Diminution ou augmentation de... (en log ₁₀)	=	Division ou multiplication par...	Diminution ou augmentation de... (en log ₁₀)	=	Division ou multiplication par...
0,1		1,2	1		10
0,2		1,6	1,7		50
0,3		2	2		100
0,4		2,5	2,7		500
0,5		3,2	3		1 000
0,6		4	3,7		5 000
0,7		5	4		10 000
0,8		6,3	4,7		50 000
0,9		8	5		100 000

III - 3 Mutations de résistance

Abréviations des antirétroviraux :

AZT = zidovudine	SQV = saquinavir
ddl = didanosine	RTV = ritonavir
FTC = emtricitabine	IDV = indinavir
3TC = lamivudine	NFV = nelfinavir
d4T = stavudine	APV = amprenavir
abc = abacavir	LPV = lopinavir
TDF = ténofovir	ATV = atazanavir
	TPV = tipranavir
	DRV = darunavir

NVP = névirapine EFV = éfavirenz ETV = étravirine

Abréviations des acides aminés :

A : alanine ; C : cystéine ; D : aspartate ; E : glutamate ;
 F : phénylalanine ; G : glycine ; H : histidine ; I : isoleucine ;
 K : lysine ; L : leucine ; M : méthionine ; N : asparagine ; P : proline ;
 Q : glutamine ; R : arginine ; S : sérine ; T : thréonine ;
 V : valine ; W : tryptophane ; Y : tyrosine.

a) Inhibiteurs non nucléosidiques de reverse transcriptase

Algorithme d'interprétation de l'ANRS de juillet 2008

	Résistance certaine	Résistance possible
NVP	A98S (pour le sous-type C), L100I, K101E, K103H/N/S/T, V106A/M, Y181C/I, Y188C/H/L, G190A/C/E/Q/S/T/V, M230L	A98S (pour les autres sous-types que le C).
EFV	L100I, K101E, K103H/N/S/T, V106M, Y181C/I, Y188C/L, G190A/C/E/Q/S/T/V, P225H, M230L	
ETV	≥ 4 parmi : V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S.	3 parmi : V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S.

b) Inhibiteurs nucléosidiques de reverse transcriptase

Algorithme d'interprétation de l'ANRS de juillet 2008

	Résistance certaine	Résistance possible
AZT	<ul style="list-style-type: none"> T215Y/F ≥ 3 mutations parmi : M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E Q151M insertion au codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> T215 A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V
ddl	<ul style="list-style-type: none"> Un score d'au moins 2 parmi : M41L, T69D, L74V/I, T215Y/F, K219Q/E, - K70R, - M184V/I Q151M insertion au codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> K65R
3TC et FTC	<ul style="list-style-type: none"> M184V/I insertion au codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> K65R Q151M
d4T	<ul style="list-style-type: none"> V75A/M/S/T T215Y/F ≥ 3 mutations parmi : M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E Q151M insertion au codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> T215 A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V
abc	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 5 mutations parmi : M41L, D67N, L74V/I, M184V/I, L210W, T215Y/F absence de TAMs et ≥ 2 parmi : K65R + L74V/I + Y115F + M184V/I Q151M insertion au codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> 4 mutations parmi : M41L, D67N, L74V/I, M184V/I, L210W, T215Y/F K65R
TDF	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 6 mutations parmi : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F K65R insertion au codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> 3 à 5 mutations parmi : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F K70E

c) Inhibiteurs de protéase

Algorithme d'interprétation de l'ANRS de juillet 2008

	Résistance certaine	Résistance possible
IDV	<ul style="list-style-type: none"> M46I/L V82A/F/M/S/T I84A/V L90M + ≥ 2 mutations parmi : K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54L/M/T/V, A71V/T, G73S/A, V77I 	<ul style="list-style-type: none"> L90M
SQV (1g)+ RTV (100) x 2/j	<ul style="list-style-type: none"> G48V ≥ 4 mutations parmi : L10F/I/M/R/V, I15A/V ; K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M 	<ul style="list-style-type: none"> 3 mutations parmi : L10F/I/M/R/V, I15A/V ; K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M
NFV	<ul style="list-style-type: none"> D30N N88S/D I84A/V L90M 	<ul style="list-style-type: none"> V82A/F/S/T + ≥ 2 mutations parmi : L10I, M36I, M46I/L, I54L/M/T/V, A71V/T, V77I
LPV + RTV	<ul style="list-style-type: none"> I47A L76V ≥ 6 parmi : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54 L/M/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M 	<ul style="list-style-type: none"> 4 ou 5 parmi : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54 L/M/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M
TPV (500) + RTV (200) x 2/j	Score ≥ 3 mutations parmi : M36I/L/V, – F53L/W/Y, Q58E, H69I/K/N/Q/R/Y, L89I/M/R/T/V.	Score = 2 mutations parmi : M36I/L/V, – F53L/W/Y, Q58E, H69I/K/N/Q/R/Y, L89I/M/R/T/V.
DRV (600) + RTV (100) x 2/j	≥ 4 mutations parmi : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V,	3 mutations parmi : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V,
fos-APV (700) + RTV (100) x 2/j	Résistance certaine : <ul style="list-style-type: none"> I50V V32I et I47A/V ≥ 4 mutations parmi : L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V, L90M. 	
ATV (300) + RTV (100) x 1/j	Résistance certaine : <ul style="list-style-type: none"> I50L ≥ 3 mutations parmi : L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M. 	

III - 4 Traitement : observance et difficultés

Contexte

- Dans l'optique du passage à l'échelle en Afrique avec une augmentation rapide du nombre de patients sous traitement ARV, il semble important d'aller au-delà des problèmes financiers et de s'imprégner de certaines spécificités locales.
- En région subsaharienne, le concept de maladie sans guérison n'existe pas. Les termes « stabiliser et améliorer une affection » n'ont pas de traduction précise en langues locales.
- De plus, la conception de la maladie est particulière : on recherche toujours une cause extérieure à la maladie :
 - pour le patient il y a la théorie de l'accusation vis-à-vis de l'autre ;
 - pour la famille et/ou l'entourage, il s'agit de la théorie du péché, la maladie étant la sanction.

Définitions

1) Observance

- Se définit comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prises médicamenteuses, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales.
- Le seuil de bonne observance concernant les antirétroviraux se situe au-dessus de 90 %, voire de 95 %.

2) Adhésion

- Correspond à l'ensemble des conditions (motivation, acceptation, information) qui permettent l'observance et reposant sur la participation du patient.
- Elle est jugée par l'adéquation des perceptions du patient aux perceptions du médecin et du traitement.

Différents modes de non-observance identifiés

- Absence de prise médicamenteuse.
- Prise injustifiée.
- Erreur de dose
- Erreur dans l'horaire de la prise.
- Prise de médicaments non prescrits par le médecin.
- Partage des médicaments.
- Diminution volontaire du nombre de prises ou de comprimés.
- Prise de médicaments par excès.

Mesure de l'observance

- Le problème du choix de la méthode de mesure est récurrent. Il n'existe aucune mesure de référence (« Gold Standard »). Aussi serait-il souhaitable d'utiliser un outil de mesure peu coûteux, reproductible, objectif, non intrusif, facile à utiliser et à analyser.
- La combinaison de deux méthodes telles que l'entretien ou l'auto-questionnaire et la ponctualité des rendez-vous est recommandée.

Tableau adapté de Farmer CK. : Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. (Clinical Therapeutics ; 1999 ; 21 : 1074-90).

Mesure de l'observance		
Outils	Avantages	Inconvénients
Auto-questionnaire et entretien	Facile à utiliser et peu coûteux	Subjectif, dépend des informations données par le malade et de l'habileté de l'enquêteur. Surestimation. Nécessite un niveau d'instruction minimum du patient ou le recours à un intermédiaire (confidentialité)
Carnet	Informations fournies par le malade sur le rythme des prises	Surestimation. Nécessite l'implication effective du patient pour remplir son carnet. Nécessite un niveau d'instruction minimum du patient ou le recours à un intermédiaire (confidentialité)
Dénombrement des comprimés	Facile à utiliser, peu coûteux	Surestimation. Absence de données sur le rythme réel des prises. Le patient peut réduire le nombre de comprimés restants
Taux de renouvellement des ordonnances	Non intrusif	Sous-estimation. Subjectif, limité par les possibilités locales : ressources humaines insuffisantes, moyens logistiques limités (ordonnances informatisées, logiciel)
Dosages biologiques	Objectif	Invasif. Modification par l'absorption des médicaments ou les interactions médicamenteuses. Sous ou surestimation
Observation directe du traitement (DOT)	Vérification de l'utilisation récente	Difficile en ambulatoire, limité dans le temps (traitement à vie), risque de stigmatisation, impact sur l'intimité des patients, rupture de la confidentialité

Conséquences de la non-observance

- Echec du traitement antirétroviral.
- Aggravation de la maladie.
- Réapparition des infections opportuniste.
- Altération de la relation soignant-soigné.
- Résistances virales.

Déterminants de l'observance

1) Facteurs liés au malade

- Accessibilité financière des médicaments.
- Accessibilité géographique des traitements.
- Analphabétisme.
- Précarité, logement, lieu de travail.
- Promiscuité (repas, endroit pour garder les médicaments).
- Représentation sociale, culturelle et religieuse de la maladie.
- Recours au tradipraticien.

2) Facteurs liés au traitement

- Complexité du traitement (nombre de comprimés et nombre de prises par jour).
- Obligations alimentaires (horaires de prises par rapport aux repas).
- Effets indésirables.
- Traitements associés (ex : antituberculeux).

3) Facteurs liés à l'entourage

- Confidentialité.
- Stigmatisation, discrimination, rejet.
- Soutien et réseau de solidarité.

4) Facteurs liés aux acteurs de santé

- Niveau de connaissance sur le VIH/SIDA et les ARV.
- Informations insuffisantes, inadaptées ou contradictoires.
- Absence de conviction et d'implication.
- Charge de travail, indisponibilité, manque de motivation.
- Relation soignant-soigné.
- Gestion de la confidentialité.

Gestion de l'observance

Prévention

Elle passe par la mise en place des conditions de l'observance en amont de la décision thérapeutique. Il faut évaluer :

- le niveau de connaissances du patient,
- son acceptation de l'infection à VIH et du traitement ARV,
- ses conditions de vie,
- son entourage familial et professionnel,
- le contexte socioculturel et la barrière linguistique.

Au moment de la prescription, le praticien doit :

- exposer correctement les objectifs du traitement,
- indiquer les effets indésirables possibles,
- adapter le traitement au patient et non l'inverse,
- développer une collaboration multidisciplinaire impliquant le médecin, le pharmacien, l'infirmier, l'assistante sociale, le psychologue et les médiateurs.

III - 5 Traitement : principes, éligibilité, bilan

Objectif du traitement

- Le traitement antirétroviral vise à rendre indétectable la charge virale plasmatique en dessous du seuil de détection (200 ou 50 copies/mL).
- Cette action est suivie de la restauration immunitaire par l'augmentation du taux de lymphocytes CD4/mm³ et l'amélioration de leur fonctionnalité.
- Les conséquences cliniques sont l'amélioration de la qualité de vie, l'accroissement de la survie, la diminution des hospitalisations et des décès des patients du fait de la réduction de la fréquence des infections opportunistes.

Principes de base

- La prescription du traitement antirétroviral n'est pas une urgence : elle doit être longuement expliquée au patient et débutée après que celui-ci ait exprimé sa volonté d'être traité. Cela est d'autant plus vrai que l'achat des traitements est à la charge des patients dans la majorité des pays africains. Il faut absolument considérer cet aspect financier avant d'envisager les autres critères d'éligibilité au traitement.
- Le traitement doit être adapté au type de virus (VIH-1, VIH-2), à l'état clinique et au mode de vie du patient afin que celui-ci soit observant de façon optimale.
- Les associations antirétrovirales :
 - sont plus efficaces sur la diminution de la charge virale ;
 - induisent une augmentation plus nette et plus durable des CD4 ;
 - limitent l'émergence de souches virales résistantes.
- Le traitement antirétroviral doit être encadré par un bilan clinique et biologique afin d'en apprécier l'efficacité et la tolérance.
- Une élévation de la charge virale sous traitement impose (avant d'envisager le changement de molécules pour échec thérapeutique) d'éliminer d'abord les causes d'ascension transitoire de la charge virale : vaccination, grossesse, infection intercurrente, arrêt thérapeutique temporaire.
- En thérapeutique antirétrovirale, le premier traitement doit être le bon et le plus puissant. Le premier choix des molécules est donc déterminant dans la mesure où il influence les options thérapeutiques ultérieures. Mais au moment de ce choix, il faut prévoir d'emblée des alternatives pour d'éventuels cas d'échec ou de toxicité.
- Lorsque l'arrêt du traitement s'impose, il faut interrompre toute la combinaison afin d'éviter le développement de résistances vis-à-vis des molécules maintenues. Mais quelle que soit la puissance d'une association antirétrovirale, son efficacité est moindre chez le patient déjà traité que chez le patient n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux.

Critères d'éligibilité (Recommandations OMS 2006)

Adulte et adolescent :

- Patient symptomatique appartenant à la catégorie C (CDC 1993) ou au stade 4 (OMS, 1990) quels que soient les lymphocytes CD4.
- Patient paucisymptomatique appartenant à la catégorie B de la classification CDC 1993 ou aux stades 2 ou 3 (OMS, 2006) avec des lymphocytes CD4 < 350/mm³.
- Patient asymptomatique ayant des lymphocytes CD4 < 200/mm³.

Enfant de plus de 18 mois :

- Stade 3 de l'OMS ou stade C du CDC quels que soient les CD4.
- Stade 1 ou 2 de l'OMS ou stade A ou B du CDC et CD4 < 15 %.

Enfant de moins de 18 mois :

- Stade 3 de l'OMS ou stade C du CDC quels que soient les CD4.
- Stade 1 ou 2 de l'OMS ou stade A ou B du CDC et CD4 < 20 %.

Bilan initial

- **Bilan clinique**
 - poids et indice de masse corporelle (IMC)
 - taille pour les enfants
 - indice de Karnofsky
 - infections opportunistes récentes.
- **Bilan biologique**
 - hémogramme
 - nombre absolu de lymphocytes CD4
 - biochimie (glycémie, transaminases, créatininémie).
- **Radio du thorax.**
- **NB : la mesure de l'ARN VIH plasmatique n'est pas un critère biologique nécessaire pour la mise sous traitement antirétroviral.**

III - 6 Stratégies thérapeutiques

1) Traitement de première ligne, infection à VIH-1

- Les schémas à base de **combinaisons fixes** sont recommandés.
- L'association privilégiée comporte **2 analogues nucléosidiques + 1 INNRT** (inhibiteur non nucléosidique de reverse transcriptase).
- La prescription de **ténofovir** doit être précédée d'un **bilan rénal** minimal : dosage de la créatininémie et protéinurie par bandelette urinaire.
- En cas d'anémie (Hb < 7,5 g/dl) ou de **neutropénie** sévères (grade 3-4), et de contre indication au ténofovir (protéinurie ≥ 2 croix), prescrire de la **stavudine** à 30 mg pour une durée maximale de 6 mois.
- Chez une femme ayant reçu pour une PTME de la **névirapine** monodose il y a **moins de 12 mois**, en raison d'une réponse thérapeutique insuffisante liée à une résistance aux INNRT => associer : **2 nucléos/tidiques + inhibiteur de protéase avec du ritonavir**.
- Chez les patients au stade B ou C, dont les lymphocytes TCD4 sont > 250/mm³ pour les femmes ou > 400/mm³ pour les hommes, le choix préférentiel est l'**efavirenz**, en raison d'une hépatotoxicité majorée de la névirapine sur ces terrains.
- Les associations de **3 analogues nucléos/tidiques** (INRT) sont moins efficaces que les schémas combinant 2 INRT + 1 INNRT. Mais leur bonne tolérance en font une alternative dans les situations suivantes : tuberculose, **VIH1, VIH2, VIH1+2, et VIH/VHB**.
- En cas d'**arrêt brutal** d'un régime associant **2 INRT + 1 INNRT**, la réintroduction du traitement est fonction de la cause de l'arrêt, de la durée d'exposition aux ARV et de l'observance avant l'arrêt. En pratique, chez un patient ayant :
 - plus de 6 mois de traitement et en succès thérapeutique => l'INNRT peut être réintroduit (sauf contre-indication) ;
 - une durée d'exposition inférieure à 6 mois => la réintroduction de l'INNRT est discutée.
- **Associations recommandées :**
 - lamivudine** ou **emtricitabine**
 - + **zidovudine** ou **ténofovir** ou **stavudine**
 - + **névirapine** ou **efavirenz**

Ce qu'il ne faut pas faire

- Prescrire une bithérapie d'antirétroviraux.
- Prescrire une monothérapie à base d'IP + ritonavir.
- Associer la stavudine à la didanosine ou à la zidovudine.
- Administrer la stavudine à la posologie de 40 mg.
- Débuter la névirapine à la dose pleine de 400 mg.
- Arrêter brutalement une trithérapie à base d'INNRT sans continuer la bithérapie d'INRT pendant au moins 10 jours.
- Prescrire de la névirapine à des patients ayant les TGP (ALAT) supérieurs à 3 fois la valeur normale.
- Prescrire une trithérapie à base d'INNRT à des patients VIH2 ou VIH1+2 ou sans discrimination du statut sérologique.
- Proposer au patient en succès thérapeutique une interruption thérapeutique programmée.

2) Traitement de seconde ligne, infection à VIH-1

- Un événement OMS 3-4 survenant dans les 6 premiers mois après l'instauration du traitement ARV ne doit pas être interprété comme un échec du traitement.
- En cas de discordance clinique et immunologique, un ARN VIH plasmatique élevé est le seul signe pour affirmer l'échec. Pour définir l'échec virologique, utiliser le seuil de 1 000 copies/mL.
- Le traitement de seconde ligne comprendra : **[abacavir ou zidovudine] + [didanosine] + [1 inhibiteur de protéase associé à du ritonavir (sauf le nelfinavir)]**.
- Le choix préférentiel d'IP en seconde ligne est le **lopinavir/ritonavir** ou l'**atazanavir + ritonavir**.
- Le choix préférentiel d'une seconde ligne chez un patient ayant reçu en première ligne, [AZT ou D4T] + [3TC] + [NVP ou EFV] est l'association : **abacavir + didanosine + lopinavir/ritonavir**.
- La combinaison fixe **lopinavir/ritonavir** est l'option de choix en raison de sa nouvelle formulation galénique ne nécessitant pas d'être réfrigérée et de son excellent profil de résistance.
- Lorsque la première ligne comprenait une association de type [TDF] + [3TC ou FTC] + [NVP ou EFV], on prescrit en seconde ligne l'association **zidovudine + didanosine + lopinavir/ritonavir**.
- L'association **ténofovir + [lamivudine ou emtricitabine]** en seconde ligne ne pourra être envisagée qu'en cas de détection précoce de l'échec thérapeutique chez un patient ayant reçu en première ligne : [AZT ou D4T] + 3TC + [NVP ou EFV]. Dans ce cas on privilégiera l'association **TDF + [FTC ou 3TC]** plutôt que l'association ABC + [3TC ou FTC].

Ce qu'il ne faut pas faire

- Prescrire une trithérapie à base de 3 INRT à un patient en échec sous un traitement de 1^{re} ligne associant 2 INRT plus 1 INNRT
- Prescrire l'association TDF + DDI
- Changer les 2 INRT et maintenir l'INNRT en cas d'échec d'un traitement de première ligne à base d'INNRT.
- Prescrire un IP sans ritonavir associé (sauf nelfinavir).
- Prescrire un traitement de seconde ligne en cas d'IRIS.

3) Troisième ligne et/ou multi-échecs

- Adresser au centre de référence.
- Revoir toute l'histoire thérapeutique : liste des médicaments reçus, résultats obtenus avec chaque traitement, causes des échecs.
- Tests génotypiques de résistance.
- Critères d'initiation : cliniques, immunologiques et virologiques.
- Traitement reposant sur : **2 INRT + [darunavir/ritonavir ou raltégravir] + étravirine**.
- Une discussion pluridisciplinaire (cliniciens, virologues, pharmaco-logues) peut être très utile.

III - 7 Définition de l'échec thérapeutique

Chez l'adulte et l'adolescent (OMS 2006)

Echec clinique

- 1) Survenue d'une nouvelle infection opportuniste ou d'une tumeur, significative de la progression de la maladie.
Doit être différenciée du syndrome de reconstitution immunitaire.
- 2) Rechute d'une infection opportuniste antérieure.
NB : une rechute de tuberculose peut ne pas signifier une progression de la maladie VIH mais être une nouvelle ré-infection. Son évaluation clinique est nécessaire.
- 3) Survenue ou rechute d'un événement classant stade III ou IV OMS :
Notamment : cachexie, amaigrissement, absence de reprise de poids, diarrhée chronique d'étiologie inconnue, fièvre prolongée d'étiologie inconnue, infections bactériennes récidivantes, candidose muqueuse persistante/récidivante.

Echec immunologique

Chute des lymphocytes CD4 en l'absence d'une autre infection concomitante pouvant expliquer une baisse transitoire :

- 1) Retour à leur niveau prétraitement ou en dessous.
- 2) Chute > 50 % par rapport au pic après instauration du traitement.

Si une telle baisse des CD4 est le seul critère d'échec et que le patient reste asymptomatique => envisager de contrôler les CD4 à 1 mois.

III - 8 Interruption programmée de traitement

Les interruptions thérapeutiques programmées des traitements anti-rétroviraux ont fait l'objet de plusieurs essais de stratégies thérapeutiques, qui n'ont pas donné des résultats concluants.

- 1) **Pour la stratégie d'interruption « guidée par les CD4 » :**
 - uniquement étudiée avec des seuils bas (350 CD4/mm³ pour l'arrêt, 250 CD4/mm³ pour la reprise du traitement) ;
 - le risque observé de morbidité bien plus élevé (par rapport au traitement continu) milite contre ce type d'interruption.
 - en l'état actuel des connaissances, il ne paraît pas raisonnable de recommander individuellement ou collectivement une telle stratégie quel que soit le seuil.
- 2) **Pour la stratégie d'interruption « à périodicité fixe » :**
 - les résultats des essais font ressortir deux inconvénients majeurs :
 - un risque beaucoup plus élevé de résistance du VIH aux inhibiteurs non nucléosidiques de reverse transcriptase (efavirenz, névirapine).

Conclusions

- **Collectivement :**
Aucun schéma d'interruption thérapeutique ne peut être proposé comme stratégie systématique et à large échelle.
- **Individuellement :**
 - Si une personne traitée n'a aucune raison ni aucun désir d'interrompre son traitement, aucune interruption ne doit lui être proposée.
 - Les interruptions, quel que soit leur schéma, comportent toujours un risque, et personne ne devrait être soumis à ce risque contre son gré.
 - A cet égard, les interruptions liées aux ruptures de stocks devraient être évitées en raison des risques encourus par les patients.
 - Si un patient sous traitement est en succès thérapeutique et a une bonne raison personnelle d'interrompre son traitement, elle peut et doit en discuter avec un médecin spécialiste du VIH, qui pèsera avec elle les risques.
 - Dans certains cas, les risques seront jugés trop élevés, et l'interruption clairement trop dangereuse ; dans d'autres cas, les risques seront jugés faibles, et la personne pourra alors décider elle-même si elle souhaite quand même interrompre malgré ce risque.
 - Dans tous les cas, il ne pourra s'agir que de stratégies d'interruptions fixes, pendant des durées limitées, et sous contrôle médical strict (notamment de l'ARN VIH plasmatique).
 - Toute autre interruption pratiquée en dehors de ce cadre ne serait pas acceptable.

Cas particulier

Les interruptions d'un traitement comportant un **inhibiteur non nucléosidique** (INN) de la transcriptase reverse. Deux types de situations :

- **Arrêt pour raisons médicales :** à partir du jour de l'interruption de l'INN, prolonger pendant **15 jours supplémentaires** la prise des inhibiteurs nucléosidiques qui y sont associées (ceci en raison de la longue demi-vie des INN).
- **Arrêt non recommandé par le médecin et constaté *a posteriori* :**
 - la règle de prolonger les inhibiteurs nucléosidiques pendant 15 jours aura alors rarement été respectée ;
 - se pose alors la question du risque d'apparition d'une résistance à l'INN (qui aura été involontairement en monothérapie pendant une dizaine de jours) ; donc de la possibilité ou non de le réintroduire ultérieurement ;
 - néanmoins, chez les patients ayant reçu plus de 6 mois d'un traitement continu comportant de l'efavirenz ou de la névirapine et ayant eu une bonne réponse clinique, immunologique et virologique, les inhibiteurs non nucléosidiques de RT pourraient être réintroduits en cas d'interruption accidentelle.

III - 9 Enfant et nourrisson

Environ 80 % des femmes infectées par le VIH vivent en Afrique subsaharienne. Avec une transmission mère-enfant variant de 25 à 39 %, l'infection à VIH de l'enfant représente un réel problème de santé publique. En 2007, on estimait à 420 000 le nombre de nouvelles infections par le VIH chez l'enfant.

Note des auteurs :

- Le diagnostic et le traitement antirétroviral précoce contribuent à une réduction du risque de décès et de progression de la maladie.
- Le pronostic est amélioré comparé à un début des antirétroviraux basés sur les critères cliniques et immunologiques.
- Chez les enfants nés de mère VIH+ ayant reçu de la névirapine monodose pour la PTME, l'efficacité du traitement de première ligne à base de névirapine ou d'efavirenz est compromise en raison de l'acquisition d'une résistance virale.

Clinique

1) Evolution précocement sévère :

- Contamination *in utero* majoritaire
- Délai d'apparition du SIDA : 3 à 15 mois
- Infections opportunistes et/ou bactériennes
- Encéphalopathie : 70 à 80 %
- Survie moyenne : moins de 10 % à 5 ans

2) Evolution lentement progressive :

- Contamination *per-partum* majoritaire
- Délai d'apparition du SIDA : 2 ans à plus de 10 ans
- Infections bactériennes fréquentes
- Pneumopathie interstitielle lymphoïde, parotidite
- Troubles du comportement, retard cognitif possible (10 à 20 %)
- Survie moyenne : 95 % à 5 ans, imprécise à plus long terme

Le statut VIH ou le risque d'exposition

de l'enfant sera apprécié ou recherché par :

- l'interrogatoire de la mère ;
- un dépistage de l'infection à VIH durant la grossesse, le travail ou en *post-partum* ;
- une éventuelle PTME ;
- l'analyse du carnet de santé de la mère ou de l'enfant.

Diagnostic biologique chez l'enfant

- Enfant exposé (né de mère VIH+ ou allaité par une femme VIH+) :
 - dépistage précoce (4^e - 6^e semaine de vie) ;
 - par des tests virologiques ;
 - lorsque les tests virologiques ne sont pas disponibles, le diagnostic est évoqué sur des arguments cliniques, en accord avec les algorithmes nationaux.
- Enfant séropositif pour le VIH (âge inférieur à 15 mois) : confirmation par des tests virologiques.

Méthodes pour le diagnostic virologique précoce de l'infection à VIH chez l'enfant		
Tests	Plasma, sérum	DBS, papier buvard (sang total)
Recherche acide nucléique ADN VIH (6 semaines d'âge)	+	à évaluer
Recherche acide nucléique ARN VIH (6 semaines d'âge)	+	+
Détection antigène P24 par technique ultrasensible	+	à évaluer

Traitement ou prise en charge thérapeutique

Critères d'initiation du traitement antirétroviral		
Age enfant asymptomatique	% CD4	CD4 en valeur absolue
< 12 mois	tous	tous
≥ 12 mois à < 36 mois	< 20 %	< 750/mm ³
≥ 36 mois à < 59 mois	< 20 %	< 350/mm ³
> 5 ans	< 15 %	< 200/mm ³
Tout enfant symptomatique (stade 3-4 OMS) le traiter quel que soit le taux et le nombre de CD4		

Schémas thérapeutiques

Première ligne

- Enfant âgé de moins de 12 mois :
 - **non exposé** aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : zidovudine ou stavudine ou abacavir + lamivudine ou emtricitabine + névirapine.
 - **déjà exposé** aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : zidovudine ou stavudine ou abacavir + lamivudine ou emtricitabine + lopinavir/ritonavir ou nelfinavir.
- Enfant d'âge ≥ 12 mois et inférieur à 3 ans (36 mois) :
 - zidovudine ou stavudine ou abacavir + lamivudine ou emtricitabine + névirapine.
- Enfant d'âge ≥ 36 mois :
 - zidovudine ou stavudine ou abacavir + lamivudine ou emtricitabine + névirapine ou efavirenz.

Notes des auteurs sur le traitement de première ligne :

- Exposition à la **névirapine** : comprend la monodose de névirapine chez la mère ou chez l'enfant ; ainsi que l'enfant né d'une mère recevant une trithérapie antirétrovirale à base d'INNTI.
- La combinaison d'inhibiteurs nucléosidiques de TI de choix est : **zidovudine + lamivudine**.
- En cas d'anémie de grade 3 et de neutropénie grade 3, on substitue la **stavudine** à la zidovudine pendant une durée maximale de 6 mois. En pratique, lorsqu'il n'est pas possible de contrôler l'hémogramme de façon rapprochée, la stavudine est d'emblée prescrite si l'enfant présente un tableau clinique évocateur d'une anémie sévère
- En cas de **co-infection VIH/VHB ou VIH/VHC**, éviter la **névirapine** en raison d'une hépatotoxicité majorée (voir ce chapitre co-infection).
- **En cas de tuberculose** (voir ce chapitre), proposer :
 - chez l'enfant entre 4 mois et 3 ans : une association de 3 INRT, en privilégiant **zidovudine + lamivudine + abacavir**
 - chez l'enfant de plus de trois ans : l'option préférentielle est la combinaison **zidovudine + lamivudine + efavirenz**.
- **L'association de 3 INRT** :
 - **zidovudine + [lamivudine ou emtricitabine] + abacavir** ;
 - alternative de choix chez les enfants jamais traités ayant une immunité relativement conservée et répondant aux situations suivantes : tuberculose, VIH-1, VIH-2, VIH-1+2.

Traitement de seconde ligne

1) Si la première ligne était [AZT ou D4T] + [3TC] + [NVP ou EFV]

=> Seconde ligne : **abacavir + didanosine**
+ [**lopinavir/rtv** ou **atazanavir/rtv**].

L'association lopinavir/ritonavir est l'option de choix en raison de la combinaison fixe disponible et de son excellent profil de résistance

Si la première ligne comportait abacavir + lamivudine
=> Seconde ligne : **zidovudine + didanosine**.

2) Si la première ligne était [AZT ou D4T] + 3TC + lopinavir/rtv

=> Seconde ligne : **abacavir + didanosine**
+ **névirapine** (quel que soit l'âge)
ou **efavirenz** (âge ≥ 36 mois).

3) En cas de multi-échecs, l'utilisation des tests génotypiques de résistance est indispensable avant la mise en route d'un nouveau schéma thérapeutique adapté.

Infection à VIH-2 ou VIH-Dual

Le traitement de première ligne retenu par le groupe est :

- dans le cas général : l'association AZT + [3TC ou FTC] + LPV/RTV ;
- si l'enfant a un déficit immunitaire peu sévère (CD4 > 15 % ou > 200/mm³) : l'association de 3 INRT ;
- chez l'enfant d'âge > 4 mois : AZT + [3TC ou FTC] + ABC.

Observance au traitement

- Déterminants de l'observance chez l'enfant :
 - implication de l'enfant et de ses parents,
 - médicaments antirétroviraux et schémas thérapeutiques,
 - disponibilité et écoute du personnel de soins.
 - insertion scolaire
 - influence des croyances religieuses et des tradipraticiens
 - la non disponibilité et le manque d'écoute et d'attention du personnel de soins.
- Méthodes utilisées par optimiser l'observance des enfants :
 - renforcer le conseil et le soutien à l'observance (écoute attentive des parents, recherche de solutions aux difficultés exprimées par les parents)
 - favoriser les rencontres d'échanges et d'éducation (groupes de parole)
 - améliorer les caractéristiques organoleptiques des molécules
 - assurer le continuum de soins
 - proposer la consultation psychologique
- Obstacles à l'observance :
 - absence d'accompagnement et/ou d'implication parental
 - absence de formes combinées,
 - statut sérologique ignoré par l'enfant ou un des parents
 - multiplicité des prises,
 - caractéristiques organoleptiques (goût, forme, l'odeur)
 - la crise d'adolescence
 - accessibilité financière et géographique (transport, ordonnances hors ARV).

Vaccinations enfants VIH+

- Maintien du programme élargi de vaccination (PEV).
- Les vaccins vivants atténués peuvent s'avérer dangereux chez les patients ayant un statut immunitaire compromis.
- Les vaccins suivants peuvent être administrés chez les enfants immunocompétents :
 - hépatites A et B
 - coqueluche
 - Polio injectable (inactivé)
 - diphtérie et tétanos
 - anti-*Haemophilus influenzae* B
- Le problème de leur efficacité se pose en cas de déficit immunitaire prononcé (réponse vaccinale).
- Aucun problème avec les vaccins inactivés :
DTCoq-Polio injectable, Hib, hépatite B.
Efficacité compromise si déficit immunitaire prononcé (absence de séroconversion ou production d'anticorps insuffisamment protecteurs).
- Problèmes avec les vaccins vivants : risque de réactivation et de développement de la maladie si déficit immunitaire prononcé :
 - BCG (BCGite)
 - Polio oral
 - ROR SP.

IV

Situations particulières

IV - 1 Insuffisance rénale

Antirétroviraux à élimination rénale

Adapter leurs posologies à la clairance de la créatinine et (pour certains) au poids du patient :

ClCr (mL/min)	> 50	26 - 49	10 - 25	< 10	hémodialyse	
AZT	300 mg /12 h	300 mg /12 h	150 mg /12 h	150 mg /12 h	150 mg /12 h	
d4T	≥ 60 kg	40 mg /12 h	40 mg /24 h	20 mg /24 h	20 mg /24 h	20 mg /24 h
	< 60 kg	30 mg /12 h	30 mg /24 h	15 mg /24 h	15 mg /24 h	15 mg /24 h
ddl	≥ 60 kg	400 mg /24 h	200 mg /24 h	100 mg /24 h	100 mg /24 h	100 mg /24 h
	< 60 kg	250 mg /24 h	125 mg /24 h	50 mg /24 h	50 mg /24 h	50 mg /24 h
TDF	300 mg /24 h	300 mg /48 h de 12 h	300 mg /72-96 h		300 mg /dialyse	
FTC	200 mg /24 h	200 mg /48 h	200 mg /72 h	200 mg /96 h		
3TC	300 mg /24 h	150 mg /24 h	<----- 150 mg une fois -----> puis 25 à 50 mg/24 h			

Calcul de la clairance de la créatinine : $ClCr (mL/min) = [140 - \text{âge (années)} \times \text{poids (kg)} \times R] / \text{créatinine plasmatique } (\mu\text{mol/l})$
avec $R = 1,23$ chez l'homme et $1,04$ chez la femme.

Autres antirétroviraux

névirapine, efavirenz, délavirdine

Élimination urinaire de métabolites conjugués (et très peu sous forme inchangée) => prudence si insuffisance rénale sévère.

indinavir

Prudence si insuffisance rénale, hypovolémie.

saquinavir

Prudence si insuffisance rénale sévère.

nelfinavir

Prudence si insuffisance rénale.

IV - 2 Anémie

- Les anémies sont fréquentes au cours de l'infection à VIH/SIDA et posent un problème de diagnostic étiologique et de pronostic.
- Une anémie peut survenir à tous les stades mais la fréquence et la sévérité sont corrélées à la progression de la maladie VIH.

- Classification OMS selon la valeur de l'hémoglobinémie :

	hommes	femmes
- Sévère :	< 8 g/dl	< 8 g/dl
- Modérée :	8-14 g/dl	8-12 g/dl
- Absence :	> 14 g/dl	> 12 g/dl

- Principales étiologies (chez les patients VIH+) :
 - carences en : fer, acide folique, vitamine B12 ;
 - virus : VIH, CMV, parvovirus B19 ;
 - atteintes centrales de la moelle osseuse ;
 - toxicité iatrogénique, en particulier la zidovudine ;
 - tuberculose ;
 - paludisme (enfants +++);
 - parasitoses intestinales (helminthiases) ;
 - leishmanioses.
- Facteurs de risque d'anémie au cours de l'infection à VIH :
 - stade clinique C ou SIDA,
 - taux de CD4 < 200 cellules/mm³,
 - charge virale élevée,
 - utilisation de la zidovudine, notamment associée au cotrimoxazole,
 - sexe féminin,
 - enfant (< 5 ans),
- Sous trithérapie, les anémies modérées sont relativement fréquentes, même si les taux d'hémoglobine remontent à des valeurs normales, chez certains patients anémiques avant l'instauration du traitement.
- Chez des patients non anémiques avant l'initiation de la trithérapie, les médicaments ARV peuvent aussi réduire le risque d'anémie.
- Toxicité érythrocytaire des médicaments :
 - Antirétroviraux : indinavir, zidovudine +++
 - Autres médicaments :
 - cotrimoxazole, cyclophosphamide, dapsonne, flucytosine
 - gancyclovir, hydroxyurée, primaquine, pyriméthamine
 - rifabutine, sulfadiazine
- Prise en charge :
 - En cas d'urgence (anémie décompensée et/ou Hb < 5 g/dl) : transfusion sanguine ;
 - L'urgence corrigée, ou en cas d'anémie bien tolérée : identifier la cause infectieuse ou iatrogène.
 - S'il s'agit de l'effet indésirable d'un médicament :
 - arrêt de la molécule incriminée ;
 - remplacement de la zidovudine par un autre antirétroviral.

IV - 3 Paludisme

Un impact démontré tardivement

- Ce sont deux des infections les plus fréquentes en Afrique subsaharienne, responsables d'une morbi-mortalité considérable.
- L'infection à VIH se caractérise par une atteinte progressive des défenses immunitaires à médiation cellulaire. Or dans le paludisme, même si l'immunité humorale joue un rôle central, l'immunité cellulaire joue un rôle décisif, *via* notamment les lymphocytes CD4 et CD8.
- On s'attendait donc à voir apparaître des interactions importantes entre ces deux endémies majeures. Pourtant, il faudra attendre 2000 pour qu'une publication démontre enfin la réalité de l'impact du VIH sur le paludisme, les travaux précédents étant contradictoires.
- D'autres études suivirent, objectivant un impact réciproque. L'essentiel des données concerne *P. falciparum*.

Impact de l'immuno-dépression à VIH sur le paludisme

Zones de transmission	Stable (mode endémique)	Instable (mode épidémique)
Parasitémie	Plus élevée	Plus fréquemment positive
Accès cliniques	Plus fréquents	Formes graves plus fréquentes

- Cet impact est inversement corrélé avec le niveau de CD4.
- Au-delà de ces données épidémiologiques maintenant admises, d'autres questions ont été évoquées mais restent non tranchées comme :
 - l'impact de l'infection à VIH sur l'augmentation du niveau de transmission du paludisme ;
 - ou une éventuelle moindre efficacité des traitements antipaludiques (hypothèse évoquée dans une étude montrant une moindre efficacité de la prévention du paludisme chez des femmes enceintes VIH+ par rapport à VIH-).
- Enfin, l'augmentation de la consommation des antipaludiques et l'utilisation du cotrimoxazole en prophylaxie des infections opportunistes liées au VIH pourraient jouer un effet délétère sur le niveau de résistance (notamment à l'association pyriméthamine + sulfadoxine).

Impact du paludisme sur l'infection à VIH

- Tout accès palustre entraîne une augmentation de la charge virale VIH (jusqu'à un facteur 7) de façon transitoire et régressant sous traitement antipaludique.
- L'impact sur l'évolution clinique de l'infection VIH n'en est pas connu.
- De même, on ne connaît pas l'éventuel impact sur la transmission du VIH, qui pourrait se faire :
 - du fait même de l'augmentation de la réplication virale ;
 - ou *via* la transmission *in utero* (altérations placentaires liées à l'infection parasitaire) ;
 - voire indirectement du fait d'un plus grand recours à la transfusion sanguine de sangs non contrôlés ou testés.
- Enfin, la présence sérique d'Ac antipalustres peut entraîner une fausse positivité des tests ELISA de dépistage du VIH.

Paludisme et infection VIH chez les femmes enceintes

- **Chez les mères VIH positives par rapport aux mères VIH négatives :**
 - la parasitémie est plus souvent positive, à des niveaux plus élevés,
 - il y a moins de formes asymptomatiques et plus de formes sévères,
 - le risque de paludisme ne semble plus dégressif avec la parité,
 - l'anémie gravidique est plus fréquente,
 - la charge virale VIH est augmentée dans le sang (jusqu'à 7 mois en *post partum*),
 - le traitement présomptif intermittent (TPI) semblant moins efficace => on recommande **au moins 3 cures de TPI** pendant la grossesse, **voire une par mois** (contre 2 chez les femmes VIH-).
- **Chez l'enfant, du fait de la co-infection :**
 - il y a davantage de retard de croissance intra-utérin, de petits poids de naissance, de prématurité et de mortalité post-natale ;
 - l'augmentation de la transmission verticale pourrait varier selon la charge parasitaire : une parasitémie faible pourrait avoir un effet protecteur par stimulation de l'immunité alors qu'une parasitémie élevée, en altérant la barrière placentaire, pourrait être délétère.

Aspects thérapeutiques de la co-infection VIH/infection palustre

Encore très mal connus.

- **Interactions médicamenteuses :**
 - Du fait de voies de métabolisation communes au niveau du cytochrome P450, des interactions entre antipaludiques et antirétroviraux sont potentiellement possibles.
 - Les (peu nombreuses) données disponibles semblent indiquer que ces interactions, si elles existent, sont peu voire non significatives.
 - En pratique, on prescrit donc les antirétroviraux et les antipaludiques aux doses habituelles.
 - Il est par ailleurs souhaitable d'être prudent en cas de coprescription de médicaments ayant des toxicités comparables, tels que :
 - efavirenz et méfloquine,
 - efavirenz et amodiaquine,
 - abacavir ou névirapine et pyriméthamine + sulfadoxine.
- **Effets croisés :**
 - Des données (non confirmées *in vivo*) ont objectivé une efficacité antirétrovirale de la chloroquine.
 - A l'inverse, la zidovudine et les inhibiteurs de protéase pourraient avoir un effet antiplasmodial.
 - Enfin, certains médicaments utilisés en prophylaxie (ou en curatif) des infections opportunistes ont un effet antipaludique, qui pourrait avoir un impact (variable selon les zones géographiques et la durée de prescription) au quotidien : il s'agit surtout du cotrimoxazole, voire de l'association pyriméthamine + sulfadoxine.

IV - 4 Atteintes neuro-musculaires

- Les neuropathies ou atteintes du système nerveux central et périphérique sont fréquentes au cours de l'infection à VIH et peuvent se rencontrer à tous les stades de l'évolution de la maladie.
- Elles peuvent être :
 - directement liées au VIH et à des affections opportunistes ;
 - secondaires à une toxicité médicamenteuse.

1) Neuropathies périphériques

- Polyneuropathies aiguës :
 - se voient surtout au stade précoce ;
 - atteinte motrice bilatérale et symétrique avec aréflexie, type syndrome de Guillain-Barré.
- Polyneuropathies axonales distales surtout sensibles :
 - surviennent à un stade avancé ;
 - une origine toxique ou médicamenteuse (ARV) doit toujours être recherchée si les CD4 sont élevés.
- Mononeuropathies :
 - touchent le cubital, le sciatique poplité interne ou externe, les nerfs crâniens et sont d'évolution progressive.

2) Myopathies

Polymyosite proximale avec faiblesse et douleurs musculaires, voire une difficulté à la marche.

Le diagnostic est fourni par l'élévation des enzymes musculaires (CPK, aldolase) et par l'électromyogramme (EMG).

3) Myéloradiculopathies

Responsables de paraplégies hyporéflexiques, associées à des troubles sensitifs et sphinctériens.

- Facteurs de risque principaux :
 - ARN VIH plasmatique élevé (> 10 000 copies/mL) qui multiplierait par 2 à 3 fois le risque de développer une neuropathie ;
 - le degré d'immunodépression (le risque s'élève avec la diminution du taux de CD4).
- Autres facteurs de risque :
 - âge (extrêmes de la vie) ;
 - amaigrissement important ;
 - anémie ;
 - dénutrition et hypoprotidémie.
- Diagnostic étiologique :
 - la plupart des inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase, mais surtout didanosine (ddl) et stavudine (d4T) ;
 - d'autres médicaments ;
 - certains micro-organismes.

Etiologie des troubles neurologiques

	Neuropathie périphérique	Myopathie	Myéloradiculopathie
Micro-organismes	CMV, VIH, HSV1, HSV2, HHV6	VIH HHV6	CMV, Papovavirus, Virus JC, BK, Tréponème, HSV1, HSV2,
Antirétroviraux	ddl, d4T, 3TC (*)	AZT	
Autres médicaments	Antimoniés pentavalents, dapson, isoniazide, métronidazole, pyrazinamide, vidarabine, Vincristine	Statines	

(*) Conséquence de la cytopathie mitochondriale dose-dépendante.
=> ne pas associer [ddC + d4T] ou [ddC + ddl] ou [d4T + ddl].

• Traitement étiologique :

- Polyneuropathie toxique :
 - diminution des doses de la molécule toxique ;
 - ou modification du protocole thérapeutique ;
 - en cas de survenue : arrêt des inhibiteurs nucléosidiques.
- CMV, tuberculose, syphilis : traitement spécifique de la cause.

• Traitement symptomatique :

- fonction de l'intensité de la plainte fonctionnelle ;
- vitaminothérapie B1, B6, B9 ;
- antalgiques associés à la codéine ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et clonazépam (Rivotril®) si douleur insomniante.
- Douleurs de désafférentation :
 - clomipramine (Anafranil®), amitriptyline (Laroxyl®)
- Les traitements locaux et le massage sont parfois utiles :
 - application d'une crème à base de xylocaïne ou de prilocaïne.
- Certaines molécules ont une efficacité démontrée sur la rémission des neuropathies toxiques lorsqu'elles sont employées en traitement adjuvant des antirétroviraux :
 - lamotrigine (Lamictal®)
 - gabapentine (Neurontin®)
- D'autres, encore à l'étude, suscitent des espoirs :
 - pregabaline (Lyrica®)
- Rééducation fonctionnelle si neuropathie invalidante.

IV - 5 Accompagnement psycho-social

L'accompagnement psycho-social d'un patient infecté par le VIH/SIDA, débute depuis le pré-test et se poursuit toute la vie. Dans le contexte africain, il se poursuit même au-delà du décès du malade dans le cadre de la lutte contre certaines pratiques traditionnelles telles que le lévirat* et le sororat**.

Définition et concepts

L'accompagnement implique la capacité à être présent auprès des personnes infectées par le VIH/SIDA, à répondre autant que possible à leurs questions et à leurs attentes aussi bien à l'hôpital qu'à domicile.

Il s'agit d'un dialogue confidentiel entre un personnel soignant et un patient afin d'aider ce dernier à trouver des solutions à ses problèmes de santé.

L'infection à VIH n'impose pas obligatoirement un suivi psychologique ou psychiatrique, mais il faut rendre accessibles ces services en cas de nécessité, d'où le rôle essentiel des assistants sociaux, des psychologues et de la famille.

Certains patients vivent des situations d'isolement et développent alors des rapports primordiaux avec les personnels de santé. L'infection à VIH/SIDA est source de rejet par la famille ou les proches des PVVIH. Exclusion d'autant plus accrue que la prise en charge des patients a une implication financière source d'épuisement et de découragement pour l'entourage. Aussi la famille doit être partie intégrante de l'accompagnement, mais cela impose une confidentialité partagée.

L'accompagnement doit favoriser l'insertion scolaire des enfants et pose le problème du secret partagé avec les enseignants.

L'accompagnement social complète les soins. Il commence dès l'accueil, et l'on doit s'occuper de la situation sociale des patients. Il convient de prévenir ou d'identifier rapidement les difficultés et d'en limiter leurs conséquences.

* Lévirat : le fait, après le décès d'un homme, de donner son épouse ou conjointe en mariage à son frère.

** Sororat : le fait, après le décès d'une femme, de donner sa sœur ou une parente très proche à son époux.

Démarche pratique

Le *counselling*

Il a pour but de permettre aux personnes de se sentir mieux et de développer des capacités propres pour faire face à la maladie. Confiance et confidentialité sont deux éléments essentiels dans la relation de *counselling*. Le *counselling* est utile lors de la demande de test de dépistage et à la remise des résultats, ainsi que tout au long de l'évolution de l'infection à VIH et notamment lors du traitement ARV.

- Pré-test :
 - Evaluation des connaissances du patient sur le VIH ;
 - Consentement éclairé du patient (dépistage volontaire) ;
 - Préparation du patient à gérer une éventuelle séropositivité ;
 - Evaluation de l'impact du résultat sur la vie du patient (professionnelle, familiale) ;
 - Garantie du respect strict de la confidentialité.
- Post-test :
 - S'assurer que le patient désire réellement savoir le résultat du test ;
 - Annonce du résultat de la sérologie VIH ;
 - Test négatif : conseils + informations sur les méthodes de prévention, disponibilité, efficacité. Refaire le test 3 mois plus tard.
 - Test positif : réactions variables selon la personnalité, la profession, l'environnement familial, la qualité du pré-test : choc psychologique, pleurs, déni, agressivité, accusation, dépression, suicide, acceptation.
 - Nécessité d'un contrôle de la réaction.
 - Gestion de la confidentialité essentielle.
 - Discuter avec le patient pour identifier un proche (conjoint-e, parent proche, ami) qui va aider à l'accompagnement : se pose alors le problème du « secret médical partagé ».
 - Chez l'enfant, l'information est rarement réalisable et nécessite l'annonce à la mère et au père. L'accompagnement doit favoriser l'insertion scolaire et pose le problème du secret partagé avec les enseignants.

Accompagnement du traitement

- En amont :

Il est important de créer un environnement psychologique favorable, basé sur l'acceptation du diagnostic de l'infection à VIH/SIDA, le respect de la confidentialité, l'information du patient sur la prévention de la dissémination du virus, lui expliquer les bénéfices et inconvénients du traitement antirétroviral.
- En aval :

Il s'agit de convaincre les patients traités de surmonter les difficultés et la lassitude, d'améliorer leur qualité de vie, d'optimiser le rapport patient-soignant en favorisant l'écoute, l'échange et le respect réciproque, d'assurer l'égalité et l'équité des soins (partenaires ++++) et enfin de faciliter l'intégration sociale.

Epidémiologie

- Se rencontre essentiellement en Afrique de l'Ouest et dans les pays lusophones (Angola, Mozambique).
- Sa transmissibilité est 5 fois moins importante que celle du VIH-1, bien que les modes de transmission soient identiques.
- Sa période de latence clinique semble plus longue que celle du VIH-1 mais au stade SIDA, les pathologies rencontrées sont similaires.
- Tendance à la diminution de la prévalence dans les pays d'Afrique de l'Ouest en faveur d'une augmentation de la prévalence de la double infection VIH1+2.

Diagnostic biologique

- Sérologie : les trousseaux actuelles permettent de détecter les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2.
- Quantification de la charge virale : ne se fait que dans certains laboratoires spécialisés, par PCR en temps réel. La charge virale est 30 fois plus faible que celle du VIH-1.

Marqueurs de progression clinique

- Groupes B et C (CDC).
- Nombre de lymphocytes CD4 < 350/mm³.
- Détectabilité ARN VIH-2 (seuil de 250 copies/mL). Nécessité d'une surveillance clinique et biologique semestrielle.

Prise en charge thérapeutique

• Antirétroviraux actifs sur VIH-2 :

- Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : emtricitabine, lamivudine, stavudine, zidovudine, abacavir, didanosine, ténofovir ;
- Inhibiteurs de protéase :
 - Sensibilité conservée : indinavir, lopinavir, saquinavir, darunavir ;
 - Sensibilité moindre : amprénavir, atazanavir, nelfinavir, tipranavir => ne sont pas recommandés ;
- Inhibiteurs d'intégrase : raltégravir, elvitégravir.

• Antirétroviraux inactifs sur VIH-2 (résistance naturelle) :

- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : efavirenz, étravirine, névirapine, rilpivirine ;
- Inhibiteurs de fusion : enfuvirtide (T-20)

• Indications :

- Patient symptomatique avec pathologie indicative du SIDA (stade C du CDC ou OMS 4) ;
- Patient paucisymptomatique (stade B du CDC ou 2-3 OMS) ;
- CD4 < 350 mm³ ;
- ARN VIH plasmatique > 1 000 copies/mL.

• Note des auteurs :

En raison d'une restauration immunitaire moindre chez les patients infectés par le VIH-2 comparés au VIH-1, le traitement antirétroviral chez un patient infecté par le VIH-2 devrait être envisagé dès le seuil de 500 CD4/mm³.

• Conduite pratique :

1) Traitement de première ligne

- 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur de protéase boostée par le ritonavir. c'est-à-dire : [zidovudine ou ténofovir] + [lamivudine ou emtricitabine] + [lopinavir/ritonavir] ou [indinavir/rtv] ou [saquinavir/rtv] ou [darunavir/rtv]
- Si les CD4 > 200/mm³ : possibilité d'utiliser 3 INTI : [ténofovir ou abacavir] + [lamivudine ou emtricitabine] + [zidovudine ou stavudine]

2) Traitement de seconde ligne

- En cas d'échec d'un traitement de première ligne associant 3 INRT => le traitement de seconde ligne repose sur l'association : [abacavir ou ténofovir] + didanosine ± zidovudine + [lopinavir//ritonavir] ou [darunavir/rtv]
- En cas d'échec d'un traitement de première ligne associant 2 INRT + 1 IP/RTV => trithérapie de seconde ligne avec un régime contenant [darunavir/rtv].

• Notes des auteurs :

- Le **lopinavir** est préconisé en première ligne en raison du risque d'échec en seconde ligne chez un patient ayant reçu en première ligne un inhibiteur de protéase (inefficacité en cas de mutation majeure V47A).
- La **double infection** VIH1+2 se traite comme une infection à VIH-2.

Ce qu'il ne faut pas faire chez un patient VIH2+ ou VIH1+2

- Prescrire une trithérapie à base de **névirapine** ou d'**efavirenz**.
- Prescrire une trithérapie à base de **nelfinavir, amprénavir/rtv, atazanavir/rtv, ou tipranavir/rtv**.
- Prescrire du **lopinavir** en seconde ligne sans faire un **tes génotypique** si le patient a reçu un inhibiteur de protéase en première ligne (mutation V47A).
- Initier une trithérapie de 3 analogues nucléosidiques à un patient dont les CD4 sont < 200/mm³.

IV - 7 Toxicomanie

Le contexte :

- A côté de l'usage d'alcool (qui augmente les prises de risque de contamination sexuelle par le VIH), on observe en Afrique, depuis la fin des années 90, des changements significatifs d'usage et de mode de consommations de drogues illicites.
- Le rapport « the Drug Nexus in Africa » (UNODC, 1999) démontre que le trafic et la consommation de cannabis, de cocaïne, d'héroïne et d'autres drogues n'est plus un problème marginal sur le continent africain.
- A coté de la production « traditionnelle » de cannabis, l'héroïne, produite en Asie, est acheminée vers l'Europe et les USA via l'Afrique de l'Est (avec aussi des voies de trafic passant par l'Afrique de l'Ouest vers l'Amérique du Nord) ; la cocaïne, produite en Amérique du sud, transite par l'Afrique de l'Ouest vers l'Europe.
- Le transport intérieur est donc en développement avec pour corollaire l'introduction de ces nouvelles drogues dans les « corridors de transport » et l'apparition de marchés locaux.

Les différents produits :

- alcool : situation contrastée selon les pays
- cannabis
- cocaïne : de plus en plus disponible
- héroïne : arrivée dans la région dans les années 80
- amphétamine
- anhydrique acélique
- divers (cire, colle, huile de moteur, essence, solvants, etc.)

Les pratiques à risque :

- D'après l'UNODC, l'usage de drogues par voie IV existe dans 27 pays de la région, dont 17 pays d'Afrique de l'Ouest.
- Le phénomène semble s'accroître mais on manque de données sur l'étendue de l'usage IV et sur la nature des produits injectés.
- La transmission du VIH liée au partage du matériel d'injection est documentée dans de nombreux pays africains (Kenya, Nigeria, Tanzanie, Maurice).
- Une pratique à très haut risque de contamination a été repérée en Tanzanie : le « flashblood », injection de sang de quelqu'un venant de s'injecter de l'héroïne chez une autre personne en manque.
- Beaucoup de toxicomanes, hommes et femmes, n'utilisent par ailleurs pas de préservatifs et bon nombre se prostituent, ce qui favorise la dissémination du VIH.
- Les addictions à l'alcool, à l'héroïne, à la cocaïne ou aux amphétamines augmentent donc aussi le risque d'infection par l'augmentation des prises de risques sexuels (rapports non protégés, multipartenariat, échange de sexe contre des drogues).
- La prévalence de l'infection VIH reste plus élevée chez les injecteurs.
- Par voie IV, s'ajoutent les risques de transmission du VHB, du VHC, d'infections bactériennes et fongiques.
- Comme le VIH/SIDA, l'injection de drogue est à la fois une cause et un effet de la pauvreté.

Les réponses sanitaires :

- Seuls 3 pays (Maurice, Tanzanie et Kenya) ont à ce jour inclus dans leur programme national de lutte contre le VIH/SIDA un programme spécifique en direction des personnes souffrant d'une addiction.
- Pour pallier le manque de données, l'OMS et UNAIDS recommandent la mise en place d'études rapides de type RAR (« *Rapid assessment research* » *methods*).
- Pour limiter efficacement la contamination par le VIH de ces populations, une « politique de réduction des risques » consiste à promouvoir le contact (*outreach programmes*) pour permettre :
 - des actions d'éducation communautaires et par les pairs,
 - la fourniture de matériel d'injection et de préservatifs,
 - l'utilisation de tests de dépistage rapide.
- Sont également recommandés :
 - l'intégration de programmes de soins du VIH et des hépatites dans les centres de soins existant pour toxicomanes,
 - la mise en place par ces centres, de programmes de substitution aux opiacés (utilisant la buprénorphine, la méthadone,...).

Sites internet utiles :

- OMS
- UNAIDS
- www.unodc.org/
- www.ihra.net/
- www.add-resources.org/
- www.crisanet.org/
- www.ccsa.ca/ccsa/
- www.ofdt.fr
- www.toxibase.org

V

Gestion des
effets
indésirables

V - 1 Classification des effets indésirables
et cotation de la toxicité (OMS)

Conduite à tenir	Surveillance médicale attentive		Arrêt du traitement jusqu'à normalisation	Arrêt du traitement sans jamais réintroduire
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Paramètres	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anémie Hb (g/dl)	9,5 - 10,9	8,0 - 9,4	6,5 - 7,9	< 6,5
Leucopénie (10 ⁹ /l)	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0
Neutropénie (10 ⁹ /l)	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Thrombopénie (10 ⁹ /l)	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
Hémorragies	Pétéchies	Pertes légères	Pertes importantes	Perte massive
ALAT	1,26 - 2,5 x N	2,6 - 5,0 x N (*)	5,1 - 10,0 x N	> 10,0 x N
Muqueuse buccale	Erythème	Erythème, ulcère, repas solides	Ulcère, régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées, vomissements	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements, besoin de traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Passagère < 2 jours	Tolérable > 2 jours	Intolérable, besoin de traitement	Déshydratation, diarrhée hémorragique
Créatininémie (mg/l)	1,26 - 2,5 x N	2,6 - 5,0 x N	5,1 - 10,0 x N	> 10,0 x N
Protéinurie (croix et g/l)	+ (< 3)	++ à +++ (3 -10)	++++ (> 10)	Syndrome néphrotique
Hématurie	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique, caillots	Syndrome obstructif
Fièvre médicamenteuse	< 38 °C	38° - 40 °C	> 40 °C	Fièvre, hypotension
Réaction allergique	Œdème	Bronchospasme modéré	Bronchospasme Réanimation	Choc anaphylactique
Rash cutané	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose
Etat de conscience	Assoupissement	Somnolence < 50 % d'heures d'éveil	Somnolence > 50 % d'heures d'éveil	Coma
Neuropathie périphérique	Paresthésies, diminution des ROT ±	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralysie

(*) ALAT > 3 fois la normale => changer le traitement afin d'éviter une hépatotoxicité majeure.

V - 2 Anémie

Événement morbide fréquent chez les PVVIH, qu'ils reçoivent ou non une multithérapie antirétrovirale. Elle peut être secondaire à la conjonction de plusieurs facteurs étiologiques pouvant l'aggraver.

Etiologie

- Tuberculose.
- Parasitoses endémiques : paludisme, splénomégalie palustre hyperactive, helminthiases (anguillulose, ascarirose...), leishmaniose viscérale, bilharziose intestinale et urogénitale.
- Drépanocytose.
- Hémoglobinopathies.
- Saignements digestifs chroniques visibles (hémorroïdes) ou occultes (ulcère gastroduodéal, gastrite).
- Cancers liés au VIH ou non.
- Malnutrition : fréquente chez les PVVIH.
- Causes iatrogènes : cotrimoxazole, sulfadiazine, chimiothérapie cytotoxique, zidovudine.
- Fibrome utérin, grossesse.

Classification OMS

- **Sévère** : taux d'hémoglobine < 8 g/dL.
- **Modérée** : taux d'hémoglobine entre 8 g/dl et 10 g/dL.
- **Légère** : taux d'hémoglobine > 10 g/dL.

Prise en charge

- Si taux d'hémoglobine < 5 g/dL ou signes fonctionnels ou cliniques d'intolérance anémique quel que soit le taux d'hémoglobine => **transfusion sanguine** en urgence :
 - culot globulaire : quantité = $\frac{1}{3} \times \text{Hb} \times \text{Poids (kg)} \times 3$
 - ou à défaut sang total : quantité = $\frac{1}{6} \times \text{Hb} \times \text{Poids (kg)} \times 6$
- Une fois l'urgence levée, **rechercher la cause** de l'anémie ou ses facteurs favorisants. Cette recherche sera orientée par :
 - le volume globulaire moyen (VGM)
 - et les autres lignées sanguines (globules blancs et plaquettes).
- En cas de prise de **zidovudine (AZT)**, potentiellement hématoxique et cause d'anémie sévère :
 - typer l'anémie, pour identifier une macrocytose ou microcytose ;
 - remplacer l'AZT par la **stavudine (D4T)** sur une période de 6 mois maximum en dehors de toute contre-indication ;
 - ou par le **ténofovir (TDF)** en accord avec les recommandations de l'OMS de 2006.
- Dans tous les cas au cours du suivi clinico-biologique d'un patient sous traitement antirétroviral, une **baisse du taux d'hémoglobine de 2 g/dl** observée entre deux visites consécutives doit être prise en compte et faire l'objet d'un bilan étiologique, sans oublier les parasitoses endémiques.

V - 3 Neutropénie

- Fréquente au cours de l'infection VIH ; la difficulté majeure réside dans sa recherche étiologique.
- Définition : baisse des polynucléaires neutrophiles < 750/mm³.
- Lorsqu'elle est sévère, certaines infections (bactériémies, fongémies.) en sont des expressions cliniques possibles.

Etiologie

- Infectieuses : mycobactérioses, fièvre typhoïde, état de sepsis => à rechercher lors du bilan paraclinique.
- Iatrogènes :
 - zidovudine (AZT)
 - cotrimoxazole
 - amoxicilline - acide clavulanique
 - amodiaquine
 - sulfadiazine
 - antituberculeux : rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, ethambutol
 - chimiothérapie cytotoxique.

Classification OMS

- **Sévère** : polynucléaires neutrophiles (PNN) < 1 000/mm³.
- **Modérée** : polynucléaires neutrophiles (PNN) < 1 000-2 000/mm³.
- **Absence de neutropénie** : PNN > 2 000/mm³.

Note des auteurs : ces seuils sont en réalité inadaptés à la réalité africaine, où ils devraient être divisés par deux.

Prise en charge

- En cas de prise de **zidovudine (AZT)**, potentiellement hématoxique et cause de neutropénie :
 - remplacer l'AZT par la **stavudine (D4T)** sur une période de 6 mois maximum en dehors de toute contre-indication ;
 - ou par le **ténofovir (TDF)** en accord avec les recommandations de l'OMS de 2006.
- Si les polynucléaires neutrophiles sont < 500/mm³, les facteurs de croissance (G-CSF, Neupogen®) seraient indiqués, mais leur coût élevé limite leur prescription dans les pays à ressources faibles.
- Pour toute étiologie, en cas de neutropénie de grade 3 (voir tableau pages précédentes) => Arrêter le traitement en cause.

V - 4 Neuropathies périphériques

Clinique

- De plus en plus fréquentes au cours de l'infection VIH.
- Manifestations les plus couramment exprimées sous HAART : picotement, sensation d'échauffement, fourmillement ou perte de la sensibilité des extrémités, pouvant être très invalidants.
- L'électromyogramme est l'examen de certitude diagnostique mais peu disponible en Afrique et de coût élevé.

Etiologie

- Causes nombreuses, pouvant être intriquées.
- Stavudine (d4T) et didanosine (ddl) :
 - causes de neuropathie par effet cytopathique mitochondrial ;
 - ce qui contre-indique leur association ;
 - la survenue d'une neuropathie périphérique sous d4T ou ddl impose l'arrêt de ces molécules.
- Traitement antituberculeux, en particulier l'isoniazide.
- Facteurs associés :
 - Hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique ;
 - Pathologies métaboliques : diabète, anémie, carence vitaminique au cours de la malnutrition protéino-calorique, intoxication à l'alcool ;
 - Pathologies infectieuses : syphilis, lèpre, tuberculose en cas de spondylodiscite (mal de Pott), zona et algies postzostériennes, infection à CMV compliquée de myéloradiculite.

Prise en charge

1) Traitement symptomatique

Il sera fonction de l'intensité des plaintes fonctionnelles évoquées par le patient. La disparition des symptômes est lente, progressive et peu perceptible par le patient.

- Vitaminothérapie : complexe **vitaminique B1, B6, B9**.
- Antalgiques :
 - outre la **codéine** ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**) ;
 - molécules contre les douleurs de désafférentation : **clomipramine** (Anafranil®), **amitriptyline** (Laroxyl®) ;
 - et dans les formes hyperalgiques : **carbamazépine** (Tégrétol®), **phénitoïne** (Dihydan®).
- Les traitements locaux et massages cutanés avec une crème à base de **xylocaïne** ou de **prilocaine** sont parfois bénéfiques.

2) Traitement étiologique

Peuvent améliorer considérablement la symptomatologie neurologique :

- la correction d'une carence nutritionnelle,
- la transfusion sanguine en cas d'anémie,
- le traitement d'un diabète ou d'une hypertension artérielle,
- le traitement d'un mal de Pott.

V - 5 Réactions cutanées

Clinique

- Au cours de l'infection VIH, les manifestations cutanées sont polymorphes, les lésions observées nombreuses, aussi bien au cours de la primo-infection que chez les patients recevant une multithérapie antirétrovirale.
- Symptômes fonctionnels et cliniques : ils vont du prurit à l'épidermolyse bulleuse.
- Signes d'accompagnement : fièvre, ictère, toux sèche, déshydratation.
- L'interrogatoire recherchera des antécédents d'allergie cutanée.

Causes iatrogènes

- Antirétroviraux, en particulier **abacavir**, **névirapine**, **efavirenz**,
- Antituberculeux : **isoniazide**,
- Antipaludiques : **amodiaquine**,
- Autres : **cotrimoxazole**, **sulfadiazine**, **acide valproïque**.

Prise en charge

- 1) **Arrêt des antirétroviraux** :
 - **abacavir** : quel que soit le grade, et avec proscription de toute réadministration de la molécule ;
 - **névirapine et efavirenz** : en cas de réactions cutanées de grade 3-4 (association d'une fièvre, de lésions muqueuses).
- 2) **En cas de prurit important** : administration d'**antihistaminiques** et de **corticothérapie brève**.
- 3) **En cas de toxidermie sévère** (syndrome de Lyell ou de Steven-Johnson) : hospitalisation avec correction hydroélectrolytique.

Prévention

- Avant de prescrire de l'abacavir :
 - chez les patients caucasiens : rechercher les patients à risque d'une hypersensibilité par dépistage du HLA B-5701 ;
 - chez les patients africains : la très faible prévalence de HLA B-5701 dispense de faire ce dépistage systématique.
- Corticothérapie : non contributive, non indiquée.

V - 6 Cytolyse hépatique

Définition

- Elévation des **transaminases** (ALAT) sanguines, due à la destruction d'hépatocytes quelle qu'en soit la cause.
- Se manifeste en général par un **ictère** dont l'intensité croît avec l'importance de la cytolysse.
- Peut être précoce au cours du traitement antirétroviral ou survenir tardivement en association avec d'autres traitements.
- Sa gestion est difficile et pose le problème des choix thérapeutiques chez les patients ayant déjà reçu des antirétroviraux.

Diagnostic

- Clinique : ictère franc ou subictère .
- Biologique : confirme la cytolysse et permet de la classer en plusieurs grades selon l'OMS :
 - **Modérée** : ALAT entre 1,26 et 5 fois la normale.
 - **Sévère** : ALAT > 5 fois la normale.

Etiologie

- Hépatites virales (B, C,...)
- Tuberculose hépatosplénique
- Consommation d'alcool
- Médicaments : paracétamol, fluconazole, isoniazide, névirapine, efavirenz.
- Certains traitements traditionnels.

Prise en charge au cours d'un traitement antirétroviral

- En cas de traitement par **névirapine** ou par **efavirenz** :
 - Si les ALAT ≥ 5 , 3 fois la normale => arrêter ce traitement.
 - Eviter ensuite de réintroduire l'une ou l'autre de ces deux molécules, surtout en cas de forte suspicion d'allergie médicamenteuse (risque d'aggraver la symptomatologie hépatique).
 - Vérifier que la névirapine a bien été prise de façon progressive :
 - pendant 14 jours : 200 mg/jour (1 comprimé) ;
 - puis, en cas de bonne tolérance (clinique et biologique) : 200 mg (1 cp) x 2 fois par jour à 12 h d'intervalle.
- Rechercher :
 - des prises concomitantes d'alcool, traitement traditionnel, paracétamol, fluconazole, antituberculeux ;
 - une hépatite virale B (Ag HBs, ADN VHB, Ac Anti-HBc) ;
 - une hépatite virale C (Ac Anti-VHC) ;
 - une tuberculose hépatosplénique active
- Doser le **taux de prothrombine** : sa baisse signe une insuffisance hépatocellulaire et doit faire référer le patient dans un milieu spécialisé.

V - 7 Diarrhées

La diarrhée est un motif fréquent de consultation pouvant apparaître au cours de l'infection VIH chez les patients sous traitement antirétroviral. Elle pose le plus souvent un problème de diagnostic étiologique et de prise en charge.

Classification OMS

- Modérée : tolérable, sans déshydratation, ne nécessite pas de traitement.
- Sévère de grade 3 : intolérable, avec nécessité de traitement.
- Sévère de grade 4 : déshydratation.

Etiologie

- Pathologies infectieuses responsables de diarrhées : salmonelles, amibiase, colicibacillose...
- Usage de purgatifs et de certains traitements traditionnels.
- Antirétroviraux : didanosine, lopinavir, ritonavir, nelfinavir.
- Autres médicaments associés aux ARV : amoxicilline + acide clavulanique...

Prise en charge

- Réhydratation
- Rechercher les facteurs associés à la prise d'antirétroviraux.
- Vérifier le respect des posologies des antirétroviraux.
- Ralentisseur de transit (lopéramide).
- En cas de suspicion de diarrhée infectieuse : traitement anti-infectieux adapté.
- En cas de diarrhée sévère :
 - Hospitalisation et réhydratation par voie parentérale.
 - Arrêt du traitement antirétroviral si l'une des molécules qui le compose est suspectée.

V - 8 Troubles du métabolisme lipidique

Tous antirétroviraux (notamment les inhibiteurs de protéase)

Note des auteurs

Les recommandations ci-dessous sont fondées sur l'expérience acquise dans les pays du Nord. Les premiers résultats des cohortes en Afrique montrent une incidence des anomalies lipidiques et du risque vasculaire de même ordre. Les cliniciens doivent s'adapter au contexte épidémiologique (facteurs de risque vasculaire) et technique (ressources locales).

1) Hypertriglycéridémie

- Limites : - normale < 1,5 g/l ;
- risque de pancréatite à court terme si > 10-15 mmol/l.
- Prévention : régime alimentaire pauvre en alcool, en glucides d'absorption rapide et en lipides animaux (sauf poissons).
- Survenue : > 5 g/l => régime alimentaire : le même qu'en prévention ; > 10 g/l => fibrates :
 - gemfibrozil (Lipur®) : 600 mg x 2/j ou fénofibrate micronisé (Lipanthyl micronisé®) 200 mg x 1/jour,
 - ne pas associer les fibrates aux statines +++,
 - surveiller bilan hépatique et enzymes musculaires.

2) Hypercholestérolémie

- HDL-cholestérol : $\geq 0,60$ g/l (1,5 mmol/l) = facteur protecteur ; < 0,35 g/l (0,9 mmol/l) = facteur de risque => fibrate (voir ci-dessus).
- Prévention : régime alimentaire pauvre en alcool, en glucides d'absorption rapide et en lipides animaux (sauf poissons).
- Intervention diététique de règle dès que le taux de LDL-cholestérol : > 1,60 g/l (4,1 mmol/l), > 1,30 g/l (3,4 mmol/l) si > 2 FR(*) ou une maladie coronaire.
- Intervention médicamenteuse selon le taux de LDL-cholestérol : statines (surveiller les CPK et l'ARN VIH plasmatique) :
 - pravastatine (Elisor®, Vasten®) : 20 mg/jour,
 - éventuellement fluvastatine (Fractal®, Lescol®) : 10 mg/jour,
 - ou rosuvastatine (Crestor®) : 10 mg/jour.

3) Pour tous les troubles lipidiques

- Faire le bilan du risque cardio-vasculaire dès l'initiation du traitement.
- Agir sur les autres facteurs de risque cardio-vasculaire (*) :
 - arrêt du tabagisme,
 - régime hypocalorique,
 - limiter les boissons alcoolisées,
 - traitement d'une HTA,
 - l'exercice physique peut concourir à abaisser le risque vasculaire.
- Faire un bilan lipido-glucidique tous les 6 mois.
- Modifications du traitement antirétroviral :
 - vérifier l'absence de surdosage en IP ; envisager l'arrêt de l'IP,
 - switch pour : névirapine, abacavir, atazanavir.

(*) FR = facteur de risque cardio-vasculaire : obésité, tabagisme, inactivité physique, diabète, HTA.

V - 9 Anomalies de répartition des graisses

Tous antirétroviraux (notamment nucléosides et inhibiteurs de protéase)

- Facteurs favorisants : âge, sexe, ancienneté et sévérité de la maladie, durée cumulée des traitements antirétroviraux.
- Rôle des antirétroviraux :
 - Il existe probablement une hiérarchie des risques dans chaque classe (AN et IP), masquée par les associations.
 - Synergie entre classes : certains IP inhibent la différenciation et la maturation des adipocytes ; certains AN induisent une lipolyse, voire une apoptose des adipocytes.
 - La différence de sensibilité des adipocytes centraux et périphériques à ces mécanismes explique les formes cliniques ; l'insulino-résistance induite par les IP majore cette différence.

1) Lipoatrophie

- Fonte grasseuse du visage, des fesses, des membres (veines saillantes).
- Etiologie : parmi les analogues nucléosidiques, d4T et AZT ont été plus particulièrement mises en cause.
- Surveillance : clinique.
- Survenue =>
 - n'est pas modifiée par les règles hygiéno-diététiques ;
 - comblement (joues) par injections locales de :
 - graisse autologue (technique de Coleman : maintien > 1 an) ou
 - acide polylactique (dossier d'enregistrement déposé pour Newfill®) itératif tous les 3 mois à 1 an ou plus ;
 - thiazolidinediones (antidiabétiques actifs sur la différenciation adipocytaire) : effet sur la lipoatrophie non satisfaisant.

2) Adiposité tronculaire

- Dépôts de graisse intra-abdominale (périviscérale), au niveau des seins, du cou ou du dos (bosse de bison).
- Etiologie : plus fréquente sous inhibiteurs de protéase.
- Surveillance : clinique (poids, tour de taille, de hanches, de poitrine).
- Survenue =>
 - régime alimentaire normocalorique, pauvre en sucres rapides et graisses animales, exercice physique ;
 - chirurgie (bosse de bison) ;
 - le switch pour un traitement sans inhibiteur de protéase a pu améliorer subjectivement l'adiposité tronculaire et la gynécomastie ;
 - stéroïdes anabolisants : risque d'augmenter l'obésité tronculaire ;
 - hormone de croissance : diminue la graisse viscérale et augmente la masse maigre, mais peut aggraver l'atrophie périphérique et induire des hyperglycémies ;
 - interventions réparatrices (plastie mammaire de réduction, plastie abdominale, lipoaspiration, dermolipéctomie) : risque de récurrence, peu de chirurgiens acceptent une laparotomie et une ouverture du péritoine pour esthétique.

V - 10 Troubles du métabolisme glucidique

Tous inhibiteurs de protéase

1) Résistance à l'insuline

- à jeun : - insulinémie ≥ 15 mU/l
(depuis 12 h) - indice de HOMA (= produit de la glycémie à jeun par l'insulinémie à jeun, divisé par 22,5) $> 3,5$
ou
- 2 h après 75 g glucose : insulinémie $\geq 52,5$ (F) ou 72,0 (H) mU/l

Selon la glycémie (mmol/l) :

2) Hyperglycémie à jeun

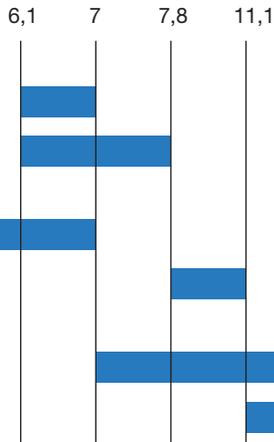
- à jeun depuis 12 h
- et
- 2 h après 75 g de glucose

3) Intolérance au glucose

- à jeun depuis 12 h
- et
- 2 h après 75 g de glucose

4) Diabète de type II

- à jeun depuis 12 h
- et/ou
- 2 h après 75 g de glucose



Les inhibiteurs de protéase provoquent une insulino-résistance par blocage du transporteur de glucose GLUT4 et une action sur le tissu adipeux.

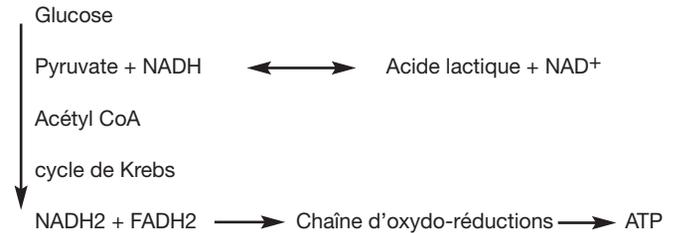
Conduite à tenir

- Régime alimentaire normocalorique mais privilégiant les glucides d'absorption lente et les lipides insaturés (végétaux ou de poissons).
- Exercice physique : favorise l'utilisation tissulaire du glucose.
- Dosages de glycémie à jeun depuis 12 h :
 - $< 1,10$ g/l \Rightarrow pas de traitement.
 - $1,10$ à $1,26$ g/l \Rightarrow mesures diététiques.
 - $1,26$ à $1,40$ g/l \Rightarrow antidiabétique oral non insulino-sécréteur : metformine (comprimés à 500 mg et à 850 mg) : 1 cp (500 ou 850) matin et soir ou 1 cp (500) matin, midi et soir, au cours ou à la fin des repas ; risque d'acidose lactique (majoré par les nucléosides) : paraît faible mais surveiller +++ la créatinine et les bicarbonates.
 - $> 1,40$ g/l \Rightarrow avis spécialisé.
- Autres produits en cours d'évaluation : rosiglitazone, pioglitazone.

V - 11 Acidose lactique

Physiopathologie

Signe une déviation du catabolisme glucidique vers l'acide lactique par obstruction de la voie du cycle de Krebs.



Les analogues nucléosidiques inhibent l'ADN polymérase mitochondriale, empêchant le renouvellement de l'ADN mitochondrial, donc la synthèse des enzymes mitochondriales.

En particulier celles nécessaires à la chaîne d'oxydations qui part des molécules de NADH2 et FADH2 provenant du cycle de Krebs. Celles-ci n'étant plus oxydées en NAD et FAD, normalement réutilisées dans le cycle de Krebs, ce dernier est bloqué. Et la cellule n'a pas sa réserve énergétique nécessaire (sous forme d'ATP).

La metformine (antidiabétique oral non insulino-sécréteur, inhibiteur de la néoglucogenèse hépatique) a également comme effet indésirable (rare mais grave) l'acidose lactique.

Tous analogues nucléosidiques et/ou metformine

1) Acidose métabolique subaiguë (lactatémie > 2 mmol/L) :

- Amaigrissement inexplicable.
- Nausées, vomissements, douleurs abdominales, faiblesse et crampes musculaires, grande asthénie.
 \Rightarrow dosage de la lactatémie (prélèvement sans garrot, au repos depuis ≥ 12 h, transport sur glace, dosage immédiat).
- Signes associés : stéatose et cytolysse hépatiques.
 \Rightarrow arrêt des antirétroviraux.

2) Acidose métabolique aiguë (lactatémie > 5 mmol/L) :

- Dyspnée, tachycardie, douleurs abdominales, défaillance multiviscérale, hypothermie, coma ;
- Diagnostic différentiel : acidocétose, choc septique, toxémie gravidique, intoxication à l'éthylène glycol, Guillain-Barré.
 \Rightarrow - arrêt des antirétroviraux et hospitalisation d'urgence ;
- perfusion de soluté salé isotonique (pas de glucosé) ;
- alcalinisation prudente (risque d'aggravation de la production de lactate).

V - 12 Intolérance rénale

Symptomatologie

- Clinique : oligo-anurie ou œdèmes des membres inférieurs (manifestations tardives de la toxicité rénale).
- Biologique : hypercréatininémie, protéinurie, hématurie.

Classifications de l'OMS

- Hypercréatininémie :
 - Modérée : entre 1,26 et 5 fois la valeur normale
 - Sévère : > 5 fois la valeur normale
- Protéinurie :
 - Modérée : < 10 g/l (++++)
 - Sévère : > 10 g/l (++++)
- Hématurie :
 - Microscopique (décelable à la bandelette urinaire)
 - Macroscopique.

Etiologie

Les manifestations rénales sont souvent d'origine multifactorielle :

- Hypertension artérielle
- Diabète
- Bilharziose urinaire
- Fièvre bilieuse hémoglobinurique
- Hépatite virale B
- Médicaments néphrotoxiques, parmi lesquels certains antirétroviraux : ténofovir, indinavir, abacavir
- Certains traitements traditionnels.

Prise en charge

- Bilan étiologique :
 - Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) ou bandelette urinaire
 - Ionogramme sanguin
 - Echographie rénale.
- En cas de traitement par ténofovir :
 - adapter sa posologie à la clairance de la créatinine.
 - si l'intolérance rénale est sévère => changer de traitement antirétroviral.
- Rappel : formule de Cockcroft et Gault

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{Poids}}{\text{Créatinémie en mg/l} \times 8.84} \times K$$

avec K = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

V - 13 Syndrome de reconstitution immunitaire

- Suite à l'utilisation de traitements antirétroviraux hautement actifs, a été décrite une série de symptômes attribués à la réapparition d'une réaction inflammatoire autour d'une infection sous-jacente (connue ou non).
- L'incidence de ces manifestations est mal connue mais semble élevée. Les formes graves seraient également fréquentes et sous-diagnostiquées.

Symptomatologie selon le germe

- MAC : adénopathies, nodules cutanés, nécrose graisseuse ;
- *Mycobacterium tuberculosis* : adénopathies, pleurésie, fièvre ;
- *Mycobacterium kansasii* : arthrite, ostéomyélite ;
- CMV : uvéite, œdème maculaire, réactivation d'une rétinite ;
- VZV : zona ;
- HBV et HCV : réactivation d'une hépatite ;
- HSV : myélite, encéphalite

Diagnostic

- La difficulté est de distinguer une réactivation immunitaire d'une infection opportuniste par échec du traitement antirétroviral.
- Délai d'apparition : dans les 6 premiers mois (le plus souvent 2 à 8 semaines) après l'instauration d'un traitement antirétroviral puissant.
- Parallèlement, l'ARN VIH plasmatique baisse, les CD4 augmentent, d'autres pathologies opportunistes régressent sans traitement spécifique (cryptosporidiose, microsporidiose, maladie de Kaposi, leuco-encéphalite multifocale progressive, etc.).
- Microbiologie : les prélèvements et cultures sont souvent négatifs.

Traitement

- Antirétroviral : doit être poursuivi s'il est efficace et toléré.
- Anti-infectieux spécifique : peut être nécessaire.
- Anti-inflammatoire : corticoïdes.

Prévention

Dans le cas d'une tuberculose connue, il est recommandé de différer le traitement antirétroviral, le temps (1 à 2 mois) de la quadrithérapie anti-tuberculeuse (voir le chapitre tuberculose)...

Syndrome de reconstitution immunitaire et tuberculose : définitions de l'OMS

1) Tuberculose paradoxale par IRIS

(*immune reconstitution inflammatory syndrome*)

Toutes les conditions suivantes doivent être remplies :

- Le diagnostic de tuberculose est fait **avant** le début du traitement antirétroviral.
- Le diagnostic de tuberculose satisfait aux critères de l'OMS.
- Réponse initiale (stabilisation ou amélioration clinique) au traitement antituberculeux, si celui-ci a été débuté plus de 2 semaines avant le traitement antirétroviral.
- Symptomatologie apparaissant **dans les 3 mois** suivant le début du traitement antirétroviral (initiation, ré-initiation ou changement après échec).
- Au moins 1 critère majeur ou 2 critères mineurs parmi :
 - **Critères majeurs :**
 - Adénopathies nouvelles ou ayant grossi, abcès froids ou autre lésion tuberculeuse locale (par exemple arthrite tuberculeuse).
 - Lésions nouvelles ou aggravées à l'imagerie (radiographie thoracique, échographie abdominale, scanner, résonance magnétique).
 - Signes nouveaux ou aggravés de tuberculose du SNC : méningite ou signes de localisation dus à un tuberculome.
 - Epanchement liquidien nouveau ou aggravé : pleurésie, ascite, péricardite.
 - **Critères mineurs :**
 - Signes généraux nouveaux ou aggravés : fièvre, sueurs nocturnes ou perte de poids.
 - Signes respiratoires nouveaux ou aggravés : toux, dyspnée ou stridor.
 - Douleur abdominale nouvelle ou aggravée, accompagnée à l'échographie de : péritonite ou splénomégalie ou adénopathie abdominale.
 - Résolution des signes cliniques ou radiologiques de l'épisode suspecté d'IRIS sans modification des traitements anti-TB et ARV.
- Exclusion (si possible) des diagnostics différentiels suivants :
 - Echec du traitement anti-TB par résistance aux antituberculeux.
 - Faible adhérence au traitement anti-TB.
 - Autres infections opportunistes ou néoplasies (en particulier lorsque le diagnostic initial de tuberculose n'a pas été confirmé bactériologiquement).
 - Toxicité médicamenteuse.

2) Tuberculose associée au traitement antirétroviral

a) Concerne tous les cas de tuberculose (TB)

diagnostiqués durant un traitement antirétroviral (ARV) :

- Le patient ne reçoit pas de traitement anti-TB lorsque le traitement antirétroviral est initié.
- La tuberculose active est diagnostiquée après initiation du traitement antirétroviral.
- Le diagnostic de tuberculose satisfait aux critères de l'OMS.

b) Une partie de ces cas de tuberculoses associés au traitement antirétroviral pourrait être liée aux réactions inflammatoires de reconstitution immunitaire (IRIS) :

- Ce sont par exemple les cas de :
 - lymphadénopathies tuberculeuses ou abcès avec signes d'inflammation aiguë.
 - progression rapide de signes cliniques ou radiologiques de tuberculose.
- Néanmoins, actuellement, il n'y a pas assez de données pour proposer une définition pour ce sous-groupe de cas.

V - 14 Prévention des effets indésirables

- Cette prévention constitue un maillon essentiel et primordial dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH sous multithérapie antirétrovirale, car :
 - ces événements morbides parfois inattendus et létaux posent un problème d'imputabilité en raison des associations antirétrovirales ;
 - la pharmacovigilance est très souvent déficiente dans les pays en voie de développement ;
 - la thérapie est un facteur non négligeable d'interférence avec les antirétroviraux.
- Elle doit être basée sur :
 - un *screening* minutieux des patients avant l'initiation du traitement antirétroviral ;
 - un suivi clinico-biologique régulier avec une collaboration multidisciplinaire parfois nécessaire.

1) Tenir compte des antécédents du patient

- Cardiomyopathie => éviter la zidovudine.
- Coronaropathie => prudence avec l'abacavir, la didanosine (note des auteurs : une augmentation du risque relatif de coronaropathie a été observée dans une cohorte, sans démonstration de causalité).
- Trouble neuropsychique (accès maniaque, dépression)
=> éviter l'efavirenz.
- Néphropathie (protéinurie préexistante au traitement antirétroviral)
=> utiliser le ténofovir avec précautions.
- Effets indésirables antérieurs sous antirétroviraux (abacavir, névirapine, efavirenz).

2) Ainsi que d'événements concomitants

- Traitement antituberculeux en cours => contre-indique la névirapine.
- Insuffisance rénale => nécessite une adaptation des posologies de zidovudine, stavudine, didanosine, emtricitabine, lamivudine et ténofovir à la clairance de la créatinémie et, lorsque celle-ci est inférieure à 50 mL/min, contre-indique le ténofovir
- Hépatite virale B => à prendre en compte lors de la prescription de ténofovir, lamivudine, emtricitabine (également actifs sur le VHB).
- Hépatite virale C => à prendre en compte en cas de traitement par
 - l'interféron : a pour effet indésirable commun avec l'efavirenz les troubles neuropsychiques ;
 - la ribavirine : a pour effet indésirable commun avec la zidovudine l'anémie.
- Cirrhose hépatique
=> contre-indique la névirapine, l'efavirenz, l'abacavir.
- La grossesse.
- La consommation d'alcool, d'amphétamine ou une toxicomanie
- Un autre traitement en cours (risque d'interactions médicamenteuses).

3) Le bilan clinique et biologique du patient avant l'instauration et au cours du traitement antirétroviral

- Mesure systématique de l'indice de masse corporelle (IMC), pour apprécier l'état nutritionnel du patient. Un état de dénutrition est en effet une cause fréquente de neuropathie périphérique aggravée par l'exposition à la stavudine et à la didanosine.
- Un taux d'ALAT > 3 fois la valeur normale contre-indique les molécules hépatotoxiques : névirapine, efavirenz, stavudine, zidovudine.
- En cas d'anémie avec hémoglobine < 7,5 g/dl ou de neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 750/mm³), éviter les molécules myélotoxiques : zidovudine, cotrimoxazole.
- Une clairance de la créatinine < 50 mL/min contre-indique le ténofovir (risque d'aggravation de la tubulopathie interstitielle).
- Des lymphocytes CD4 sanguins > 250/mm³ chez la femme et > 400/mm³ chez l'homme contre-indiquent l'usage de la névirapine (risque de cytolyse par phénomène immunoallergique).
- La détection du gène HLA B5701 (si le test est disponible) contre-indique l'usage de l'abacavir (le patch-test n'étant plus validé). Son utilisation est recommandée chez le patient caucasien mais pas chez le patient africain, chez qui la prévalence de cet allèle est très faible.

VI

Inhibiteurs de reverse transcriptase

VI - 1 zidovudine (AZT)**Rétrovir®**

Nom commercial	Rétrovir® (Glaxo-SmithKline)
Classe	Analogue nucléosidique (thymidine)
En France	AMM (première en 1987)
Présentations	<ul style="list-style-type: none"> • Gélules à 100 mg et 250 mg • Comprimés à 300 mg • Solution buvable à 100 mg/10 mL • Flacon pour perfusion à 200 mg/mL • Formes combinées : voir lamivudine
Indications actuelles	<p>RCP d'octobre 1998 : Infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez l'adulte et l'enfant, en association avec d'autres antirétroviraux.</p> <p>Autres indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prophylaxie après exposition. - Prévention de la transmission materno-fœtale.
Posologies (adulte)	<p>En association à d'autres antirétroviraux, selon la clairance de la créatinine (en mL/min) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 26 : 300 mg/12 h • < 25 et hémodialyse : 150 mg/12 h <p>Hors insuffisance rénale, il n'y a pas de données pour prescrire moins de 500 mg/j. Pour le traitement des troubles neurologiques liés au VIH, l'efficacité de doses < 1 g/j n'a pas été démontrée.</p>
Interactions alimentaires et conséquences	<p>Bonne absorption digestive (60 à 70 %). Peut être prise pendant ou en dehors des repas.</p>
Métabolisme	<p>1/2 vie intra-cellulaire = 3 heures. Glucuronocouplage (50 à 80 %). Élimination rénale (sécrétion tubulaire).</p>
LCR	50 % de la concentration plasmatique (après 2 à 4 h).
Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie, neutropénie, leucopénie. - Myalgies ; céphalées ; nausées. - Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose. - Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association AZT + 3TC. - Cardiomyopathie.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité connue au produit. - Hb < 7,5 g/dL. - PNN < 750/mm³. - Association à la stavudine (d4T).
Surveiller	<ul style="list-style-type: none"> - NFS : après 1 mois, puis tous les 3 à 4 mois. - CPK : tous les 3 mois environ.

Selon le terrain (avant traitement)

- Troubles médullaires préexistants => prudence.
- Traitement hématotoxique concomitant (ganciclovir, pyriméthamine, chimiothérapie...) => prudence.
- Insuffisance rénale => adapter la posologie (voir posologies).
- Insuffisance hépatique => suivre la tolérance clinique et les paramètres hématologiques.
- Hépatomégalie, hépatite, tout facteur d'atteinte hépatique => prudence.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- PNN < 750/mm³ => Remplacer la zidovudine par un autre nucléoside.
- Hb < 7,5 g/dL => Remplacer la zidovudine par un autre nucléoside.
- Myalgies ± élévation nette des CPK => Remplacer la zidovudine par un autre nucléoside.
- Insuffisance rénale => Adapter la posologie (voir posologies).
- Élévation rapide des transaminases => Arrêter les nucléosides.
- Hépatomégalie progressive => Arrêter les nucléosides.
- Acidose lactique ou métabolique => Arrêter les nucléosides.

Mutations sur la reverse transcriptase et résistance à l'AZT
(algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence des mutations suivantes :
 - T215Y/F
 - Q151M
 - insertion au codon 69
- ≥ 3 parmi : M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E
- Résistance possible en présence d'une mutation parmi : T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V.
- Les mutations de résistance communes aux analogues de la thymidine (AZT et d4T), dites « TAMs » (*Thymidine analogues mutations*) = M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E.
- La mutation K70R est la première à apparaître sous AZT.
- La mutation T215Y/F est la principale mutation de résistance à l'AZT ; mais il existe des virus à phénotype sensible avec T215Y/F isolées.
- La résistance peut être moindre quand les mutations L74V, Y181C et M184V sont associées aux mutations T215Y/F.
- La mutation Q151M et l'insertion T69SSS/A/G, rares, provoquent une multi-résistance à tous les analogues nucléosidiques.
- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

Formes combinées :

avec lamivudine (Combivir®) ou avec lamivudine + abacavir (Trizivir®) : voir lamivudine.

zidovudine :

Interactions avec risque de diminution d'activité

lopinavir+r	Ne rien modifier	D01
phénytoïne*	Doser la phénytoïnémie	C02
ribavirine**	Surveiller l'activité ARV ++	C03
ritonavir*	Ne rien modifier	D01
stavudine*	Ne pas associer	B01

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

acide valproïque*	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C04
amphotéricine B*	Surveiller la fonction rénale ++	C08
amprénavir	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C04
anticancéreux(\$)	Surveiller la NFS ++	C06
aspirine*	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C09
atovaquone**	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C04
azathioprine	Surveiller la NFS ++	C06
chlorambucil	Surveiller la NFS ++	C06
cimétidine*	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C09
clofibrate*	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C09
codéine*	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C09
cotrimoxazole*	Surveiller la NFS et la fonction rénale	C01
cyclophosphamide	Surveiller la NFS ++	C06
dapsone*	Surveiller la NFS ++	C10
divalproate de Na**	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C04
flucytosine*	Surveiller la NFS	C06
ganciclovir*	Surveiller la NFS ++	C05
indométacine*	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C09
inosine*	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C09
interféron*	Surveiller la NFS ++	C06
kétoprofène*	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C09
lorazépam*	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C09
méthadone	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C04
morphine*	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C09
naproxène*	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C09
oxazépam*	Surveiller la tolérance de l'AZT ++	C09
pentamidine IV	Surveiller la NFS et la fonction rénale	C01
phénytoïne*	Doser la phénytoïnémie	C02
probénécide*	Adapter la posologie	C07
pyriméthamine*	Surveiller la NFS ++	C06
sirolimus	Surveiller la NFS ++	C06
tacrolimus	Surveiller la NFS ++	C06
valganciclovir*	Surveiller la NFS ++	C05

(\$) anticancéreux myélotoxiques : amsacrine, busulfan, carboplatine, carmustine, chlorambucil, chlorméthine, cisplatine, cladribine, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, daunorubicine, docétaxel, doxorubicine*, elliptinium, épirubicine, étoposide, fotémustine, fludarabine, fluorouracile, gemcitabine, hydroxycarbamide, idarubicine, ifosfamide, irinotécan, melphalan, mercaptopurine, méthotrexate, mitomycine, mitoxantrone, oxaliplatine, paclitaxel, pentostatine, pipobroman, pirarubicine, plicamycine, procarbazine, raltitrexed, streptozocine, témozolomide, thiotépa, topotécan, vinblastine*, vindésine, vincristine*, vinorelbine.

interactions médicamenteuses

Associations déconseillées (B)

B01 Compétition pour la phosphorylation *in vitro* ; de plus, effet négatif sur les CD4 dans un essai.

Associations avec précautions d'emploi (C)

- C01 Produits potentiellement néphrotoxiques et hématotoxiques => Surveiller les fonctions rénale et hématopoïétique. NB : il n'y a pas d'interaction significative aux doses prophylactiques de cotrimoxazole.
- C02 La phénytoïnémie peut augmenter ou diminuer => la surveiller.
- C03 *In vitro* : diminution de l'activité antirétrovirale ; *in vivo* : effet antagoniste. Utilisation possible avec contrôle de l'activité antirétrovirale.
- C04 élévation de l'aire sous la courbe de la zidovudine (31 % avec l'amprénavir, 33 % avec l'atovaquone, 40 % avec la méthadone) => surveiller à l'introduction et si augmentation de posologie.
- C05 Toxicité commune hématopoïétique, neutropénie de fréquence significative => Bien surveiller la NFS ; les facteurs de croissance peuvent être nécessaires.
- C06 Toxicité commune hématopoïétique. Si besoin, réduire la dose de flucytosine.
- C07 La concentration plasmatique et la demi-vie de la zidovudine sont augmentées, par diminution de sa glucuroconjugaison ; - association à éviter en raison de fréquents rashes ; - les jours de perfusion de cidofovir (associé à du probénécide *per os*), interrompre ou diminuer de 50 % la posologie d'AZT.
- C08 Les produits néphrotoxiques pourraient provoquer une accumulation d'AZT(éliminée par voie rénale). Si besoin, réduire la dose d'amphotéricine B.
- C09 Ces molécules pourraient inhiber la glucuroconjugaison ou le métabolisme microsomal hépatique de la zidovudine => à considérer, surtout en cas de prise prolongée.
- C10 Toxicité commune médullaire et possible inhibition du métabolisme hépatique de la zidovudine.

Absence de recommandation (D)

D01 Le ritonavir est inducteur de la glucuroconjugaison ; à doses thérapeutiques, il fait baisser de 25 % l'aire sous la courbe de la zidovudine => pas de modification des posologies.

* = interaction mentionnée dans le RCP de la zidovudine.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

VI - 2 stavudine (d4T)

Zerit®

Nom commercial	Zerit® (Bristol-Myers-Squibb)															
Classe	Analogue nucléosidique (Thymidine)															
En France	AMM (première en 1996)															
Présentations	<ul style="list-style-type: none"> • Gélules à 15, 20, 30 et 40 mg. • Poudre pour solution buvable à 1 mg/mL. 															
Indications actuelles	RCP de décembre 1997 : Déficit immunitaire avancé ou évolutif de l'adulte et de l'enfant infectés par le virus de l'immunodéficience humaine.															
Posologies (adulte)	<p>2 prises à 12 h d'intervalle, selon le poids et la clairance de la créatinine :</p> <table border="0" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">< 60 kg</th> <th style="text-align: center;">≥ 60 kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 50 mL/min</td> <td style="text-align: center;">30 mg/12 h</td> <td style="text-align: center;">40 mg/12 h</td> </tr> <tr> <td>26-49 mL/min</td> <td style="text-align: center;">30 mg/24 h</td> <td style="text-align: center;">40 mg/24 h</td> </tr> <tr> <td>< 25 mL/min</td> <td style="text-align: center;">15 mg/24 h</td> <td style="text-align: center;">20 mg/24 h</td> </tr> <tr> <td>hémodialyse</td> <td style="text-align: center;">15 mg/24 h</td> <td style="text-align: center;">20 mg/24 h</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note des auteurs : la dose maximale de 30 mg x 2/jour est désormais recommandée quel que soit le poids (OMS 2006).</p>		< 60 kg	≥ 60 kg	> 50 mL/min	30 mg/12 h	40 mg/12 h	26-49 mL/min	30 mg/24 h	40 mg/24 h	< 25 mL/min	15 mg/24 h	20 mg/24 h	hémodialyse	15 mg/24 h	20 mg/24 h
	< 60 kg	≥ 60 kg														
> 50 mL/min	30 mg/12 h	40 mg/12 h														
26-49 mL/min	30 mg/24 h	40 mg/24 h														
< 25 mL/min	15 mg/24 h	20 mg/24 h														
hémodialyse	15 mg/24 h	20 mg/24 h														
Interactions alimentaires et conséquences	Absorption = 86 %, un peu diminuée par les aliments. Pour une absorption optimale, la prise sera à jeun (= au moins 1 h avant un repas) ; si c'est impossible, au cours d'un repas léger.															
Métabolisme	1/2 vie intracellulaire = 3,5 heures. Elimination : 40 % rénale sous forme inchangée (sécrétion tubulaire).															
LCR	39 % de la concentration plasmatique (après 4 h).															
Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropathie périphérique dose-dépendante. - Élévation des transaminases. - Pancréatite (clinique ou seulement biologique). - Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose. - Lipodystrophie (notamment sur un mode atrophique). 															
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité connue au produit. - Neuropathie périphérique sévère. - Association à la zidovudine (AZT). <p>Depuis 2002, l'association d4T + ddI n'est plus recommandée en première ligne de traitement.</p>															
Surveiller	<ul style="list-style-type: none"> - Signes de neuropathie périphérique. - Amylase. - Transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine. - NFS, plaquettes. 															

Selon le terrain (avant traitement)

- Insuffisance rénale => Réduire la posologie (voir posologies).
- Antécédent de neuropathie périphérique => Prudence
- Médicaments associés neurotoxiques => Prudence
- Antécédent de pancréatite => Prudence
- Médicaments associés pancréatotoxiques => Prudence
- Hépatomégalie, hépatite => Prudence
- Tout facteur d'atteinte hépatique => Prudence

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Neuropathie périphérique => Arrêter.
- Pancréatite aiguë => Arrêter.
- Élévation rapide des transaminases => Arrêter les nucléosides.
- Hépatomégalie progressive => Arrêter les nucléosides.
- Acidose lactique ou métabolique => Arrêter les nucléosides.

Mutations sur la reverse transcriptase et résistance à la d4T (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence des mutations suivantes :
 - V75A/M/S/T • T215Y/F • Q151M • insertion au codon 69
 - ≥ 3 parmi : M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E.
- Résistance possible en présence d'une mutation parmi : T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V.
- Les mutations de résistance communes aux analogues de la thymidine (AZT et d4T), dites « TAMs » (*Thymidine analogues mutations*) = M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E.
- La mutation V75T est rare sous d4T, y compris en situation d'échec.
- La mutation Q151M et l'insertion T69SSS/A/AG, rares, provoquent une multi-résistance à tous les analogues nucléosidiques.
- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

stavudine :

Interactions avec risque de diminution d'activité

doxorubicine*	Association à éviter	B01
méthadone	Ne rien modifier	D01
ribavirine**	Surveiller l'activité ARV ++	C01
zidovudine*	Association non recommandée	B02

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

amphotéricine B	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
antimoniote		
de méglumine	Surveiller les signes de pancréatite ++	C03
carboplatine	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
chloramphénicol	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
cimétidine*	Surveiller la tolérance de la d4T ++	C04
cisplatine	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
cotrimoxazole*	Surveiller la tolérance de la d4T ++	C04
dapsone	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
didanosine	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
ethambutol	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
ethionamide	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
étoposide	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
isoniazide	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
métronidazole	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
nitrofurantoïne	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
oxaliplatine	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
pentamidine IV	Surveiller les signes de pancréatite ++	C03
phénytoïne	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
ranitidine*	Surveiller la tolérance de la d4T ++	C04
triméthoprime*	Surveiller la tolérance de la d4T ++	C04
vinblastine	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
vincristine	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
vindésine	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
vinorelbine	Surveiller les signes de neuropathies ++	C02
zalcitabine	Association non recommandée	B03

* = interaction mentionnée dans le RCP de la stavudine.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

interactions médicamenteuses

Associations déconseillées (B)

- B01 Inhibition de l'activation de la d4T.
- B02 Compétition pour la phosphorylation *in vitro*. De plus, effet négatif sur les CD4 dans un essai.
- B03 Effet indésirable commun (neuropathie périphérique)

Associations avec précautions d'emploi (C)

- C01 *In vitro* : diminution de l'activité antirétrovirale ; *in vivo* : effet antagoniste. Utilisation possible avec contrôle de l'activité antirétrovirale.
- C02 Effet indésirable commun (neuropathie périphérique). L'association d4T + ddI n'est plus recommandée en première intention.
- C03 Effet indésirable commun (pancréatite).
- C04 Interaction potentielle, liée à l'élimination rénale de la d4T et à l'élimination par sécrétion tubulaire active du triméthoprime, de la cimétidine et de la ranitidine.

Absence de recommandation (D)

- D01 L'aire sous la courbe de la d4T baisse de 18 %, par ralentissement de la motilité gastrique, probablement sans signification clinique.

VI - 3 didanosine (ddl)

Videx®

Nom commercial	Videx® (Bristol-Myers-Squibb)															
Classe	Analogue nucléosidique (Adénosine)															
En France	AMM (1 ^{re} en 1992 ; gel. gastro-résist. en 2000)															
Présentations	- Gélules gastro-résistantes à 125, 200, 250, 400 mg. - Poudre pour solution buvable à 2 et 4 g/flacon.															
Indications actuelles	- Infection par le VIH chez l'adulte et l'enfant, en association avec d'autres antirétroviraux. - Autres : Prophylaxie après exposition.															
Posologies (adulte)	Toutes les formes doivent être prises à jeun : En 2 prises/jour (à environ 12 h d'intervalle) ou en 1 prise/jour (modification d'AMM 1999) selon le poids et la clairance de la créatinine :															
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>≥ 60 kg</td> <td>< 60 kg</td> </tr> <tr> <td>> 50 mL/min</td> <td>400 mg/j</td> <td>250 mg/j</td> </tr> <tr> <td>26-49 mL/min</td> <td>200 mg/j</td> <td>125 mg/j</td> </tr> <tr> <td>< 25 mL/min</td> <td>100 mg/j</td> <td>50 mg/j</td> </tr> <tr> <td>hémodialyse</td> <td>100 mg/j</td> <td>50 mg/j</td> </tr> </table>		≥ 60 kg	< 60 kg	> 50 mL/min	400 mg/j	250 mg/j	26-49 mL/min	200 mg/j	125 mg/j	< 25 mL/min	100 mg/j	50 mg/j	hémodialyse	100 mg/j	50 mg/j
	≥ 60 kg	< 60 kg														
> 50 mL/min	400 mg/j	250 mg/j														
26-49 mL/min	200 mg/j	125 mg/j														
< 25 mL/min	100 mg/j	50 mg/j														
hémodialyse	100 mg/j	50 mg/j														
Interactions alimentaires et conséquences	Gélules gastro-résistantes : - Absorption diminuée de 20 % par les aliments => prendre 2 h avant et 2 h après un repas, avec au moins 100 mL d'eau. - En revanche, il n'y a plus d'interaction avec les médicaments absorbés sous un pH acide.															
Métabolisme	1/2 vie intra-cellulaire = 25-40 heures. Élimination rénale pour 50 % (sécrétion tubulaire).															
LCR	21 % de la concentration plasmatique (après 1 h).															
Contre-indications	- Hypersensibilité connue au produit.															
Principaux effets indésirables	- Pancréatite (clinique ou seulement biologique). - Neuropathie périphérique. - Altération de la fonction hépatique. - Hyperuricémie asymptomatique. - Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.															
Surveiller	- Amylasémie, lipasémie, ASAT-ALAT, phosphatases alcalines, NFS. - Signes cliniques de pancréatite, de neuropathie.															

Selon le terrain (avant traitement)

- Antécédent de pancréatite => prudence.
- Triglycérides élevés => prudence.
- Hépatomégalie, hépatite => prudence.
- Tout facteur d'atteinte hépatique => prudence.
- Insuffisance rénale => réduire la posologie (voir posologies).
- Médicaments pancréatotoxiques associés => prudence.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Insuffisance rénale => réduire la dose (voir posologies).
- Pancréatite aiguë => arrêter.
- Neuropathie périphérique : selon sévérité => surveiller ou arrêter.
- Hyperuricémie symptomatique => arrêter.
- élévation rapide des transaminases => arrêter les nucléosides.
- Hépatomégalie progressive => arrêter les nucléosides.
- Acidose lactique ou métabolique => arrêter les nucléosides.

Mutations sur la reverse transcriptase et résistance à la ddl (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence des mutations suivantes :
 - Q151M
 - insertion au codon 69
 - Un score ≥ 2 parmi : M41L + T69D + L74V/I + T215Y/F + K219Q/E - K70R(*) - M184 V/I(*)
- (*) mutations compensatrices, qui au contraire confèrent au virus une plus grande sensibilité à la molécule => soustraire 1 du score.
- L74V/I sans aucune mutation parmi : M41L, T69D, K70R, M184V/I, T215Y/F, K219Q/E.
- Résistance possible en présence de la mutation K65R.

- La mutation L74V/I est rare, y compris lors d'un échec virologique.
- La mutation Q151M et l'insertion T69SSS/A/G, rares, provoquent une multi-résistance à tous les analogues nucléosidiques.
- La mutation M184V (mutation primaire de résistance à la 3TC) diminue modérément la sensibilité du virus à la ddl.

- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

didanosine :

Interactions avec risque de diminution d'activité

atazanavir**	Prendre la ddl 2 heures après l'atazanavir	C02
atovaquone**	Absence de recommandation	D01
ganciclovir	Surveiller l'efficacité du ganciclovir	C04
lopinavir + rito**	Espacer les prises	C05
méthadone	Adapter éventuellement la posologie	C06
ritonavir**	Espacer les prises	C05

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

carboplatine	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
chloramphénicol	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
cisplatine	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
dapsone	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
ethambutol	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
ethionamide	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
étoposide	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
ganciclovir	Surveiller la tolérance de la ddl ++	C04
isoniazide	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
métronidazole	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
nitrofurantoïne	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
oxaliplatine	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
pentamidine IV	Surveiller les signes de pancréatite ++	C08
ribavirine	Surveiller la tolérance de la ddl ++	C09
stavudine	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
ténofovir**	Adapter la posologie de la ddl	C10
vinblastine	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
vincristine	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
vindésine	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
vinorelbine	Surveiller les neuropathies périphériques ++	C07
zalcitabine*	Ne pas associer	B01

* = interaction mentionnée dans le RCP de la didanosine.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

interactions médicamenteuses

Associations déconseillées (B)

B01 Même effet indésirable (neuropathie périphérique) et mutations sélectionnées communes => Ne pas associer.

Associations avec précautions d'emploi (C)

- C02 Sous toutes ses formes, la didanosine doit être prise à jeun, alors que l'atazanavir (+ ritonavir) doit être pris avec de la nourriture => Prendre la ddl 2 heures après l'atazanavir.
- C03 Ces antibiotiques se lient aux cations divalents (Ca⁺⁺, Mg⁺⁺) du tampon de la ddl (forme comprimés), ce qui diminue leur absorption => Les prendre au moins 2 heures avant et 4 h après la prise des comprimés de ddl.
- C04 élévation de 111 % de l'aire sous la courbe de la ddl et, lors d'une prise 2 h après ddl (mais pas d'une prise concomitante), baisse de 21 % de celle du ganciclovir ; absence de modification des clairances rénales ; répercussion inconnue.
- C05 Diminution de 13 % de l'aire sous la courbe de la ddl => Pas de modification de posologie. Par ailleurs, espacer les prises de ddl (forme comprimés) et de ritonavir de 2,5 heures.
- C06 L'aire sous la courbe de la ddl baisse de 60 %, par ralentissement de la motilité gastrique => Une augmentation de posologie de la ddl peut être indiquée.
- C07 Effet indésirable commun (neuropathie périphérique).
- C08 Effet indésirable commun (pancréatite).
- C09 élévation *in vitro* des concentrations intracellulaires de ddl ; signification clinique inconnue.
- C10 élévation de la C_{max} (64 %/48 %) et de l'aire sous la courbe (60 %/48 %) de la ddl (gélules en prise simultanée, gélules prises 2 h avant le ténofovir). Mécanisme, concentrations intracellulaires et retentissement inconnus => Bien surveiller la tolérance de la ddl, ne pas diminuer sa posologie, l'arrêter en cas de pancréatite ou d'hyperlactatémie symptomatique.

Absence de recommandation (D)

D01 Baisse de 24 % de l'aire sous la courbe de la didanosine, cliniquement non significative => Absence de recommandation.

VI - 4 abacavir

Ziagen®

Nom commercial	Ziagen® (Glaxo-SmithKline)																																				
Classe	Analogue nucléosidique de l'adénosine, précurseur d'un analogue de la guanosine																																				
En France	AMM (première en mars 1999)																																				
Présentations	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimé à 300 mg • Solution buvable à 20 mg/mL • formes combinées avec lamivudine ± zidovudine : voir plus loin. 																																				
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • En association à d'autres antirétroviraux. • Chez l'adulte infecté par le VIH. • Après avoir réalisé (chez le sujet caucasien) le dépistage de l'allèle HLA- B*5701 et seulement si celui-ci est négatif (à moins qu'aucune autre alternative thérapeutique ne soit disponible chez le patient). • En tenant compte des antécédents thérapeutiques et des tests de résistance. 																																				
Posologies	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte : 300 mg x 2 par jour (1 prise/12 h) • En cas d'insuffisance hépatique : <ul style="list-style-type: none"> - Légère : 300 mg x 2/j - Modérée : à éviter - Sévère : contre-indiqué • La prise de 600 mg x 1/j est également approuvée et les différents passages doivent se faire ainsi : 																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Jour 1</th> <th colspan="2">Jour 2</th> <th colspan="2">Jour 3</th> </tr> <tr> <th>Matin</th> <th>Soir</th> <th>Matin</th> <th>Soir</th> <th>Matin</th> <th>Soir</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>300</td> <td>300</td> <td>600</td> <td>0</td> <td>600</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>600</td> <td>0</td> <td>600</td> </tr> <tr> <td>600</td> <td>0</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>600</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> </tr> </tbody> </table>	Jour 1		Jour 2		Jour 3		Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	300	300	600	0	600	0	300	300	300	600	0	600	600	0	300	300	300	300	0	600	300	300	300	300
Jour 1		Jour 2		Jour 3																																	
Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir																																
300	300	600	0	600	0																																
300	300	300	600	0	600																																
600	0	300	300	300	300																																
0	600	300	300	300	300																																
Interactions alimentaires et conséquences	Absorption = 83 %. La nourriture abaisse la Cmax de 35 %, sans modification significative de l'AUC. Peut donc être pris au cours ou hors des repas.																																				
Métabolisme	1/2 vie intracellulaire = 21 heures. Métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl-transférase. Elimination urinaire à 83 % (dont 66 % de métabolites).																																				
LCR	30 à 44 % de la concentration plasmatique.																																				
Surveiller +++	La survenue d'une réaction d'hypersensibilité, avec ou sans éruption cutanée, y compris de type uniquement respiratoire.																																				

Principaux effets indésirables

- Réactions d'hypersensibilité :
 - chez environ 3,6 % des patients caucasiens (chez les sujets africains, leur incidence semble très faible) ;
 - généralement avant S6 (médiane = 11 jours) ;
 - difficiles à identifier, pluri-symptomatiques : fièvre, avec ou sans éruption cutanée, malaise, troubles digestifs, respiratoires, musculaires, articulaires, lésions muqueuses, paresthésies, céphalées, œdème, hypotension artérielle ;
 - graves dans 38 % des cas (voire fatales) ;
 - résolutive à l'arrêt ;
 - peuvent être fatales en cas de réintroduction.
 => - consultation tous les 15 jours durant les 2 premiers mois de traitement ;
 - carte de mise en garde remise au patient ;
 - arrêt définitif si réaction allergique ou si une telle réaction ne peut être éliminée ;
 - et retour de tout le produit restant ;
 - si réintroduction : en consultation hospitalière.
- Troubles digestifs, fatigue, céphalées.
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.

Contre-indications

- Hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des composants du produit.
- Insuffisance hépatique sévère.

Eviter si

- Insuffisance hépatique modérée.
- Insuffisance rénale terminale.

Selon le terrain (avant traitement)

- Antécédent allergique => prudence.
- Insuffisance hépatique => voir posologies.
- Hépatomégalie, hépatite, tout facteur d'atteinte hépatique => prudence.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Si le patient pense qu'il développe une réaction allergique, il doit :
 - arrêter immédiatement le traitement,
 - contacter immédiatement son médecin,
 - ne pas reprendre d'abacavir,
 - rapporter tout le produit restant.
- En cas d'interruption, quelle qu'en soit la raison :
 - Vérifier qu'on ne peut éliminer une réaction allergique.
 - Toute réintroduction doit être faite en consultation hospitalière et sous surveillance stricte.
- Elévation rapide des transaminases => arrêter les nucléosides.
- Hépatomégalie progressive => arrêter les nucléosides.
- Acidose lactique ou métabolique => arrêter les nucléosides.

Mutations sur la reverse transcriptase et résistance à l'abacavir (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence des mutations suivantes :
 - Q151M
 - insertion au codon 69
- Pas de TAMs, mais au moins 2 mutations parmi : K65R, L74V/I, Y115F, M184V/I
- Si parmi : M41L, D67N, L74V/I, M184V/I, L210W, T215Y/F :
 - 4 sont présentes => résistance possible
 - ≥ 5 sont présentes => résistance certaine.
- Résistance possible en présence de la mutation K65R isolée.

- L'abacavir a des résistances croisées avec la 3TC (M184V), la ddl et la ddC (K65R et L74V).
- De plus, la résistance à l'abacavir est liée à la présence de mutations de résistance aux analogues de la thymidine, selon leur nombre.
- La mutation Q151M et l'insertion T69SSS/A/G, rares, provoquent une multi-résistance à tous les analogues nucléosidiques.

- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

abacavir :

interactions médicamenteuses

Interactions avec risque de diminution d'activité

délavirdine	Absence de recommandations.	D01
lopinavir/r	Absence de recommandations.	D02
méthadone*	Adapter la posologie de méthadone.	C01
phénobarbital*	Absence de recommandations.	D02
phénytoïne*	Absence de recommandations.	D02
primidone*	Absence de recommandations.	D02
rifampicine*	Absence de recommandations.	D02
ritonavir	Absence de recommandations.	D02

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

amprénavir**	Ne rien changer	D03
éthanol*	Absence de recommandations.	D04
rétinoïdes*	Absence de recommandations.	D05

* = interaction mentionnée dans le RCP de l'abacavir.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

Associations avec précautions d'emploi (C)

C01 Baisse de 35 % de la Cmax de l'abacavir sans modification de son aire sous la courbe, considérée comme cliniquement non significative ; élimination de la méthadone augmentée de 22 %, pouvant nécessiter une élévation de dose de méthadone.

Absence de recommandation (D)

- D01 L'aire sous la courbe de la délavirdine baisse, avec un possible retentissement.
- D02 Les inducteurs de la glucuronocouplage peuvent diminuer légèrement les concentrations plasmatiques d'abacavir ; signification clinique inconnue.
- D03 Elévation de 29 %, 27 % et 47 % de respectivement l'aire sous la courbe, la Cmin et la Cmax de l'amprénavir, sans modification des paramètres de l'abacavir.
- D04 Elévation de 41 % de l'aire sous la courbe de l'abacavir, considérée comme cliniquement non significative ; sans modification du métabolisme de l'éthanol.
- D05 Les rétinoïdes sont, comme l'abacavir, éliminés par l'alcool-déshydrogénase ; une interaction est possible mais non étudiée.

Nom commercial	Epivir® (Glaxo-SmithKline)
Classe	Analogue nucléosidique (Cytidine)
En France	AMM (première en 1996)
Présentations	- Comprimés pelliculés à 150 mg, 300 mg. - Solution buvable à 10 mg/mL.
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • En association avec d'autres antirétroviraux. • Infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte et de l'enfant, <p>Autres indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prophylaxie après exposition. - Hépatite B chronique active. - Grossesse.
Posologies (adulte)	<p>En association avec d'autres antirétroviraux, en 2 prises ou 1 prise par jour (AMM de décembre 2001), selon la clairance de la créatinine :</p> <p>> 50 mL/min => 300 mg/j 26 à 49 mL/min => 150 mg/j " 25 mL/min } => une fois 150 mg hémodialyse } puis 25 à 50 mg/24 h</p> <p>Attention : Le jour du passage de 2 prises/jour (150 mg x 2) à 1 prise par jour (300 mg x 1), si le moment choisi de la prise unique est le soir, il faudra prendre : 150 mg le matin et 300 mg le soir (puis 300 mg chaque soir des jours suivants).</p>
Interactions alimentaires et conséquences	Absorption de 80 à 85 %. Cmax diminuée de 47 % par les aliments, mais sans modification de l'aire sous la courbe. Peut donc être prise pendant ou en dehors des repas.
Métabolisme	1/2 vie intracellulaire = 12 heures. Élimination rénale sous forme inchangée.
LCR	12 % de la concentration plasmatique (après 2 à 4 h).
Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Généralement bien tolérée. - Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose. - Cas d'hépatite grave. - Réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de la lamivudine => éviter les interruptions chez les patients Ag HBs+ ; si interruption : surveillance régulière (voir plus bas). - Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association AZT + 3TC. - Cas de pancréatite. - Cas de neuropathie périphérique.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité connue au produit. - Association à l'emtricitabine (FTC).

Surveiller	<ul style="list-style-type: none"> - Amylase, lipase, transaminases. - Fonction hépatique et marqueurs de réplication du VHB à l'arrêt de la lamivudine chez un patient infecté par le VHB.
Formes combinées	Combivir®, Trizivir®, Kivexa® : voir pages suivantes.

Selon le terrain (avant traitement)

- Insuffisance rénale => réduire la posologie (voir posologies).

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Pancréatite aiguë => Arrêter.
- Élévation rapide des transaminases => Arrêter les nucléosides.
- Hépatomégalie progressive => Arrêter les nucléosides.
- Acidose lactique ou métabolique => Arrêter les nucléosides.

Mutations sur la reverse transcriptase et résistance à la 3TC (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence des mutations suivantes :
 - M184V/I
 - insertion au codon 69
- Résistance possible en présence des mutations suivantes :
 - K65R
 - Q151M.
- Ces mutations sont les mêmes que celles de la résistance à l'emtricitabine (FTC).
- La mutation Q151M et l'insertion T69SSS/A/G, rares, provoquent une multi-résistance à tous les analogues nucléosidiques.
- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

lamivudine :

interactions médicamenteuses

Interactions avec risque de diminution d'activité

amprénavir	Ne rien modifier	D01
emtricitabine	Ne pas associer	B01
ténofovir	Ne rien modifier	D02
zalcitabine*	Ne pas associer	B01

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

cimétidine	Surveillance clinique ; éviter fortes doses.	C01
cotrimoxazole*	Surveillance clinique ; éviter fortes doses.	C01
foscarnet*	Association non recommandée	B02
ganciclovir*	Association non recommandée	B02
ranitidine	Surveillance clinique ; éviter fortes doses.	C01
triméthoprim*	Surveillance clinique ; éviter fortes doses.	C01
valganciclovir	Association non recommandée	B02

* = interaction mentionnée dans le RCP de la lamivudine.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

Associations déconseillées (B)

- B01 Même mutation sélectionnée (M184V) et compétition pour la phosphorylation.
- B02 En l'absence de données complémentaires, ces associations ne sont pas recommandées.

Associations avec précautions d'emploi (C)

- C01 Le triméthoprim élève de 40 % l'aire sous la courbe de la 3TC.

Absence de recommandation (D)

- D01 Baisse de 9 % de l'aire sous la courbe de la 3TC, cliniquement non significative => Pas de modification des posologies.
- D02 Baisse de 24 % de la Cmax de la 3TC et retard de 0,9 heure de sa Tmax, sans modification de son aire sous la courbe.

VI - 6 lamivudine + zidovudine

Combivir®

Nom commercial	Combivir® (Glaxo-SmithKline)
Classe	association de deux analogues nucléosidiques (thymidine et cytidine)
En France	AMM (première en janvier 1998)
Présentations	Comprimé pelliculé à : 300 mg de zidovudine + 150 mg de lamivudine.
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none">• Dans le cadre d'associations antirétrovirales,• Patient infecté par le VIH.
Posologies (adulte)	- Un comprimé x 2 fois par jour, - au cours ou en dehors des repas. Si une interruption du traitement ou une diminution de la posologie de l'un des 2 principes actifs est nécessaire, chacun d'eux est disponible séparément : voir chapitres AZT et 3TC.
Interactions alimentaires et conséquences	AZT : absorption de 60 à 70 % ; 3TC : absorption de 80 à 85 %, Cmax diminuée de 47 % par les aliments, mais sans modification de l'aire sous la courbe => L'association fixe peut donc être prise pendant ou hors des repas.
Contre-indications	- Hypersensibilité connue à l'un des composants ; - Troubles hématologiques sévères (Hb < 7,5 g/dL, PNN < 750/mm ³).
Administrer séparément si	- Clairance de la créatinine " 50 mL/min ; - Mauvaise tolérance hématologique ou insuffisance hépatique sévère pouvant nécessiter un ajustement de la posologie d'AZT.

- Métabolisme, effets indésirables, surveillance, précautions, résistances et interactions médicamenteuses => Voir lamivudine et zidovudine.
- Grossesse => voir le chapitre prophylaxie de la TMF.

VI - 7 lamivudine + abacavir

Kivexa®

Nom commercial	Kivexa® (Glaxo-SmithKline)
Classe	Association de deux analogues nucléosidiques (cytidine et guanidine)
En France	AMM (première en mai 2005)
Présentation	Comprimé pelliculé à : 300 mg de lamivudine + 600 mg d'abacavir.
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • En association à d'autres antirétroviraux, • infection VIH de l'adulte et l'adolescent > 12 ans. • La démonstration du bénéfice de la prise unique quotidienne repose essentiellement sur les résultats d'une étude, chez des patients pour la plupart asymptomatiques et n'ayant jamais été traités par antirétroviraux. • Après avoir réalisé (chez le patient caucasien) le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 et seulement si celui-ci est négatif (à moins qu'aucune autre alternative thérapeutique ne soit disponible chez le patient). • En tenant compte des antécédents thérapeutiques et des tests de résistance.
Posologies (adulte)	<ul style="list-style-type: none"> • Un comprimé x 1 fois par jour, • au cours ou en dehors des repas. <p>Si une interruption du traitement ou une diminution de la posologie de l'un des 2 principes actifs est nécessaire, chacun d'eux est disponible séparément (voir chapitres lamivudine et abacavir).</p>
Interactions alimentaires et conséquences	<p>3TC : absorption de 80 à 85 % ; Cmax diminuée de 47 % par les aliments, mais sans modification de l'aire sous la courbe.</p> <p>Abc : absorption de 83 % ; Cmax diminuée de 35 % par les aliments, mais sans modification significative de l'aire sous la courbe.</p> <p>=> L'association fixe peut donc être prise pendant ou hors des repas.</p>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit, en particulier à l'abacavir (voir le chapitre abacavir, notamment les précautions indispensables liées à son utilisation). - Insuffisance hépatique sévère (abacavir).
Administrer séparément si	<ul style="list-style-type: none"> - Toute adaptation de posologie nécessaire (poids < 40 kg, clairance de la créatinine " 50 mL/min) ; - Insuffisance hépatique modérée (posologie d'abacavir inconnue).

Métabolisme, effets indésirables, surveillance, précautions, mutations de résistance et interactions médicamenteuses
=> Voir les chapitres lamivudine et abacavir.

VI - 8 lamivudine + zidovudine + abacavir

Trizivir®

Nom commercial	Trizivir® (Glaxo-SmithKline)
Classe	Association de trois analogues nucléosidiques (thymidine, cytidine, guanidine)
En France	AMM (première en décembre 2000)
Présentation	Comprimé pelliculé à : 300 mg de zidovudine + 150 mg de lamivudine + 300 mg d'abacavir.
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte (≥ 18 ans) infecté par le VIH. • Bénéfice démontré à un stade non avancé de la maladie, chez des patients n'ayant jamais ou peu reçu d'antirétroviraux. • Après avoir réalisé (chez le patient caucasien) le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 et seulement si celui-ci est négatif (sauf si aucune autre alternative thérapeutique n'est disponible). • Si traitement concomitant par rifampicine • Ou en traitement de « maintenance ». • Si l'ARN VIH plasmatique est > 10⁵ copies/mL, ce choix est déconseillé en première intention.
Posologies (adulte)	<ul style="list-style-type: none"> - Un comprimé x 2 fois par jour, - au cours ou en dehors des repas. <p>Si une interruption du traitement ou une diminution de posologie de l'un des 3 principes actifs est nécessaire, chacun est disponible séparément.</p>
Interactions alimentaires et conséquences	<p>AZT : absorption de 60 à 70 %.</p> <p>3TC : absorption de 80 à 85 % ; Cmax diminuée de 47 % par les aliments, mais sans modification de l'aire sous la courbe.</p> <p>Abc : absorption de 83 % ; Cmax diminuée de 35 % par les aliments, mais sans modification significative de l'aire sous la courbe.</p> <p>=> L'association fixe peut donc être prise pendant ou hors des repas.</p>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit, en particulier à l'abacavir (voir le chapitre abacavir, notamment les précautions indispensables liées à son utilisation). - Insuffisance hépatique sévère (abacavir). - Insuffisance rénale au stade terminal. - Troubles hématologiques sévères (zidovudine) : (Hb < 7,5 g/dL, PNN < 750/mm³).
Administrer séparément si	<ul style="list-style-type: none"> - Clairance de la créatinine " 50 mL/min ; - Mauvaise tolérance hématologique pouvant nécessiter un ajustement de la posologie d'AZT ; - Insuffisance hépatique modérée (posologie d'abacavir inconnue).

Métabolisme, effets indésirables, surveillance, précautions, mutations de résistance et interactions médicamenteuses
=> Voir les chapitres lamivudine, zidovudine et abacavir.

VI - 9 Ténofovir disoproxil (TDF)

Viread®

Nom commercial	Viread® (Gilead Sciences)
Classe	Prodrogue du ténofovir, analogue nucléotidique de l'adénosine monophosphate (PMPA), inhibiteur de transcriptase inverse.
En France	AMM (première en février 2002)
Présentations	<ul style="list-style-type: none">• Comprimé à 300 mg (correspond à 245 mg de ténofovir disoproxil, soit 136 mg de ténofovir)• Forme combinée : voir emtricitabine.
Indications actuelles	<p>1) Adulte (≥ 18 ans) infecté par le VIH-1 :</p> <ul style="list-style-type: none">• En association avec d'autres antirétroviraux.• En cas d'échec de traitements antirétroviraux antérieurs, s'appuyer sur les tests de résistance et/ou sur l'histoire thérapeutique du patient. <p>2) Adulte atteint d'hépatite B chronique :</p> <ul style="list-style-type: none">• Avec maladie hépatique compensée et :• réplication VHB active, élévation persistante des ALAT sériques, inflammation hépatique active et/ou fibrose histologiquement prouvées.
Posologies (adulte)	<p>Lors d'un repas, selon la clairance de la créatinine :</p> <ul style="list-style-type: none">≥ 50 mL/min => 1 cp x 1 fois/24 h30-49 mL/min => 1 cp x 1 fois/48 h10-29 mL/min => 1 cp x 1 fois/72 à 96 hsous dialyse => 1 cp après 12 h de dialyse <p>Exceptionnellement (si difficultés à avaler) le comprimé peut être délité dans au moins 100 mL d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin.</p>
Interactions alimentaires et conséquences	Biodisponibilité orale à jeun : environ 25 %. Les aliments augmentent l'ASC d'environ 40 % et la Cmax de 14 % => Doit être pris lors d'un repas .
Métabolisme	<ul style="list-style-type: none">- Le ténofovir est un monophosphate ne nécessitant pas une première phosphorylation, donc actif aussi dans les cellules ne se divisant pas (macrophages, lymphocytes en phase non proliférative).- 1/2 vie intracellulaire : 40 à 50 heures => permet une seule prise par jour.- En dehors des 2 phosphorylations intracellulaires avant son intégration dans l'ADN, le ténofovir n'est pas métabolisé (notamment par le foie).- Il est éliminé sous forme inchangée (70-80 %) par le rein (filtration et sécrétion tubulaire active).
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">- Hypersensibilité connue à l'un des composants.- Enfants, adolescents (manque de données).- Intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose/galactose.- Autres formes de ténofovir, adéfovir ;
Surveiller	<ul style="list-style-type: none">- Fonction rénale : à jeun : créatininémie et phosphatémie avant l'initiation, puis tous les mois ;- ionogramme sanguin, uricémie, calcémie.

LCR

Absence de données.

Principaux effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements, flatulences) légers à modérés.
- Hypophosphatémie légère à modérée (12 % à 24 semaines, 15 % à 58 semaines).
- Tubulopathie proximale (dont syndrome de Fanconi).
- Exacerbation d'une hépatite B sous traitement ou à l'arrêt de celui-ci => surveiller pendant 6 mois.
- Possible syndrome de restauration immunitaire.

Selon le terrain (avant traitement)

- Insuffisance rénale (calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement) => Voir posologies et le RCP.
- Personne âgée : absence de données => Précaution.
- Si l'utilisation concomitante des médicaments suivants ne peut être évitée, surveiller la fonction rénale chaque semaine :
 - néphrotoxiques : aminosides, amphotéricine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, IL2 ;
 - sécrétés par le même transporteur rénal (hOAT1) : cidofovir.
- Utilisation concomitante d'analogues nucléosidiques => prudence (surveiller la survenue d'une acidose lactique).
- Grossesse : pas de données dans l'espèce humaine, essais PTME en cours. N'utiliser que si le bénéfice potentiel justifie le risque fœtal potentiel.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Dans le RCP : si clairance de la créatinine < 50 mL/min ou :
 - phosphate sérique (à jeun) < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) => réévaluer dans la semaine : fonction rénale, glycémie, kaliémie, glycosurie ;
 - phosphate sérique (à jeun) < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L) => envisager l'interruption du ténofovir.
- En pratique :
 - dès que phosphate sérique (à jeun) < 0,6 mmol/L => rechercher d'autres signes de syndrome de Fanconi : acidose métabolique, hypocalcémie, glycosurie, protéinurie ;
 - l'aminocidurie est un examen onéreux, non remboursé par l'assurance maladie et qui n'apporte rien.

Mutations sur la reverse transcriptase et résistance au ténofovir (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence de :
 - la mutation K65R ou l'insertion au codon 69.
- Résistance possible en présence de la mutation K70E.
- Si parmi : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F :
 - 3 à 5 mutations => résistance possible,
 - ≥ 6 mutations => résistance certaine.
- Le ténofovir reste actif *in vitro* sur les virus comportant les mutations :
 - L74V (résistance à ddl, abc), T69D (résistance à ddl) : CI50 < 2 fois
 - le complexe Q151M (multirésistance aux nucléosides) : CI50 < 2 fois
 - M184V (résistance à 3TC, FTC, abc) : légère élévation de sensibilité.
- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

ténofovir :

interactions médicamenteuses

Interactions avec risque de diminution d'activité

atazanavir	Toujours associer du ritonavir.	C01
lamivudine	Ne rien modifier	D01

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

aminosides*	Surveiller la fonction rénale 1 fois/semaine	C02
amphotéricine B*	Surveiller la fonction rénale 1 fois/semaine	C02
cidofovir*	Surveiller la fonction rénale 1 fois/semaine	C03
didanosine*	Adapter la posologie de la ddl.	C04
foscarnet*	Surveiller la fonction rénale 1 fois/semaine	C02
ganciclovir*	Surveiller la fonction rénale 1 fois/semaine	C02
lopinavir	Ne rien modifier	D02
pentamidine IV*	Surveiller la fonction rénale 1 fois/semaine	C02
valganciclovir*	Surveiller la fonction rénale 1 fois/semaine	C02
vancomycine*	Surveiller la fonction rénale 1 fois/semaine	C02

* = interaction mentionnée dans le RCP du ténofovir.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

Associations avec précautions d'emploi (C)

- C01 Baisse de 25 % de l'aire sous la courbe et de 40 % de la C_{min} de l'atazanavir, par un mécanisme inconnu. En présence de ritonavir associé (recommandé avec l'atazanavir), la baisse de l'aire sous la courbe est la même, celle de la C_{min} n'est plus que de 26 %.
Les posologies initiales peuvent être :
[atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg + ténofovir 300 mg] x 1/j.
Et doser l'atazanavir pour une éventuelle adaptation des doses.
- C02 Eviter l'association aux autres médicaments néphrotoxiques. Si c'est impossible, surveiller la fonction rénale chaque semaine.
- C03 Avec les médicaments également sécrétés de façon active au niveau du rein par le transporteur anionique hOAT1, peut se produire une élévation de concentration du ténofovir ou de ces produits. Si ces associations ne peuvent être évitées, surveiller la fonction rénale chaque semaine.
- C04 Elévation de la C_{max} (64 %/48 %) et de l'aire sous la courbe (60 %/48 %) de la ddl (gélules en prise simultanée, gélules prises 2 h avant le ténofovir). Mécanisme, concentrations intracellulaires et retentissement inconnus. => Bien surveiller la tolérance de la ddl, ne pas diminuer sa posologie, l'arrêter en cas de pancréatite ou d'hyperlactatémie symptomatique.

Absence de recommandation (D)

- D01 Baisse de 24 % de la C_{max} de la 3TC et retard de 0,9 heure de sa T_{max}, sans modification de son aire sous la courbe.
- D02 Baisse de 15 % de la C_{max} et de l'aire sous la courbe du lopinavir et élévation de l'ordre de 30 % de celles du ténofovir, considérées comme non significatives.

VI - 10 emtricitabine (FTC)

Emtriva®

Nom commercial	Emtriva® (Gilead)								
Classe	Analogue nucléosidique (Cytidine)								
En France	AMM (première en octobre 2003)								
Présentations	<ul style="list-style-type: none">• Gélules à 200 mg• Solution buvable à 10 mg par mL (Attention : biodisponibilité différente : 1 gélule à 200 mg correspond à 240 mg en solution buvable).• Formes combinées : voir pages suivantes.								
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none">• En association avec d'autres antirétroviraux• Infection par le VIH1 de l'adulte et de l'enfant.								
Posologies (adulte)	<ul style="list-style-type: none">• En association avec d'autres antirétroviraux• En 1 prise par jour, pendant ou hors d'un repas• Selon la clairance de la créatinine (en mL/min) : <table><tr><td>≥ 50</td><td>=> 200 mg (1 gélule)/24 h</td></tr><tr><td>30 à 49</td><td>=> 200 mg (1 gélule)/48 h</td></tr><tr><td>15 à 29</td><td>=> 200 mg (1 gélule)/72 h</td></tr><tr><td>" 15 (dialyse)</td><td>=> 200 mg (1 gélule)/96 h</td></tr></table>• Après échec d'un traitement antérieur, il faudra s'appuyer sur les résultats des tests de résistance et sur les antécédents thérapeutiques.	≥ 50	=> 200 mg (1 gélule)/24 h	30 à 49	=> 200 mg (1 gélule)/48 h	15 à 29	=> 200 mg (1 gélule)/72 h	" 15 (dialyse)	=> 200 mg (1 gélule)/96 h
≥ 50	=> 200 mg (1 gélule)/24 h								
30 à 49	=> 200 mg (1 gélule)/48 h								
15 à 29	=> 200 mg (1 gélule)/72 h								
" 15 (dialyse)	=> 200 mg (1 gélule)/96 h								
Interactions alimentaires et conséquences	<ul style="list-style-type: none">• Absorption rapide. Biodisponibilité absolue : 93 % (gélule) et 75 % (solution buvable).• Absence d'effet de la nourriture => peut donc être prise pendant ou en dehors des repas.								
Métabolisme	1/2 vie intracellulaire = 39 heures. Les taux intracellulaires de triphosphates augmentent avec la dose mais atteignent un plateau à partir de 200 mg. Elimination urinaire (86 %) et fécale (14 %).								
LCR	Absence de données.								
Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">- Céphalées ; vertiges, asthénie, insomnie ;- Diarrhées, nausées ; vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales ;- Eruptions, prurit, urticaire, dyschromie cutanée ;- élévation dans le sang de : CPK, amylase, lipase ASAT/ALAT, glucose, triglycérides, bilirubine ;- Neutropénie, anémie ;- Une acidose lactique (avec hépatomégalie et stéatose) et une lipodystrophie ont été décrites sous traitement par analogues nucléosidiques.- Réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de l'emtricitabine => surveillance étroite.								
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">- Hypersensibilité connue au produit.- Utilisation en monothérapie.								
Non recommandés	<ul style="list-style-type: none">- Grossesse, allaitement.- Co-administration avec 3TC ou ddC.								

Surveiller	<ul style="list-style-type: none">- Amylase, lipase, transaminases, glycémie, triglycérides, fonction rénale ;- A l'arrêt de l'emtricitabine chez un patient infecté par le VHB : fonction hépatique et marqueurs de réplication du VHB.- Survenue de : lipodystrophie, acidose lactique.
Remarques	<ul style="list-style-type: none">- L'emtricitabine est également active sur le VIH2 et sur le VHB (en cours d'évaluation).

Selon le terrain (avant traitement)

- Insuffisance rénale => réduire la posologie (voir posologies).

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- élévation rapide des transaminases => arrêter les nucléosides.
- Hépatomégalie progressive => arrêter les nucléosides.
- Acidose lactique ou métabolique => arrêter les nucléosides.

Mutations sur la reverse transcriptase et résistance à la FTC (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence des mutations suivantes :
 - M184V/I
 - insertion au codon 69
- Résistance possible en présence des mutations suivantes :
 - K65R
 - Q151M.
- Ces mutations sont les mêmes que celles de la résistance à la lamivudine (3TC).
- La mutation Q151M et l'insertion T69SSS/A/G, rares, provoquent une multi-résistance à tous les analogues nucléosidiques.
- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

interactions médicamenteuses

Interactions avec risque de diminution d'activité

lamivudine*	Ne pas associer	B01
-------------	-----------------	-----

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

cimétidine*	Surveillance clinique ; éviter fortes doses.	C01
cotrimoxazole*	Surveillance clinique ; éviter fortes doses.	C01
ranitidine*	Surveillance clinique ; éviter fortes doses.	C01
triméthoprime*	Surveillance clinique ; éviter fortes doses.	C01

* = interaction mentionnée dans le RCP de l'emtricitabine.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

Associations déconseillées (B)

B01	Probable compétition pour la phosphorylation, pas de données.
-----	---------------------------------------------------------------

Associations avec précautions d'emploi (C)

C01	Possible compétition avec l'emtricitabine des médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active. Les concentrations sanguines de ces médicaments et de l'emtricitabine peuvent augmenter mais la signification clinique est inconnue.
-----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

VI - 11 emtricitabine + ténofovir

Truvada®

Nom commercial	Truvada® (Gilead)
Classe	Analogue nucléosidique de la cytidine (FTC) + analogue nucléotidique de l'adénosine mono-P (TDF). AMM (première en 2005).
En France	
Présentation	Comprimé pelliculé à : 200 mg d'emtricitabine + 245 mg de ténofovir dipivoxil (correspondant à 300 mg de fumarate de ténofovir dipivoxil).
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • En association à d'autres antirétroviraux • Adultes infectés par le VIH-1 • Le bénéfice n'a été démontré que chez des patients jamais traités par antirétroviraux.
Posologies (adulte)	<ul style="list-style-type: none"> • Avec de la nourriture (un repas léger suffit) : • 1 comprimé par jour ; • Peut être délité dans 100 mL d'eau, de jus d'orange ou de raisin ; • Selon la clairance de la créatinine : <ul style="list-style-type: none"> • 30 à 49 mL/min => 1 cp toutes les 48 h ; • < 30 mL/min ou hémodialyse => ne pas utiliser cette forme combinée ; • Enfant et adolescent : absence de données => n'est pas indiqué ; • > 65 ans : pas de données ; sauf insuffisance rénale, ne devrait nécessiter aucune adaptation ; • Insuffisance hépatique : aucune adaptation de posologie (faible métabolisme hépatique) ; • Grossesse : données insuffisantes => n'utiliser que si aucune alternative n'est disponible.
Interactions alimentaires et conséquences	Absorption améliorée par la nourriture (un repas léger est suffisant) => à prendre au cours d'un repas.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité connue à l'un des composants ; - Co-administration avec un autre médicament contenant de l'emtricitabine, du ténofovir, ou un autre analogue de la cytidine (3TC, ddC).
Non recommandés	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation en association avec seulement un troisième analogue nucléosidique (ddl, abc...); - Utilisation concomitante d'un médicament néphrotoxique ; - Allaitement.

Métabolisme, effets indésirables, interactions, résistance : Voir chacun des composants.

Remarque : FTC et TDF sont actifs contre le VHB et le second a une AMM dans cette indication (voir le paragraphe ténofovir) => Attention en cas d'arrêt du Truvada® chez des patients porteurs du VHB.

VI - 12 emtricitabine + ténofovir + efavirenz

Atripla®

Nom commercial	Atripla® (Gilead/Bristol-Myers-Squibb)
En France	Première AMM en 2008.
Classe	Association fixe de : emtricitabine, FTC (analogue de la cytidine) + ténofovir dipivoxil, TDF (analogue nucléotidique de l'adénosine monophosphate) + efavirenz, EFV (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse).
Présentation	Comprimé pelliculé à : 200 mg de FTC + 600 mg d'EFV. + 300 mg de fumarate de TDF (= 245 mg de TDF)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> • Infection à VIH-1 de l'adulte ; • dont l'ARN-VIH-1 plasmatique est < 50 copies/mL sous association antirétrovirale depuis > 3 mois ; • sans antécédent d'échec virologique avec un traitement antirétroviral antérieur ; • et sans archivage, avant initiation du 1^{er} traitement, de mutations de résistance significative à l'un des trois composants.
Posologies (adulte)	<ul style="list-style-type: none"> • 1 cp par jour, avalé en entier, avec de l'eau. • au coucher (voir le paragraphe efavirenz). • en cas d'insuffisance rénale : voir le RCP. • en cas d'insuffisance hépatique : voir le RCP.
Interactions alimentaires et conséquences	<ul style="list-style-type: none"> • NB : contrairement au Truvada®, Atripla® doit être pris à jeun, car la nourriture peut augmenter l'exposition à l'EFV (risque d'effets indésirables) ; mais l'exposition au TDF est ainsi réduite d'environ 35 % ; lorsque la réplication est contrôlée, les conséquences de cette baisse devraient être limitées ; données complémentaires attendues.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité connue à l'un des composants ; - Co-administration avec un autre médicament contenant de l'emtricitabine, du ténofovir, de l'efavirenz ou de la lamivudine. - Insuffisance hépatique sévère (efavirenz). - Grossesse (effet tératogène de l'efavirenz). - Utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques et de médicaments contre-indiqués avec l'efavirenz (voir le chapitre Interactions).

Non recommandé - Allaitement.

Remarques :

- Métabolisme, effets indésirables, interactions, résistance : voir chacun des composants.
- FTC et TDF sont actifs contre le VHB et le second a une AMM dans cette indication (voir le paragraphe ténofovir) => Attention en cas d'arrêt d'Atripla® chez des patients porteurs du VHB.
- L'indication aux USA chez les patients jamais traités ne tient pas compte du niveau de l'ARN VIH plasmatique.

VI - 13 efavirenz

Sustiva®, Stocrin®

Nom commercial	Sustiva® (Bristol-Myers-Squibb) (Stocrin® de MSD dans d'autres pays)
Classe En France	Inhibiteur non nucléosidique de RT (VIH1) AMM (première en mai 1999)
Présentation	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimés enrobés à 600 mg. • Gélules à 50, 100 et 200 mg. • Solution buvable à 30 mg/mL, flacon de 180 mL (biodisponibilité moindre que celle des gélules). • Forme combinée avec emtricitabine + ténofovir : voir emtricitabine.
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • En association à d'autres antirétroviraux • Infection par le VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 3 ans.
Posologies (adulte)	<ul style="list-style-type: none"> - En une seule prise par jour, au coucher, avec ou sans aliments : <ul style="list-style-type: none"> • comprimés : 600 mg (= 1 comprimé) • gélules : 600 mg (= 3 gélules à 200 mg) • solution orale : 720 mg (= 24 mL) - Toujours en association à d'autres antirétroviraux (nucléosides ou inhibiteurs de protéase) ; - Ne pas ajouter à un traitement en échec, mais associer à 1 ou plusieurs nouveaux produits ; - Ne jamais diminuer la dose ni augmenter la posologie progressivement.
Interactions alimentaires et conséquences	Absorption un peu augmentée par un repas normal, davantage par un repas riche en lipides. Peut donc être pris avec ou sans aliments.
Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)	<ul style="list-style-type: none"> - Max (1 h après 600 mg) = 4 100 ± 1 200 ng/mL - Min (24 h après 600 mg) = 1 700 ± 1 000 ng/mL - CI95 (de souches sauvages) = 0,5 à 7,8 ng/mL. - Cmin cible sur le virus sauvage : 1 000-4 000 ng/mL (rapport Yeni de juillet 2006).
LCR	0,26-1,2 % de la concentration plasmatique.
Métabolisme	<p>1/2 vie plasmatique = 40-55 heures. Métabolisé par le cytochrome P450 (dont il est aussi à la fois inducteur et inhibiteur). Élimination : 14-34 % urinaire (métabolites glucuro-conjugués, inchangée < 1 %), 16-61 % fécale.</p>
Contre- indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité au produit. - Insuffisance hépatique sévère. - Médicaments associés : terféndine (Teldane®), astémizole (Hismanal®), cisapride (Prepulsid®), midazolam (Hypnovel®), triazolam (Halcion®). - Grossesse (évaluer le bénéfice/risque tératogène).

Principaux effets indésirables

- SNC : peuvent survenir dès la première prise, disparaissent souvent en 2 à 4 semaines :
 - sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, perturbation des rêves (22,8 %) ;
 - réactions psychotiques (1-2 %), surtout si antécédent psychiatrique ou de toxicomanie ;
 - dépression aiguë sévère (idées suicidaires, tentative de suicide) : rare, surtout si antécédents dépressifs.
- Eruptions cutanées : dans les 2 premières semaines, cèdent généralement après 1 mois de traitement mais peuvent être sévères.
- Cytolyse hépatique.

Surveiller

- La survenue d'effets indésirables cutanés.
- Transaminases hépatiques : tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois.
- Glycémie, triglycérides, cholestérol.

Selon le terrain (avant traitement)

- Antécédent d'intolérance cutanée sous névirapine ou délavirdine : risque accru de rash => prudence.
- Trouble psychiatrique (dépression), toxicomanie => prudence.
- Insuffisance hépatique légère à modérée : risque d'accumulation => suivi pharmacologique (dosage) pour adapter la posologie.
- Antécédent d'hépatite B ou C => prudence.
- Traitements concomitants hépatotoxiques => prudence.
- Insuffisance rénale sévère => prudence.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Signes neurologiques => éviter de conduire ou d'utiliser une machine.
- Eruptions cutanées bénignes à modérées : cèdent généralement à la poursuite du traitement ; antihistaminiques en cours d'évaluation.
- Eruption cutanée sévère, avec phlyctènes, desquamation, ulcérations, lésions muqueuses, fièvre => arrêter.
- Insuffisance hépatique légère à modérée => suivi pharmacologique.

Mutations sur la reverse transcriptase et résistance à l'efavirenz (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence de l'une des mutations suivantes :
 - L100I • K101E • K103H/N/S/T • V106M • Y181C/I
 - Y188C/L • G190A/C/E/Q/S/T/V • P225H • M230L
- En présence de plus d'une mutation de résistance à l'efavirenz, il y a presque toujours résistance croisée avec la névirapine.
- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

efavirenz :

Interactions avec risque de diminution d'activité

(fos-)amprénavir	Ajouter du ritonavir (ou du nelfinavir)	C01
atazanavir**	Augmenter la posologie d'atazanavir	C02
carbamazépine	Surveiller l'activité antirétrovirale +++	C03
ciclosporine	Absence de recommandations	D01
clindamycine	Augmenter sa posologie	C04
dapsone	Augmenter sa posologie	C04
dexaméthasone	Surveiller l'activité antirétrovirale +++	C03
indinavir*	Ajouter du ritonavir	C05
lansoprazole	Surveiller l'activité antirétrovirale +++	C03
lopinavir* + ritonavir	Augmenter la posologie de Kalétra®	C06
méthadone*	Adapter sa posologie	C07
névirapine**	Adapter la posologie d'efavirenz	C08
phénobarbital*	Surveiller l'activité antirétrovirale +++	C03
phénytoïne*	Surveiller l'activité antirétrovirale +++	C03
prednisone	Surveiller l'activité antirétrovirale +++	C03
rifabutine*	Augmenter la posologie de rifabutine	C09
rifampicine*	Augmenter la posologie d'efavirenz	C10
saquinavir*	Ajouter du ritonavir	C11
voriconazole	Surveiller l'activité du voriconazole	C12

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

alprazolam	Surveiller sa tolérance ++	C13
amiodarone	Surveiller sa tolérance ++	C13
amphétamines	Informé sur la toxicité +++	C14
atorvastatine	Choisir une statine sans interaction	C15
buprénorphine	Surveiller sa tolérance ++	C13
cérvastatine	Choisir une statine sans interaction	C15
cimétidine	Surveiller la tolérance de l'efavirenz	C16
cisapride*	Association contre-indiquée.	A02
clarithromycine*	Ne rien modifier mais éviter	D02
clindamycine	Diminuer sa posologie	C04
cocaïne	Informé sur la toxicité +++	C14
codéine	Surveiller sa tolérance ++	C13
dapsone	Diminuer sa posologie	C04
délavirdine	Association non recommandée	B02
dihydroergotamine	Association contre-indiquée	A02
diltiazem	Surveiller sa tolérance ++	C13
ergotamine	Association contre-indiquée	A02
érythromycine	Surveiller la tolérance de l'efavirenz	C16
éthinyloestradiol*	Utiliser une contraception mécanique	C17
héroïne	Informé sur la toxicité +++	C14
hydroquinidine	Surveiller sa tolérance ++	C13
inhibiteurs calciques dp(§)	Surveiller leur tolérance ++	C13

(§) inhibiteurs calciques dihydropyridines : amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine.

interactions médicamenteuses

itraconazole	Surveiller la tolérance de l'efavirenz	C16
josamycine	Surveiller la tolérance de l'efavirenz	C16
kétoconazole	Surveiller la tolérance de l'efavirenz	C16
lidocaïne	Surveiller sa tolérance ++	C13
lovastatine	Choisir une statine sans interaction	C15
miconazole IV	Surveiller la tolérance de l'efavirenz	C16
midazolam*	Surveiller sa tolérance ++	C13
morphine	Surveiller sa tolérance ++	C13
nelfinavir*	Ne rien modifier	D03
progestérone	Surveiller sa tolérance ++	C13
quinidine	Surveiller sa tolérance ++	C13
ritonavir*	Surveiller leur tolérance ++	C19
roxythromycine	Surveiller la tolérance de l'efavirenz	C16
sildénafil	Diminuer sa posologie	C20
simvastatine	Choisir une statine sans interaction	C15
tamoxifène	Surveiller sa tolérance ++	C13
testostérone	Surveiller sa tolérance ++	C13
triazolam*	Association contre-indiquée	A02
vardénafil	Diminuer sa posologie	C20
voriconazole	Surveiller la tolérance	C12

Associations contre-indiquées (A)

A02 Risque d'élévation des concentrations de ces substrats du CYP3A, donc risque accru d'effets indésirables (troubles du rythme avec le cisapride, sédation prolongée, dépression respiratoire avec midazolam et triazolam, ergotisme avec les dérivés de l'ergot de seigle).

Associations déconseillées (B)

B02 Résistance croisée et effets indésirables communs.

Associations avec précautions d'emploi (C)

- C01 L'aire sous la courbe de l'efavirenz s'élève de 15 %, celle de l'amprénavir baisse de 36 % => pour compenser cette baisse :
- soit associer du ritonavir : posologies recommandées : ritonavir (100 mg x 2/j) + fos-amprénavir (700 mg x 2/j) + efavirenz (600 mg x 1/j) ; et doser l'amprénavir pour adapter sa posologie ;
 - soit associer du nelfinavir, qui élève la concentration d'amprénavir : association non évaluée : fos-amprénavir (1 400 mg x 2/j) + efavirenz (600 mg x 1/j) + nelfinavir (1 250 mg x 2/j) ; et faire des dosages plasmatiques avant une éventuelle adaptation.
- C02 Baisse de 74 % de l'aire sous la courbe de l'atazanavir, sans modification de celle de l'efavirenz => Posologie initiale : [atazanavir 400 mg + ritonavir 100 mg + efavirenz 600 mg] x 1/j. Et doser l'atazanavir pour une éventuelle adaptation des doses.
- C03 Les concentrations de ces inducteurs du CYP3A et celle de l'efavirenz risquent de diminuer => N'associer que si nécessaire ; doser la concentration plasmatique d'anticonvulsivant ; surveiller l'activité antirétrovirale.
- C04 Les concentrations de clindamycine et dapsone (substrats du CYP3A) peuvent baisser ou augmenter, ce qui peut nécessiter d'augmenter ou de diminuer leurs posologies.

Associations avec précautions d'emploi (suite) (C)

- C05 L'aire sous la courbe de l'indinavir baisse de 31 % (avec seulement 200 mg/j d'efavirenz), celle de l'efavirenz ne change pas => - soit augmenter la posologie d'indinavir à 1 000 mg x 3/jour ; - soit associer du ritonavir : par rapport à l'association [ritonavir + indinavir], l'ajout d'efavirenz fait baisser l'aire sous la courbe de l'indinavir de 30 % et sa Cmin de 48 % => Posologie initiale possible : indinavir (800 mg x 2/j) + ritonavir (100 mg x 2/j) + efavirenz (600 mg x 1/j).
Et doser l'indinavir avant une éventuelle adaptation.
- C06 Les concentrations d'efavirenz baissent d'environ 15 %, l'aire sous la courbe et la Cmin du lopinavir baissent significativement => Ne pas modifier la posologie d'efavirenz mais passer à 4 gélules x 2/jour de Kaletra® (au lieu de 3 gélules x 2/jour).
- C07 Baisse de la concentration plasmatique de méthadone (substrat des CYP3A et surtout 2B6) => Adapter sa posologie selon sa concentration et la clinique.
- C08 Baisse de 22 % de l'aire sous la courbe et de 36 % de la Cmin de l'efavirenz, sans modification de celles de la névirapine => Augmenter la dose d'efavirenz jusqu'à 800 mg/j peut être justifié.
- C09 L'aire sous la courbe de la rifabutine baisse de 38 %, sans effet significatif sur celle de l'efavirenz => Augmenter la dose de rifabutine : de 50 % si elle est prise quotidiennement, de 100 % (doublée) si elle est prise 2 ou 3 fois par semaine.
- C10 La rifampicine, inducteur du CYP3A, fait baisser de 26 % l'aire sous la courbe de l'efavirenz => Prescrire 800 mg/j d'efavirenz.
- C11 L'aire sous la courbe de l'efavirenz baisse de 12 %, celle du saquinavir de 62 % => Association déconseillée sans ajout de ritonavir. La triple association permet d'obtenir des concentrations efficaces de saquinavir => Pour toute forme de saquinavir, posologies initiales possibles : efavirenz (600 mg x 1/j) + ritonavir (100 à 200 mg x 2/j) + saquinavir (600 à 1 000 mg x 2/j) ; et doser le saquinavir avant une éventuelle adaptation.
- C12 Le voriconazole est métabolisé par les CYP2C19, 2C9 et 3A4, dont il est aussi inhibiteur. Risque d'élévation des concentrations d'efavirenz => Le doser et surveiller sa tolérance. L'efavirenz peut modifier les concentrations de voriconazole => Surveiller son efficacité et sa tolérance.
- C13 Risque d'élévation des concentrations de ces substrats du CYP3A, donc risque accru d'effets indésirables (sédation prolongée et dépression respiratoire avec l'alprazolam, les opiacés, hypercoagulation avec la warfarine, etc. Une baisse d'efficacité est également possible et non prévisible, de par l'effet inducteur de l'efavirenz. L'association avec le midazolam, contre-indiquée dans le RCP est possible avec précautions, si besoin.
- C14 La concentration plasmatique de ces substrats du CYP3A peut augmenter, avec un risque accru de surdosage.
- C15 Risque accru de rhabdomyolyse en cas d'élévation des concentrations de statines => Avec tous les antirétroviraux, éviter les statines métabolisées par le CYP3A (atorvastatine, cérivastatine, lovastatine, simvastatine) et choisir plutôt la pravastatine (non métabolisée par le CYP3A) ou la fluvastatine (métabolisée par le CYP2C9). Rappel : ne pas associer fibrates et statines.

- C16 Avec les inhibiteurs du CYP3A (macrolides, azolés, cimétidine, jus de pamplemousse double concentré), il y a un risque d'élévation des concentrations d'efavirenz. Absence d'interaction avec le fluconazole, pas de données avec les autres produits.
- C17 La concentration d'éthinylestradiol augmente de 37 %. D'une façon générale, il est recommandé d'utiliser une contraception mécanique efficace (préservatif).
- C19 L'aire sous la courbe du ritonavir s'élève de 18 %, celle de l'efavirenz de 21 % => Pas de modification des posologies, mais surveiller la tolérance et les enzymes hépatiques.
- C20 Les antirétroviraux inhibiteurs du CYP3A élèvent les concentrations de ces substrats => Posologies initiales : sildénafil : 25 mg, vardénafil : 5 mg ; tadalafil déconseillé (1/2 vie de 17 heures).

Absence de recommandation (D)

- D01 Risque de baisse des concentrations de ces substrats du CYP3A ; données insuffisantes pour permettre des recommandations.
- D02 L'aire sous la courbe de la clarithromycine baisse de 39 % mais celle de son métabolite hydroxylé actif augmente de 34 % => Doses inchangées mais chercher à substituer la clarithromycine.
- D03 L'aire sous la courbe du nelfinavir s'élève de 20 %, celle de l'efavirenz ne change pas => Pas de modification des posologies.

VI - 14 névirapine

Viramune®

Nom commercial	Viramune® (Boehringer-Ingelheim)
Classe	Inhibiteur non nucléosidique de RT (VIH1)
En France	AMM (première en février 1998)
Présentations	- Comprimés à 200 mg - Suspension orale à 50 mg/5 mL
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • Associée à d'autres antirétroviraux (expérience surtout avec des analogues nucléosidiques) • Patients de tous âges infectés par le VIH1. • Autre indication : prévention de la transmission materno-fœtale (voir ce chapitre).
Posologies (adulte)	<p>En association avec d'autres antirétroviraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pendant les 14 premiers jours : 1 cp par jour. - Puis : 1 cp x 2 fois par jour (1/12 h), sauf si un rash est survenu durant la première période. - Si arrêt > 7 j : réintroduire selon même schéma. - Si oubli : prendre la dose suivante le plus vite possible, mais ne pas doubler la prise suivante. - La longue 1/2 vie autorise 1 seule prise (de 2 cp) quotidienne (hors AMM).
Interactions alimentaires et conséquences	Bonne absorption digestive (> 90 %), non modifiée par les aliments, les antiacides, la ddl. Peut donc être prise pendant ou en dehors des repas.
Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)	<ul style="list-style-type: none"> - Max (1 h après 400 mg) = 6 500 ± 1 800 ng/mL. - Min (12 h après 200 mg) = 4 500 ± 1 900 ng/mL. - CI50 (de souches sauvages) = 22 ng/mL. - Cmin cible sur le virus sauvage : 4 000 -8 000 ng/mL (rapport Yeni de juillet 2006).
LCR	45 % de la concentration plasmatique.
Métabolisme	1/2 vie plasmatique = 25-30 heures. Métabolisée par le cytochrome P450 (dont elle est inducteur). Elimination : 80 % urinaire (métabolites glyconon-conjugués, forme inchangée < 5 %), 10 % fécale.
Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Rashes cutanés, essentiellement dans les 6 premières semaines et pouvant être sévères (y compris syndrome de Stevens-Johnson fatal). - Anomalies des tests hépatiques, hépatite (y compris hépatite fulminante fatale). - Fièvre, nausées, vomissements, céphalées.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité connue au produit. • Insuffisance hépatique sévère. • ASAT/ALAT > 5 fois la normale. • Antécédent d'ASAT/ALAT > 5 fois la normale sous névirapine. • Non recommandée (Rapport Yéni 2008) si les CD4 > 400/mm³ (homme) ou > 250/mm³ (femme) (risque de toxicité majoré).

Surveiller

- La survenue de rashes cutanés.
- Les tests hépatiques :
 - notamment pendant les 6 premiers mois ;
 - tous les 15 jours durant les 2 premiers mois ;
 - tous les 15 jours en cas de survenue de signes d'hypersensibilité ou d'atteinte hépatique.
- Glycémie, triglycérides, cholestérol.

Selon le terrain (avant traitement)

- Association à certains médicaments : la névirapine étant un inducteur du cytochrome CYP3A, certaines associations nécessitent des précautions d'emploi (voir interactions).
- Insuffisance hépatique modérée ou sévère : risque d'accumulation => suivi pharmacologique (dosage) pour adapter la posologie.
- Insuffisance rénale : absence de données => prudence.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Troubles cutanés durant les 14 premiers jours de traitement => Ne pas augmenter la dose comme il est habituellement prévu, tant que ces manifestations persistent et surveiller étroitement.
- Eruption érythémateuse ou maculopapuleuse étendue ou desquamation avec suintement ; angioedème ; dermatite exfoliative ; nécrolyse => Arrêter définitivement.
- Tout rash avec : fièvre > 39°, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, arthralgies, myalgies, malaise général, lymphadénopathie => Arrêter définitivement.
- Rash avec signes biologiques d'hépatite, granulocytopenie, éosinophilie, insuffisance rénale => Arrêter définitivement.
- Elévation des transaminases :
 - > 5 N => arrêt immédiat de la névirapine ;
 - > 2 N isolée => suivi rapproché pour détecter une aggravation ;
 - > 2 N + asthénie, anorexie, nausées, vomissements, ictère ou + signes d'hypersensibilité (voir chapitre V : gestion des effets indésirables) => Arrêt immédiat et définitif de la névirapine.

Mutations sur la reverse transcriptase et résistance à la névirapine (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence des mutations suivantes :
 - L100I • K101E • K103H/N/S/T • V106A/M • Y181C/I
 - Y188C/H/L • G190A/C/E/Q/S/T/V. • M230L
- En présence de la mutation A98S :
 - Résistance certaine pour le sous-type C du VIH-1
 - Résistance possible pour les autres sous-types.
- En présence de plus d'une mutation de résistance à la névirapine, il y a presque toujours résistance croisée avec l'efavirenz.
- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

névirapine :

Interactions avec risque de diminution d'activité

alprazolam	Absence de recommandations	D01
amiodarone	Absence de recommandations	D01
amphétamines	Informeur sur la toxicité +++	C01
(fos-)amprénavir	Adapter la posologie d'amprénavir	C02
atazanavir	Adapter la posologie d'atazanavir	C03
buprénorphine	Absence de recommandations	D01
carbamazépine	Surveiller l'activité antirétrovirale +++	C04
ciclosporine	Absence de recommandations	D01
cisapride	Absence de recommandations	D01
clarithromycine*	Surveiller l'activité anti-MAC	C05
clindamycine	Absence de recommandation	D01
cocaïne	Informeur sur la toxicité +++	C01
codéine	Absence de recommandations	D01
dapsone	Absence de recommandation	D01
dexaméthasone	Surveiller l'activité antirétrovirale +++	C04
dihydroergotamine	Absence de recommandations	D01
diltiazem	Absence de recommandations	D01
ecstasy (MDMA)	Informeur sur la toxicité +++	C01
efavirenz*	Adapter la posologie d'efavirenz	C06
ergotamine	Absence de recommandations	D01
éthinyloestradiol*	Association non recommandée	B02
héroïne	Informeur sur la toxicité +++	C01
hydroquinidine	Absence de recommandations	D01
indinavir*	Adapter la posologie d'indinavir	C07
inhibiteurs calciques dp(\$)	Absence de recommandations	D01
kétoconazole*	Association contre-indiquée	A01
lansoprazole	Surveiller l'activité antirétrovirale +++	C04
lidocaïne	Absence de recommandations	D01
lopinavir* + ritonavir	Adapter la posologie de lopinavir	C08
méthadone	Adapter sa posologie	C09
midazolam IV	Absence de recommandations	D01
morphine	Absence de recommandations	D01
nelfinavir*	Ne rien modifier	D02
phénobarbital	Surveiller l'activité antirétrovirale +++	C04
phénytoïne	Surveiller l'activité antirétrovirale +++	C04
prednisone	Surveiller l'activité antirétrovirale +++	C04
progestérone	Absence de recommandations	D01
quinidine	Absence de recommandations	D01
rifabutine*	Association possible	D03
rifampicine*	Association contre-indiquée	A02
ritonavir*	Ne rien modifier	D02
saquinavir*	Adapter la posologie du saquinavir	C10
sildénafil	Absence de recommandations	D01

(§) inhibiteurs calciques dihydropyridines : amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine.

* = interaction mentionnée dans le RCP de la névirapine.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

interactions médicamenteuses

tamoxifène	Absence de recommandations	D01
testostérone	Absence de recommandations	D01
triazolam	Absence de recommandations	D01
vardénafil	Absence de recommandations	D01
voriconazole	Surveiller l'activité du voriconazole	C11
zidovudine*	Ne rien modifier	D02

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

atorvastatine	Choisir une statine sans interaction	C12
cérovastatine	Choisir une statine sans interaction	C12
cimétidine*	Surveiller la tolérance	C13
clarithromycine*	Surveiller la fonction hépatique	C05
délavirdine	Association non recommandée	B03
érythromycine	Absence de recommandation	D04
fluconazole	Surveiller la tolérance de la névirapine ++	C14
itraconazole*	Association déconseillée	B04
josamycine	Absence de recommandation	D04
kétoconazole*	Association contre-indiquée	A01
lovastatine	Choisir une statine sans interaction	C12
miconazole IV	Surveiller la tolérance de la névirapine ++	C15
midécamycine	Absence de recommandation	D04
roxithromycine	Absence de recommandation	D04
simvastatine	Choisir une statine sans interaction	C12
télithromycine	Absence de recommandation	D04
voriconazole	Surveiller la tolérance	C11

Associations contre-indiquées (A)

- A01 élévation de 15 à 28 % de l'aire sous la courbe de la névirapine (inducteur du CYP3A) et baisse de 63 % de celle du kétoconazole (inhibiteur du CYP3A).
- A02 Baisse de 58 % de l'aire sous la courbe et de 68 % de la Cmin de la névirapine.

Associations déconseillées (B)

- B02 Baisse de 29 % de la concentration d'éthinyloestradiol (substrat du CYP3A et d'autres enzymes). NB : d'une façon générale, utiliser une contraception mécanique efficace (préservatif).
- B03 Résistance croisée et effets indésirables communs.
- B04 Risque d'élévation de la concentration de la névirapine par les azolés, inhibiteurs du CYP3A. Pas de données avec l'itraconazole.

C - Associations avec précautions d'emploi

- C01 Risque de baisse des concentrations plasmatiques de ces substrats du CYP3A, incitant l'utilisateur à augmenter les doses.
- C02 Risque de baisse des concentrations d'amprénavir par effet inducteur de la névirapine, absence de données => Absence de recommandations pour la posologie initiale d'amprénavir (± ritonavir) ; doser l'amprénavir avant une éventuelle adaptation.

- C03 Risque de baisse des concentrations d'atazanavir par effet inducteur de la névirapine, absence de données => Absence de recommandations pour la posologie initiale d'atazanavir (+ ritonavir) ; doser l'atazanavir avant une éventuelle adaptation.
- C04 Avec ces inducteurs du CYP3A, la concentration plasmatique de névirapine risque de diminuer => N'associer que si nécessaire et surveillance accrue.
- C05 Baisse de 30 % de l'aire sous la courbe de la clarithromycine mais élévation de 58 % de celle de son métabolite hydroxylé actif ; élévation de 28 % de la Cmin et de 26 % de l'aire sous la courbe de la névirapine, non significatives => Posologies inchangées mais surveiller l'activité anti-MAC et la fonction hépatique.
- C06 Baisse de 22 % de l'aire sous la courbe et de 36 % de la Cmin de l'efavirenz, sans modification de celles de la névirapine => Une augmentation de la posologie d'efavirenz jusqu'à 800 mg/jour peut être justifiée.
- C07 Baisse de 28 % de l'aire sous la courbe de l'indinavir, sans modification de celle de la névirapine =>
- soit augmenter la posologie d'indinavir à 1000 mg x 3 /jour ;
- soit lui associer du ritonavir : posologie initiale possible : [indinavir 800 mg + ritonavir 100 mg + névirapine 200 mg] x 2 /j.
Et doser l'indinavir avant une éventuelle adaptation.
- C08 Risque de baisse des concentrations de lopinavir par effet inducteur de la névirapine => Ne pas modifier la posologie de névirapine, mais envisager Kaletra® à 4 gélules x 2 /jour ; et doser le lopinavir avant une éventuelle adaptation.
- C09 Baisse de la concentration plasmatique de méthadone (substrat des CYP3A et surtout 2B6) => Adapter sa posologie selon sa concentration et la clinique.
- C10 Baisse de 24 % de l'aire sous la courbe du saquinavir, sans modification de celle de la névirapine ; effet modeste non significatif sur le saquinavir capsule molle + 100 mg de ritonavir => Associer du ritonavir : posologie initiale possible : [saquinavir (Invirase®) 1000 mg + ritonavir 100 mg + névirapine 200 mg] x 2/jour ; et doser le saquinavir avant une éventuelle adaptation.
- C11 Le voriconazole est métabolisé par les CYP2C19, 2C9 et 3A4, dont il est aussi inhibiteur. Risque d'élévation des concentrations de névirapine => La doser et surveiller sa tolérance. La névirapine peut modifier les concentrations de voriconazole => Surveiller son efficacité et sa tolérance.
- C12 Risque accru de rhabdomyolyse en cas d'élévation des concentrations de statines => Avec tous les antirétroviraux, éviter les statines métabolisées par le CYP3A (atorvastatine, cêrivastatine, lovastatine, simvastatine) et choisir plutôt la pravastatine (non métabolisée par le CYP3A) ou la fluvastatine (métabolisée par le CYP2C9). Rappel : ne pas associer fibrates et statines.
- C13 Elévation de 7 % de la concentration minimale de névirapine par la cimétidine (inhibiteur du CYP3A).
- C14 Elévation de 50 % de l'aire sous la courbe de la névirapine sans modification significative de celle du fluconazole.
- C15 Risque d'élévation de la concentration de la névirapine par les azolés, inhibiteurs du CYP3A. Pas de données avec le miconazole.

Absence de recommandation (D)

- D01 Risque de baisse des concentrations plasmatiques de ces substrats du CYP3A ; données insuffisantes pour permettre des recommandations.
- D02 Pharmacocinétique de la névirapine inchangée ; modifications des aires sous la courbe de ces produits associés, considérées comme non significatives (baisse de 13 à 32 % pour l'AZT, de 11 % pour le ritonavir, élévation de 4 % pour le nelfinavir).
- D03 Augmentation de 9 % de la clairance apparente de la névirapine.
- D04 Les macrolides étant inhibiteurs du CYP3A à divers degrés, il existe une potentielle élévation de la concentration plasmatique de la névirapine, non documentée.

VI - 15 etravirine**Intelence®**

Nom commercial	Intelence® (Tibotec, Janssen-Cilag)
Classe	Inhibiteur non nucléosidique de RT du VIH1.
En France	AMM en septembre 2008.
Présentation	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimé à 100 mg
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • En association avec d'autres antirétroviraux, dont un inhibiteur de protéase avec du ritonavir (a été évalué avec darunavir + ritonavir ; ne pas associer à tipranavir + ritonavir car l'ASC de l'étravirine baisse alors de 76 %) • Traitement de l'infection par le VIH-1 • Chez des adultes déjà traités par antirétroviraux
Posologies (adulte)	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg (2 comprimés) x 2 fois par jour • après un repas • les comprimés peuvent être dispersés dans un verre d'eau, en prenant bien la totalité de la dose • En cas d'oubli d'une prise : <ul style="list-style-type: none"> < 6 h : prendre la prise oubliée immédiatement (et après un repas) ; > 6 h : sauter la prise oubliée ; dans les 2 cas : reprendre le rythme habituel à l'horaire prévu, sans doubler la prise suivante. • Personnes âgées : aucune adaptation de dose. • Insuffisance hépatique : <ul style="list-style-type: none"> - légère ou modérée : aucune adaptation de dose - modérée : prudence - sévère : non recommandé. • Insuffisance rénale : aucune adaptation.
Interactions alimentaires et conséquences	L'exposition (ASC) à l'étravirine est d'environ 50 % à jeun => Doit être prise après un repas.
Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)	<ul style="list-style-type: none"> - Max (4 h après 200 mg) = 800 - 900 ng/mL (moy) - Min (12 h après 200 mg) = 400 - 600 ng/mL (moy) - CE50 (corrégée des protéines ?) = 0,9-5,5 nM/mL - Cmin cible sur le virus sauvage : non précisée dans le rapport Yeni de juillet 2008.
Métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> • Après prise orale avec nourriture : Cmax en 4 h. • Absorption non affectée (chez sujets sains) par la co-administration de ranitidine ou oméprazole. • Hydroxylation par le CYP450 (3A et 2C) puis glucuronidation. Elimination fécale (93,7 % dont 81,2 à 86,4 % non modifiée) et urinaire (1,2 %, dont 0 % non modifiée). • Demi-vie d'élimination : 30 à 40 heures.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à l'un des composants. • Intolérance au lactose et déficience en lactase (1 comprimé contient 160 mg de lactose). • Grossesse : pas d'étude => évaluer le rapport bénéfice/risque. Allaitement : contre-indication.

Principaux effets indésirables

- Eruptions cutanées (effet de classe) :
 - plus fréquentes chez les femmes,
 - maculaires, maculo-papulaires ou érythémateuses,
 - le plus souvent légères à modérées,
 - surtout dans la 2^e semaine,
 - peu fréquentes après la 4^e semaine ;
 - la plupart disparaissent en 1 à 2 semaines avec la poursuite du traitement.
 - syndrome de Stevens-Johnson < 0,1 %.
- Diarrhée, nausées.
- Risque de syndrome de restauration immunitaire en cas de déficit immunitaire préalable sévère.
- Anomalies biologiques de grade 3 ou 4 chez 2 % patients : élévation de : amylase, lipase, glucose, cholestérol total et LDL, triglycérides, ALAT/ASAT ; diminution des polynucléaires neutrophiles.

Selon le terrain (avant le traitement)

- Antécédents de réactions cutanées sous névirapine ou efavirenz => Prudence (spécialement si antécédent de réaction cutanée sévère).
- Sujets âgés : expérience limitée, tolérance similaire à celle des patients plus jeunes ; précautions.
- Insuffisance hépatique : modérée => Prudence ; sévère => Utilisation non recommandée.
- Co-infection par HBV ou HCV : données limitées => Prudence.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Eruption cutanée sévère => Interrompre l'étravirine.
- Syndrome de restauration immunitaire => Traiter si nécessaire.

Mutations sur la reverse transcriptase et résistance à l'étravirine (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

Parmi les mutations suivantes : V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V et G190A/S :

- 3 mutations présentes => résistance possible à l'étravirine
- ≥ 4 mutations présentes => résistance certaine à l'étravirine.

didanosine*

Absence d'effet significatif sur les concentrations de didanosine ou d'étravirine => Utilisation possible sans adaptation posologique.

ténofovir*

Absence d'effet significatif sur les concentratins de ténofovir ou d'étravirine = Ils peuvent être utilisés sans adaptation posologique.

efavirenz*

Interaction non étudiée mais l'utilisation de deux inhibiteurs non nucléosidiques de reverse transcriptase n'a pas montré de bénéfice en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi. L'association d'étravirine avec l'efavirenz ou avec la névirapine peut entraîner une diminution significative de la concentration plasmatique d'étravirine et la perte de son effet thérapeutique => Association non recommandée.

névirapine*

Il n'a été montré aucun bénéfice à associer 2 inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse. L'association d'étravirine avec l'efavirenz ou avec la névirapine peut entraîner une diminution significative de la concentration plasmatique d'étravirine et la perte de son effet thérapeutique => Association non recommandée.

fosamprénavir + ritonavir*

L'association de fosamprénavir/ritonavir (700/100 mg x 2/jour) à l'étravirine provoque une élévation de 70 % de l'aire sous la courbe de l'amprénavir, de 62 % de sa Cmax et de 77 % de sa Cmin, sans modifications de celles de l'étravirine (comparées à des données historiques).

=> Il peut être nécessaire de réduire la dose de fosamprenavir/ritonavir et a solution orale peut être utilisée pour la réduction de la dose.

atazanavir + ritonavir*

L'association d'atazanavir/ritonavir (300/100 mg x 1/jour) à l'étravirine provoque une baisse de 14 % de l'aire sous la courbe de l'atazanavir, de 3 % de sa Cmax et de 38 % de sa Cmin ; et dans le même temps une élévation de 30 % de l'aire sous la courbe de l'étravirine, de 30 % de sa Cmax et de 26 % de sa Cmin. L'étravirine et l'atazanavir/ritonavir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.

darunavir + ritonavir*

L'association de darunavir/ritonavir (600/100 mg x 2/jour) à l'étravirine provoque une baisse de 37 % de l'aire sous la courbe de l'étravirine, de 32 % de sa Cmax et de 49 % de sa Cmin, sans modifications de celles du darunavir => Association possible sans adaptation posologique.

indinavir*

L'association d'étravirine avec l'indinavir peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmiques d'indinavir et une perte de son effet thérapeutique => Association non recommandée.

nelfinavir*

Interaction non étudiée, mais il est attendu une augmentation des concentrations plasmatiques de nelfinavir avec l'étravirine => Association non recommandée.

lopinavir/ritonavir*

L'association de lopinavir/ritonavir (capsule molle 400/100 mg x 2/jour) à l'étravirine provoque une baisse de 20 % de l'aire sous la courbe du lopinavir, de 15 % de sa Cmax et de 8 % de sa Cmin ; et dans le même temps une élévation de 17 % de l'aire sous la courbe de l'étravirine, de 15 % de sa Cmax et de 23 % de sa Cmin => Association possible sans adaptation posologique.

saquinavir + ritonavir*

L'association de saquinavir + ritonavir (1 000/100 mg x 2/jour) à l'étravirine provoque une baisse de 20 % de la Cmin du saquinavir, sans modifications de son aire sous la courbe ou de sa Cmax ; et dans le même temps une baisse de 33 % de l'aire sous la courbe de l'étravirine, de 37 % de sa Cmax et de 29 % de sa Cmin => Association possible sans adaptation posologique.

tipranavir/ritonavir*

L'association de tipranavir/ritonavir (500/200 mg x 2/jour) à l'étravirine provoque une élévation de 18 % de l'aire sous la courbe du tipranavir, de 14 % de sa Cmax et de 24 % de sa Cmin ; et dans le même temps une baisse de 76 % de l'aire sous la courbe de l'étravirine, de 71 % de sa Cmax et de 82 % de sa Cmin, qui pourrait diminuer de façon significative la réponse virologique => Association non recommandée.

enfuvirtide*

L'association d'enfuvirtide (90 mg x 2/jour) à l'étravirine ne modifie pas les concentrations d'étravirine (sur la base d'analyses de pharmacocinétique de population). Concentrations d'enfuvirtide non étudiées, aucun effet n'est attendu => Association possible sans adaptation posologique.

maraviroc*

L'association de maraviroc (300 mg x 2/jour) à l'étravirine provoque une baisse de 53 % de l'aire sous la courbe du maraviroc, de 60 % de sa Cmax et de 39 % de sa Cmin, sans modifications des concentrations d'étravirine.

L'association de maraviroc (150 mg x 2/jour) à l'étravirine avec aussi du darunavir + ritonavir (600 mg/100 mg x 2/jour) provoque (en comparaison du maraviroc 150 mg x 2/jour) une multiplication par 3 de l'aire sous la courbe maraviroc, par 1,8 de sa Cmax et par 5,3 de sa Cmin.

=> Lorsque le maraviroc est associé à l'étravirine en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A (comme les IP avec ritonavir associé), la dose recommandée de maraviroc est de 150 mg 2 fois par jour à l'exception de l'association avec fosamprenavir/ritonavir (dose de maraviroc de 300 mg 2 fois par jour). Aucune adaptation posologique n'est requise pour l'étravirine.

raltégravir*

L'association de raltégravir (400 mg x 2/jour) à l'étravirine provoque une baisse de 10 % de l'aire sous la courbe de raltégravir, de 11 % de sa Cmax et de 34 % de sa Cmin, sans modifications des concentrations d'étravirine => Association possible sans adaptation posologique.

* = interaction mentionnée dans le RCP de l'étravirine.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

Avec les autres anti-infectieux

azithromycine*

Interaction non étudiée, mais compte-tenu de la voie d'élimination de l'azithromycine, aucune interaction médicamenteuse n'est attendue => Utilisation possible sans adaptation posologique.

clarithromycine*

L'association de clarithromycine (500 mg x 2/jour) à l'étravirine provoque une baisse de 39 % de l'aire sous la courbe de la clarithromycine, de 34 % de sa Cmax et de 53 % de sa Cmin, tandis que l'aire sous la courbe de la 14-OH-clarithromycine (son métabolite actif) augmente de 21 %, sa Cmax de 33 % et que sa Cmin est stable ; l'aire sous la courbe de l'étravirine augmente de 42 %, sa Cmax et sa Cmin de 46 %. La 14-OH-clarithromycine ayant une activité réduite sur le complexe Mycobacterium avium (MAC), l'activité globale vis-à-vis de ce pathogène peut en être altérée => Envisager des alternatives à la clarithromycine pour le traitement des MAC.

fluconazole*, posaconazole*

Interactions non étudiées, mais le posaconazole étant un inhibiteur puissant du CYP3A4 et le fluconazole un inhibiteur puissant du CYP2C9, tous deux pourraient augmenter les concentrations plasmatiques d'étravirine => Absence de recommandation.

itraconazole*, kétoconazole*

Interactions non étudiées, mais l'itraconazole et le kétoconazole étant des inhibiteurs puissants ainsi que des substrats du CYP3A4, les concentrations plasmatiques d'étravirine pourraient augmenter ; tandis que les concentrations d'itraconazole ou de kétoconazole pourraient être diminuées par l'étravirine => Absence de recommandation.

ribavirine*

Interaction non étudiée, mais aucune interaction n'est attendue compte-tenu de la voie d'élimination rénale de la ribavirine

=> Association possible sans adaptation posologique.

rifabutine*

L'association de rifabutine (300 mg x 1/jour) à l'étravirine provoque une baisse de 17 % de l'aire sous la courbe de la rifabutine, de 10 % de sa Cmax et de 24 % de sa Cmin, ainsi qu'une baisse de 17 % de l'aire sous la courbe de la 25-O-désacetyl-rifabutine baisse, de 15 % de sa Cmax et de 22 % de sa Cmin ; l'aire sous la courbe et la Cmax de l'étravirine baissent aussi de 37 % et sa Cmin de 35 % => En raison du risque de diminution des expositions à l'étravirine et à la rifabutine, les associer avec précaution.

rifampicine *

Interaction non étudiée, mais il est attendu que la rifampicine (ou la rifampentine) abaissent les concentrations plasmatiques d'étravirine, qui doit donc être utilisée en association avec un inhibiteur de protéase avec du ritonavir (IP/r). Or la rifampicine est contre-indiquée en association avec des IP/r => Association non recommandée.

voriconazole*

Interaction non étudiée, mais le voriconazole étant un substrat du CYP2C19 et un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2C, les concentrations plasmatiques des deux médicaments pourraient augmenter => Absence de recommandation.

Avec les autres médicaments

amiodarone*, bépridil*, disopyramide*, flécaïnide*, mexilétine*, lidocaïne* (systémique), propafénone*, quinidine* :

Interactions non étudiées mais il est attendu une diminution des concentrations plasmatiques de ces anti-arythmiques => Prudence. Et si le dosage est disponible, suivre la concentration de l'anti-arythmique.

carbamazépine*, phénobarbital*, phénytoïne*

Interactions non étudiées mais il est attendu une diminution des concentrations plasmatiques d'étravirine => Association non recommandée.

ciclosporine*, sirolimus*, tacrolimus*

Interactions non étudiées, mais il est attendu que l'étravirine diminue les concentrations plasmatiques de ciclosporine, sirolimus ou tacrolimus => Associer avec précaution.

dexaméthasone*

Interaction non étudiée, mais il est attendu que la dexaméthasone (par voie systémique) diminue les concentrations plasmatiques d'étravirine => Utiliser avec précaution ou envisager des alternatives, en particulier en cas d'utilisation à long terme.

diazepam*

Interaction non étudiée, mais il est attendu que l'étravirine augmente les concentrations plasmatiques du diazepam => Envisager des alternatives au diazepam.

digoxine*

L'association de digoxine (0,5 mg dose unique) à l'étravirine provoque une élévation de 18 % en moyenne (jusqu'à 56 %) de l'aire sous la courbe de la digoxine et de 19 % en moyenne (jusqu'à 49 %) de sa Cmax => L'étravirine et la digoxine peuvent être utilisés sans adaptation de posologie, mais il est alors recommandé de surveiller les concentrations de digoxine.

éthinyloestradiol*

L'association d'éthinyloestradiol (0,035 mg x 1/jour) à l'étravirine provoque une élévation de 22 % de l'aire sous la courbe de l'éthinyloestradiol, de 33 % de sa Cmax et une stabilité de sa Cmin, sans modifications des concentrations d'étravirine => L'association de contraceptifs à base d'œstrogènes et/ou de progestérone et d'étravirine peut être utilisée sans adaptation posologique.

millepertuis*

Interaction non étudiée, mais il est attendu que le millepertuis diminue les concentrations plasmatiques de l'étravirine => Association non recommandée.

noréthindrone*

L'association de noréthindrone (1 mg x 1/jour) à l'étravirine provoque une baisse de 5 % de l'aire sous la courbe de la noréthindrone, de 22 % de sa Cmin et une stabilité de sa Cmax, sans modifications des concentrations d'étravirine => L'association de contraceptifs à base d'œstrogènes et/ou de progestérone et d'étravirine peut être utilisée sans adaptation posologique.

atorvastatine*

L'association d'atorvastatine (40 mg x 1/jour) à l'étravirine provoque une baisse de 37 % de l'aire sous la courbe de l'atorvastatine, ainsi qu'une élévation de 27 % de celle de la 2-OH-atorvastatine et de 76 % de sa C_{max}, sans modifications des concentrations d'étravirine => Association possible sans adaptation posologique mais la dose d'atorvastatine devra éventuellement être modifiée en fonction de la réponse clinique.

fluvastatine*, lovastatine*, rosuvastatine*, simvastatine*

Interactions non étudiées. La lovastatine, la rosuvastatine et la simvastatine sont des substrats du CYP3A4 et leur co-administration avec l'étravirine pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la HMG Co-A réductase. La fluvastatine et la rosuvastatine sont métabolisées par le CYP2C9 et la co-administration avec l'étravirine pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la HMG Co-A réductase => Il peut être nécessaire d'adapter la dose de ces inhibiteurs de la HMG Co-A réductase.

pravastatine*

Interaction non étudiée, mais il n'est pas attendu d'interaction

=> Association possible.

méthadone*

L'association de méthadone (60 à 130 mg x 1/jour) à l'étravirine ne modifie les concentrations ni de l'une, ni de l'autre, et il n'a pas été nécessaire, sur la base de l'état clinique, de modifier la dose de méthadone pendant ou après la période de co-administration avec l'étravirine => Association possible.

oméprazole* et autres inhibiteurs de la pompe à protons*

L'association d'oméprazole (40 mg x 1/jour) à l'étravirine provoque une élévation de 41 % de l'aire sous la courbe de l'étravirine et de 17 % de sa C_{max} => Association possible de l'étravirine avec des inhibiteurs de la pompe à protons, sans adaptation posologique.

paroxétine*

L'association de paroxétine (20 mg x 1/jour) à l'étravirine ne modifie pas significativement les concentrations de l'une ou l'autre

=> Association possible sans adaptation posologique.

ranitidine* et autres antagonistes des récepteurs H₂*

L'association de ranitidine (150 mg x 2/jour) à l'étravirine provoque une baisse de 14 % de l'aire sous la courbe de l'étravirine et de 6 % de sa C_{max} => Association possible de l'étravirine avec les antagonistes des récepteurs H₂, sans adaptation posologique.

sildénafil*, vardénafil*, tadalafil*

L'association de sildénafil (50 mg dose unique) à l'étravirine provoque une baisse de 57 % de l'aire sous la courbe du sildénafil et de 41 % de celle du N-déméthyl-sildénafil => L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la PDE-5 et d'étravirine peut nécessiter une adaptation posologique de l'inhibiteur de la PDE-5 pour obtenir l'effet clinique désiré.

warfarine*

Interaction non étudiée. Il est attendu une augmentation des concentrations plasmatiques de la warfarine => Surveiller l'*international normalized ratio* (INR).

VII

Inhibiteurs de protéase

VII - 1 saquinavir

Invirase®

Nom commercial	Invirase® (Roche)
Classe	Inhibiteur de la protéase du VIH.
En France	AMM (première en 1996).
Présentations	<ul style="list-style-type: none"> • Gélule à 200 mg • Comprimé à 500 mg
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • uniquement associé à du ritonavir et à d'autres antirétroviraux : • infection par le VIH1 chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans.
Biodisponibilité	Après un repas copieux : 4 % (1 à 9)
Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)	Max (3 h après 600 mg) = 197 ng/mL Min (8 h après 600 mg) = 75 ng/mL
Posologies (adulte)	<ul style="list-style-type: none"> • Toujours associé à du ritonavir : [saquinavir 1 000 mg + ritonavir 100 mg] x 2/jour. et doser le saquinavir (voir interactions). • Toujours prendre le saquinavir au cours d'un repas ou dans les 2 heures qui suivent.
Concentrations	<ul style="list-style-type: none"> • CI95 = 38 (3,8-60,8) ng/mL • Cmin cible sur le virus sauvage : 200-4 000 ng/mL (rapport Yeni de juillet 2006).
LCR	Passage minime.
Interactions alimentaires et conséquences	La prise d'aliments améliore son absorption = à prendre pendant un repas (de préférence copieux) ou dans les 2 heures qui suivent.
Métabolisme	1/2 vie plasmatique = 1-2 heures. Métabolisé par le cytochrome P450-3A4 (dont il est aussi un faible inhibiteur). Elimination biliaire.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité au produit. - Certains médicaments associés, inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 (voir interactions).
Eviter	- L'association de médicaments hépatotoxiques.
Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne tolérance globale. - Troubles digestifs modérés. - Hématomes chez les hémophiles. - Intolérance au glucose, diabète ; lipodystrophie. - élévation des transaminases, des CPK, gGT. - Aggravation hépatique (chez des patients ayant des antécédents d'hépatite B ou C, ou d'alcoolisme).
Surveiller	<ul style="list-style-type: none"> - Saignements chez l'hémophile. - Glycémie, lipides plasmatiques.

Selon le terrain (avant traitement)

- Insuffisance hépatique modérée ou sévère => prudence
- Insuffisance rénale sévère => prudence
- Hémophilie, diabète préexistant => prudence
- Diarrhée chronique ou malabsorption => risque de sous-dosage
- Association à des inducteurs du CYP3A4 (névirapine, efavirenz, rifampicine, rifabutine) => risque de sous-dosage (voir interactions).

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Toxicité pouvant être liée au saquinavir => arrêter
- Syndrome pancréatico-rénal => arrêter (ne pas baisser la posologie)

Mutations sur la protéase et résistance au saquinavir

(saquinavir : 1 000 mg x 2/j + ritonavir : 100 mg x 2/j)
(algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence de la mutation G48V.
- Parmi les mutations suivantes : L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M :
 - présence de 3 mutations => résistance possible ;
 - présence de ≥ 4 mutations => résistance certaine.
- G48V est la première à apparaître à doses fortes et spécifique.
- I84V provoque une résistance croisée avec : ritonavir, indinavir, nelfinavir.
- L90M est la première à apparaître à doses faibles et provoque une résistance croisée avec : indinavir, nelfinavir, lopinavir, atazanavir.
- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

saquinavir :

Interactions avec risque de diminution d'activité

(fos-)lamprénavir	Ajouter du ritonavir	C17
carbamazépine*	Association non recommandée	B01
dexaméthasone	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C01
efavirenz*	Ajouter du ritonavir	C02
indinavir	Association non recommandée	B03
lansoprazole	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C01
méthadone	Adapter sa posologie	C03
névirapine**	Adapter la posologie du saquinavir	C04
phénobarbital*	Association non recommandée	B01
phénytoïne*	Association non recommandée	B01
prednisone	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C01
rifabutine	Association déconseillée	B04
rifampicine	Association contre-indiquée	A01
tipranavir**	Voir le chapitre tipranavir	
voriconazole**	Surveiller l'activité du voriconazole	C05

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

alprazolam	Surveiller sa tolérance ++	C06
amiodarone	Surveiller sa tolérance ++	C06
amphétamines	Informeur sur la toxicité +++	C07
atazanavir	Ajouter du ritonavir	C08
atorvastatine	Choisir une statine sans interaction	C09
buprénorphine	Surveiller sa tolérance ++	C06
cérvastatine	Choisir une statine sans interaction	C09
ciclosporine	La doser pour adapter sa posologie	C06
cimétidine	Surveiller la tolérance du saquinavir	C10
cisapride*	Association contre-indiquée	A02
clarithromycine	Ne rien modifier	D01
clindamycine*	Surveiller sa tolérance ++	C06
cocaïne	Informeur sur la toxicité +++	C07
codéine	Surveiller sa tolérance ++	C06
dapsone*	Surveiller sa tolérance ++	C06
délavirdine	Adapter la posologie du saquinavir	C11
dihydroergotamine*	Association contre-indiquée	A02
diltiazem*	Surveiller sa tolérance ++	C06
ergotamine*	Association contre-indiquée	A02
érythromycine	Surveiller la tolérance du saquinavir	C10
éthinyloestradiol	Utiliser une contraception mécanique	C12
fluconazole	Surveiller la tolérance du saquinavir	C10
héroïne	Informeur sur la toxicité +++	C07
hydroquinidine	Surveiller sa tolérance ++	C06
inhibiteurs calciques dp(§)*	Surveiller leur tolérance ++	C06

(§) inhibiteurs calciques dihydropyridines : amlodipine, féلودipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine.

interactions médicamenteuses

itraconazole	Surveiller la tolérance du saquinavir	C10
josamycine	Surveiller la tolérance du saquinavir	C10
kétoconazole	Surveiller la tolérance du saquinavir	C10
lidocaïne	Surveiller sa tolérance ++	C06
lopinavir* + ritonavir	Adapter les posologies	C13
lovastatine	Choisir une statine sans interaction	C09
méthadone	Adapter sa posologie	C03
miconazole IV	Surveiller la tolérance du saquinavir	C10
midazolam*	Surveiller sa tolérance ++	C06
midécamycine	Surveiller la tolérance du saquinavir	C10
morphine	Surveiller sa tolérance ++	C06
nelfinavir	Adapter les posologies	C14
progesterone	Surveiller sa tolérance ++	C06
quinidine	Surveiller sa tolérance ++	C06
rifabutine	Association déconseillée	B04
ritonavir	Associer, en adaptant les posologies	C15
roxithromycine	Surveiller la tolérance du saquinavir	C10
sildénafil*	Diminuer sa posologie	C16
simvastatine	Choisir une statine sans interaction	C09
tamoxifène	Surveiller sa tolérance ++	C06
testostérone	Surveiller sa tolérance ++	C06
triazolam*	Surveiller sa tolérance ++	C06
vardénafil	Diminuer sa posologie	C16
vérapamil*	Surveiller sa tolérance ++	C06
voriconazole**	Surveiller la tolérance	C05

Associations contre-indiquées (A)

- A01 Les concentrations de saquinavir baissent de 80 %.
- A02 Les concentrations de ces substrats du CYP3A peuvent augmenter, avec risque d'effets indésirables accrus (troubles du rythme avec le cisapride, ergotisme avec les dérivés de l'ergot de seigle).

Associations déconseillées (B)

- B01 Risque de baisse des concentrations de saquinavir par ces produits inducteurs du cytochrome P450.
- B03 L'aire sous la courbe du saquinavir est multipliée par 5 à 8, celle de l'indinavir ne change pas. Mais par ailleurs, des données *in vitro* suggèrent un antagonisme.
- B04 L'aire sous la courbe du saquinavir baisse de 40 %, celle de la rifabutine augmente. Et l'ajout de ritonavir nécessite aussi une baisse de posologie de la rifabutine (risque d'uvéite).

Associations avec précautions d'emploi (C)

- C01 Ces produits étant un peu inducteurs du CYP3A, il y a risque de baisse des concentrations du saquinavir. L'ajout de ritonavir doit compenser ce phénomène.
- C02 L'aire sous la courbe de l'efavirenz baisse de 12 %, celle du saquinavir de 62 % => Association déconseillée sans ajout de ritonavir. La triple association permet d'obtenir des concentrations efficaces de saquinavir => Pour toute forme de saquinavir, posologies initiales possibles : efavirenz (600 mg x 1/j) + ritonavir (100 à 200 mg x 2/j) + saquinavir (600 à 1 000 mg x 2/j) ; et doser le saquinavir avant une éventuelle adaptation.

Associations avec précautions d'emploi (suite) (C)

- C03 Les concentrations de méthadone (substrat des CYP3A et surtout 2B6) peuvent varier (probable stabilité avec le saquinavir) => Adapter sa posologie selon sa concentration et la clinique.
- C04 Baisse de 24 % de l'aire sous la courbe du saquinavir, sans modification de celle de la névirapine ; effet modeste non significatif sur le saquinavir capsule molle avec 100 mg de ritonavir => Associer du ritonavir : posologie initiale possible : [saquinavir (Invirase®) 1 000 mg + ritonavir 100 mg + névirapine 200 mg] x 2/jour ; et doser le saquinavir avant une éventuelle adaptation.
- C05 Le voriconazole est métabolisé par les CYP2C19, 2C9 et 3A4, dont il est aussi inhibiteur. Risque d'élévation des concentrations de saquinavir (peu probable en présence de ritonavir) => Le doser et surveiller sa tolérance. Le saquinavir peut modifier les concentrations de voriconazole => Surveiller son efficacité et sa tolérance.
- C06 Avec le saquinavir, risque d'élévation des concentrations de ces substrats du CYP3A, donc risque accru d'effets indésirables (sédation prolongée, dépression respiratoire avec l'alprazolam, les opiacés, hypercoagulation avec la warfarine, etc.) => Avant de les associer : évaluer les risques et avantages potentiels, puis surveiller leurs effets indésirables, et envisager de baisser leurs posologies (après dosage de la ciclosporine, du tacrolimus, contrôle de la coagulation pour la warfarine). L'association avec le midazolam, contre-indiquée dans le RCP, est possible avec précautions.
- C07 La concentration plasmatique de ces substrats du CYP3A peut augmenter, avec un risque accru de surdosage.
- C08 Élévation de 300 à 400 % de l'aire sous la courbe du saquinavir et de 400 à 600 % de sa Cmax, sans modification de celles de l'atazanavir => Association déconseillée sans ritonavir : posologie initiale possible : [atazanavir 300 mg + saquinavir 1 200 mg + ritonavir 100 mg] x 1/jour ; puis doser le saquinavir et l'atazanavir pour adapter les posologies.
- C09 Risque accru de rhabdomyolyse en cas d'élévation des concentrations de statines => Avec tous les antirétroviraux, éviter les statines métabolisées par le CYP3A (atorvastatine, cérivastatine, lovastatine, simvastatine) et choisir plutôt la pravastatine (non métabolisée par le CYP3A) ou la fluvastatine (métabolisée par le CYP2C9). Rappel : ne pas associer fibrates et statines.
- C10 Avec les inhibiteurs du CYP3A (macrolides, azolés, cimétidine, jus de pamplemousse double concentré), il y a un risque d'élévation des concentrations du saquinavir (50 % avec le kétoconazole, pas de données avec les autres produits). Sur le saquinavir seul, cet effet est favorable ; avec du ritonavir : absence de données.
- C11 Alors que l'aire sous la courbe de la délavirdine ne change pas, celle du saquinavir est multipliée par 5 => Surveiller la tolérance (transaminases ++); avec le Fortovase®, commencer par 800 mg x 3/jour ; doser le saquinavir pour adapter sa posologie.
- C12 Potentielle élévation de la concentration d'éthinylestradiol => Surveiller sa tolérance ; d'une façon générale, il est recommandé d'utiliser une contraception mécanique efficace (préservatif).
- C13 Élévation des concentrations du saquinavir comme avec le ritonavir, sans modifications de celles du lopinavir => Posologie initiale possible : saquinavir : 800 mg x 2/j + Kaletra® : 3 gélules x 2/j ; et doser le saquinavir et le lopinavir pour adapter les posologies.

- C14 L'aire sous la courbe du saquinavir est multipliée par 3 à 5, celle du nelfinavir augmente de 18 % => Posologies initiales possibles :
- nelfinavir (1,25 g x 2/j) + saquinavir HG (Invirase®) (1 g x 2/j)
- nelfinavir (1,25 gx 2/j) + saquinavir SG (Fortovase®) (1,6 g x 2/j)
Et doser le saquinavir et le nelfinavir pour adapter les posologies.
- C15 L'aire sous la courbe du ritonavir ne change pas, celle du saquinavir HG (Invirase®) est multipliée par 20, celle du saquinavir SG (Fortovase®) augmente de 30 % => Avec toute forme de saquinavir, posologie initiale possible :
ritonavir (100 à 200 mg x 2/j) + saquinavir (600 à 1 000 mg x 2/j)
En une seule prise par jour, ont été utilisées :
ritonavir (100 mg x 1) + saquinavir (1 600 mg x 1).
Et doser le saquinavir pour adapter les posologies.
- C16 Les antirétroviraux inhibiteurs du CYP3A élèvent les concentrations de ces substrats => Posologies initiales : sildénafil : 25 mg, vardénafil : 5 mg ; tadalafil déconseillé (1/2 vie de 17 heures).
- C17 L'aire sous la courbe du saquinavir baisse de 19 % et sa Cmin de 48 % ; l'aire sous la courbe de l'amprénavir baisse de 32 % et sa Cmin de 14 %. Ne pas associer sans ritonavir et contrôler les concentrations de saquinavir et d'amprénavir.

Absence de recommandation (D)

- D01 L'aire sous la courbe du saquinavir augmente de 177 %, celle de la clarithromycine de 45 %, mais celle de son métabolite hydroxylé actif baisse de 24 % => Doses inchangées.

VII - 2 ritonavir	Norvir®
Nom commercial	Norvir® (Abbott)
Classe	Inhibiteur de protéase (IP) du VIH1 et du VIH2.
En France	AMM (première en 1996)
Présentations	- Capsule molle à 100 mg - Solution buvable à 600 mg/7,5 mL (= 400 mg/cuillère à café), Ces 2 formes peuvent être conservées 30 jours à une température ambiante inférieure à 25 °C. Eviter l'exposition au gel et à la chaleur excessive. - Une forme comprimé n'ayant pas ces contraintes est à l'étude, ce qui permettrait, dans les pays chauds, d'utiliser d'autres IP que le lopinavir...
Indications actuelles	Le ritonavir est désormais utilisé uniquement comme potentialisateur pharmacocinétique des autres inhibiteurs de protéase (sauf le nelfinavir), chaque fois que ceux-ci sont indiqués.
Posologies (adulte)	1) En association avec d'autres IP : En inhibant le CYP3A4 et la P-gp, le ritonavir accroît leur absorption et/ou retarde leur élimination. <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg x 1/jour avec atazanavir (300 mg x 1/j) • 100 mg x 2/jour avec darunavir (600 mg x 2/j), fos-amprénavir (700 mg x 2/jour) ou saquinavir (1 000 mg x 2/jour) • 200 mg x 2/jour avec tipranavir (500 mg x 2/j) • 100 à 200 mg x 2/jour avec indinavir (600 mg à 800 mg x 2/jour) Il faut alors mesurer la concentration plasmatique de l'IP associé. Voir aussi chaque interaction.
	2) Comme seul IP : n'est plus recommandé.
Interactions alimentaires et conséquences	L'exposition au ritonavir est plus élevée avec des aliments (+ 15 %) qu'à jeun => Le prendre de préférence au cours d'un repas.
Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)	- Max (3 h après 600 mg) = 11 200 ± 3 600 ng/mL ; - Min (12 h après 600 mg) = 3 700 ± 2 600 ng/mL - C190 = 70 ng/mL (2 100 ng/mL avec protéines). - Cmin cible sur le virus sauvage : 2 100 ng/mL (recommandation US du DHHS, du 23 mars 2004, quand il était utilisé comme antirétroviral).
Métabolisme	1/2 vie plasmatique = 3-5 heures. Métabolisé par le cytochrome P450 (3A4 et 2D6). Puissant inhibiteur du CYP 3A4. Elimination biliaire.
Contre-indications	- Hypersensibilité au produit. - Insuffisance hépatique sévère. - Certains médicaments éliminés par le cytochrome P450 hépatique (voir interactions ++). - Médicaments à effet antabuse (disulfirame, métronidazole, etc.)

LCR	Passage minime.
Surveiller	- Si diarrhée (risque de mauvaise absorption). - Saignements chez l'hémophile. - Glycémie, lipides plasmatiques, lipodystrophie. - Fonction rénale chez l'insuffisant rénal.
Principaux effets indésirables	- Digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie ; - Altération du goût, paresthésie péri-buccale ; - Neuropathie périphérique sensitive ; - Vasodilatation, érythème ; pharyngite ; - Lipodystrophie ; intolérance au glucose ; diabète. - Hématomes chez les hémophiles. - Elévation des transaminases, des CPK, gGT, phosphatases alcalines, bilirubine ; - Elévation des triglycérides (fréquente), cholestérol, amylase, acide urique.

Selon le terrain (avant traitement)

- Insuffisance hépatique, toute atteinte hépatique => prudence, dosage du ritonavir pour adapter sa posologie.
- Hémophilie, diabète préexistant => prudence.
- Association à des médicaments éliminés par le cytochrome P450 => prudence ; des adaptations de posologies peuvent être nécessaires (voir interactions ++).

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Créatininémie > 130 µmol/L => Arrêter
- Syndrome pancréatico-rénal => Arrêter

Mutations sur la protéase et résistance au ritonavir à doses antirétrovirales

(algorithme de l'ANRS de septembre 2003, non réédité ultérieurement)

- Résistance certaine en présence des mutations suivantes :
 - M46I/L
 - V82A/F/S/T
 - I84V
 - L90M + ≥ 2 mutations parmi : K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54L/M/T/V, A71T/V, G73A/S, V77I.
- Résistance possible en présence de la mutation L90M isolée.
- V82A/F/S/T provoquent une résistance croisée avec : indinavir.
- I84V provoque une résistance croisée avec : saquinavir, indinavir, nelfinavir.
- L90M provoque une résistance croisée avec : saquinavir, indinavir, nelfinavir.
- Ces mutations sont indiquées ici pour mémoire. Mais associé à faibles doses (100 à 200 mg/jour) à un autre inhibiteur de protéase, le ritonavir n'est pas utilisé comme antirétroviral mais pour son effet pharmacocinétique.

ritonavir :

Interactions avec risque de diminution d'activité

abacavir	Absence de recommandations	D01
acide valproïque	Surveiller son efficacité	C01
atovaquone**	Surveiller son activité	C02
buprénorphine	Surveiller son efficacité	C03
caféine	Surveiller son efficacité	C01
carbamazépine*	Association non recommandée	B01
codéine	Surveiller son efficacité	C03
colestiramine	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C04
dexaméthasone*	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C05
didanosine*	Espacer les prises	C06
éthinyloestradiol*	Utiliser une contraception mécanique	C07
fluvastatine	Surveiller son activité	C08
kétoprofène	Surveiller son efficacité	C01
lansoprazole	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C05
lopéramide	Surveiller son efficacité	C01
lorazépam	Surveiller son efficacité	C01
méfloquine	Surveiller l'efficacité antirétrovirale	C09
méthadone*	Adapter sa posologie	C10
métoclopramide	Surveiller son efficacité	C01
morphine	Surveiller son efficacité	C03
naloxone	Surveiller son efficacité	C01
naltrexone	Surveiller son efficacité	C01
naproxène	Surveiller son efficacité	C01
névirapine**	Ne rien modifier	D02
oméprazole	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C05
oxazépam	Surveiller son efficacité	C01
paracétamol	Surveiller son efficacité	C01
phénobarbital*	Association non recommandée	B01
phénytoïne*	Association non recommandée	B01
prednisone	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C05
rifampicine*	Association contre-indiquée	A01
temazépam	Surveiller son efficacité	C01
théophylline*	Adapter sa posologie	C11
voriconazole**	Surveiller l'activité du voriconazole	C12
zidovudine**	Ne rien modifier	D03

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

alprazolam	Surveiller sa tolérance ++	C13
amiodarone*	Association contre-indiquée	A02
amitryptiline*	Surveiller sa tolérance ++	C13
amphétamines	Informersur la toxicité +++	C14
(fos-)amprénavir	Adapter la posologie	C15
atazanavir*	Association recommandée	C16
atorvastatine	Choisir une statine sans interaction	C08
bromocriptine	Surveiller sa tolérance ++	C13
carbamazépine*	Association non recommandée	B01
cérvastatine	Choisir une statine sans interaction	C08
chlorpromazine	Surveiller sa tolérance ++	C13
ciclosporine	La doser pour adapter sa posologie	C13

* = interaction mentionnée dans le RCP du ritonavir

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

interactions médicamenteuses

cimétidine	Surveiller leur tolérance ++	C18
cisapride*	Association contre-indiquée	A02
clarithromycine*	Adapter sa posologie	C19
clindamycine	Surveiller sa tolérance ++	C13
clonazepam	Surveiller sa tolérance ++	C13
cocaïne	Informersur la toxicité +++	C14
cotrimoxazole*	Ne rien modifier	D04
cyclophosphamide	Surveiller sa tolérance ++	C13
dapsone	Surveiller sa tolérance ++	C13
délavirdine	Adapter la posologie du ritonavir	C20
dexaméthasone*	Surveiller sa tolérance	C05
dextrométorphane	Surveiller sa tolérance ++	C13
dextropropoxyphène*	Association contre-indiquée	A02
diazépam*	Surveiller sa tolérance ++	C13
diclofénac	Surveiller sa tolérance ++	C13
dihydroergotamine*	Association contre-indiquée	A02
diltiazem*	Surveiller sa tolérance ++	C13
doxorubicine	Surveiller sa tolérance ++	C13
efavirenz**	Surveiller leur tolérance ++	C21
ergotamine*	Association contre-indiquée	A02
érythromycine	Surveiller leur tolérance ++	C18
estazolam*	Association contre-indiquée	A02
fluconazole	Surveiller leur tolérance ++	C18
fluoxétine*	Surveiller leur tolérance ++	C18
flurbiprofène	Surveiller sa tolérance ++	C13
glibenclamide	Surveiller sa tolérance ++	C13
glipizide	Surveiller sa tolérance ++	C13
halopéridol*	Surveiller sa tolérance ++	C13
héroïne	Informersur la toxicité +++	C14
hydroquinidine*	Association contre-indiquée	A02
ibuprofène	Surveiller sa tolérance ++	C13
indinavir	Associer en adaptant les posologies	C22
indométacine	Surveiller sa tolérance ++	C13
inhibiteurs calciques dp(\$)*	Surveiller leur tolérance ++	C13
interféron alpha	Absence de recommandation	D05
itraconazole*	Surveiller leur tolérance ++	C18
josamycine	Surveiller leur tolérance ++	C18
kétoconazole*	Surveiller leur tolérance ++	C18
lansoprazole	Surveiller sa tolérance	C05
lévonorgestrel	Surveiller sa tolérance ++	C13
lidocaïne*	Surveiller sa tolérance ++	C13
lopinavir	Sur-association possible	C23
loratadine*	Surveiller sa tolérance ++	C13
losartan	Surveiller sa tolérance ++	C13
lovastatine	Choisir une statine sans interaction	C08
médroxy-progestérone	Surveiller sa tolérance ++	C13
miconazole IV	Surveiller leur tolérance ++	C18
midazolam*	Surveiller sa tolérance ++	C13

(\$) inhibiteurs calciques dihydropyridines : amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine.

ritonavir :

Interactions avec risque accru d'effets indésirables (suite)

nelfinavir	Adapter les posologies	C24
oméprazole	Surveiller sa tolérance	C05
phénytoïne*	Association non recommandée	B01
piroxicam*	Association contre-indiquée	A02
prazépam	Surveiller sa tolérance ++	C13
prednisolone*	Surveiller sa tolérance ++	C13
prednisone	Surveiller sa tolérance	C05
probénécide	Surveiller sa tolérance ++	C13
progestérone	Surveiller sa tolérance ++	C13
proguanil	Surveiller sa tolérance ++	C13
prométhazine	Surveiller sa tolérance ++	C13
propranolol	Surveiller sa tolérance ++	C13
quinidine*	Association contre-indiquée	A02
quinine	Surveiller sa tolérance ++	C13
rifabutine*	Association contre-indiquée	A03
roxithromycine	Surveiller leur tolérance ++	C18
saquinavir	Associer en adaptant les posologies	C25
sildénafil*	Diminuer sa posologie	B02
simvastatine	Choisir une statine sans interaction	C08
tamoxifène	Surveiller sa tolérance ++	C13
testostérone	Surveiller sa tolérance ++	C13
tipranavir**	Voir le chapitre tipranavir	
triazolam*	Association contre-indiquée	A02
triméthoprime*	Ne rien modifier	D04
vardénafil	Diminuer sa posologie	B02
vinblastine	Surveiller sa tolérance ++	C13
vincristine	Surveiller sa tolérance ++	C13
voriconazole**	Surveiller la tolérance	C12

Associations contre-indiquées (A)

- A01 Les concentrations de ritonavir baissent de 35 %.
- A02 Les concentrations de ces substrats du CYP3A peuvent augmenter, avec risque d'effets indésirables accrus (cisapride : troubles du rythme ; triazolam : sédation prolongée et dépression respiratoire ; dérivés de l'ergot de seigle : ergotisme). A noter que dans une étude, l'aire sous la courbe de la péthidine associée au ritonavir a au contraire diminué de 67 %.
- A03 L'aire sous la courbe de la rifabutine augmente de 350 %. En l'absence d'alternative : rifabutine : 150 mg x 2 ou 3 fois par semaine.

Associations déconseillées (B)

- B01 Risque de baisse des concentrations de ritonavir par ces produits inducteurs du CYP3A. De plus, le ritonavir étant un puissant inhibiteur du CYP3A, il y a un risque d'élévation significative des concentrations de carbamazépine et de phénytoïne => Evaluer les risques et avantages potentiels, puis surveiller leurs effets indésirables et concentrations et envisager de diminuer leurs posologies.
- B02 Les antirétroviraux inhibiteurs du CYP3A élèvent les concentrations de ces substrats => Associations déconseillées ; en cas de prescription : ne pas dépasser 25 mg de sildénafil en 48 heures ; absence de recommandation pour le vardénafil ; ne pas utiliser le tadalafil (1/2 vie de 17 heures).

interactions médicamenteuses

Associations avec précautions d'emploi (C)

- C01 Le ritonavir étant aussi inducteur de certaines isoformes du cytochrome P450 et de la glucuroconjugaison, il y a une potentielle baisse modérée de la concentration plasmatique de ces produits :
 • Surveiller leurs effets, augmenter leurs posologies si nécessaire.
 • Peuvent donc être associés sans risque au ritonavir :
 - à la différence d'autres benzodiazépines : le lorazépam (Equitam®, Lorazépam®, Temesta®), le temazépam (Normison®) et l'oxazépam (Seresta®) ;
 - à la différence d'autres anticonvulsivants et d'autres thymo-régulateurs : l'acide valproïque (Depakine®, Valproate de sodium®, Dépakote®) ;
 - à la différence d'autres bêta-bloquants : le labétalol (Trandate®).
- C02 Potentielle baisse modérée de la concentration plasmatique d'atovaquone => Une augmentation de posologie peut être nécessaire.
- C03 Potentielle baisse modérée des concentrations de ces opiacés => Surveiller leurs effets et augmenter leurs posologies si nécessaire.
- C04 Potentielle diminution de la concentration plasmatique du ritonavir par interférence avec son absorption.
- C05 Ces produits étant un peu inducteurs du CYP3A, il y a un risque de baisse des concentrations du ritonavir. A l'inverse, le ritonavir peut élever significativement leurs concentrations => Evaluer les risques et avantages potentiels, surveiller l'activité antirétrovirale et les effets indésirables et envisager de baisser leurs posologies.
- C06 Diminution de 13 % de l'aire sous la courbe de la didanosine => Pas de modification de posologie. Sous toutes ses formes, la ddl doit être prise à jeun et le ritonavir de préférence lors d'un repas.
- C07 Baisse de 41 % de la concentration d'éthinylestradiol ; d'une façon générale, il est recommandé d'utiliser une contraception mécanique efficace (préservatif).
- C08 Risque accru de rhabdomyolyse en cas d'élévation des concentrations de statines => Avec tous les antirétroviraux, éviter les statines métabolisées par le CYP3A (atorvastatine, cérvastatine, lovastatine, simvastatine) et choisir plutôt la pravastatine (non métabolisée par le CYP3A) ou la fluvastatine (celle-ci étant métabolisée par le CYP2C9, ses concentrations peuvent être diminuées par le ritonavir). Rappel : ne pas associer fibrates et statines.
- C09 Avec : méfloquine (250 mg/sem.) + ritonavir (200 mg x 2/j) :
 • l'aire sous la courbe de la méfloquine est inchangée ;
 • celle du ritonavir baisse de 35 % et sa Cmin de 54 %.
 Mécanisme inconnu (effet non retrouvé sur l'indinavir, le nelfinavir).
- C10 Les concentrations de méthadone (substrat des CYP3A, 2B6 et peut-être 2C) baissent de 36 % => Adapter sa posologie selon sa concentration et la clinique.
- C11 Baisse de 45 % de l'aire sous la courbe de la théophylline ; => Doser ses concentrations, pour adapter sa posologie.
- C12 Le voriconazole est métabolisé par les CYP2C19, 2C9 et 3A4, dont il est aussi inhibiteur. Risque d'élévation des concentrations de ritonavir => Surveiller sa tolérance. Le ritonavir peut modifier les concentrations de voriconazole => Surveiller son efficacité et sa tolérance.

Associations avec précautions d'emploi (suite) (C)

- C13 Avec le ritonavir, risque d'élévation des concentrations de ces substrats du CYP3A, donc risque accru d'effets indésirables (sédation prolongée, dépression respiratoire avec l'alprazolam, les opiacés, hypercoagulation avec la warfarine, etc.) => Avant de les associer : évaluer les risques et avantages potentiels, puis surveiller leurs effets indésirables et envisager de baisser leurs posologies (après dosage de la ciclosporine, du tacrolimus, contrôle de la coagulation pour la warfarine). L'association avec le midazolam, contre-indiquée dans le RCP, est possible avec précautions, si besoin.
- C14 La concentration plasmatique de ces substrats du CYP3A peut augmenter, avec un risque accru de surdosage (cas mortels décrits avec l'ectasy). Les concentrations d'héroïne peuvent au contraire baisser, incitant l'utilisateur à augmenter les doses.
- C15 Élévation de 131 % de l'aire sous la courbe de l'amprénavir et de 484 % de sa C_{min} par le ritonavir (200 mg x 2/j), rendant nécessaire une réduction des posologies des deux produits : ritonavir (100 mg x 2/j) + amprénavir (600 mg x 2/j) Et doser l'amprénavir avant une éventuelle adaptation.
- C16 Par rapport à la prise d'atazanavir seul (400 mg x 1/j) l'ajout de 100 mg ritonavir à 300 mg d'atazanavir fait augmenter de 2 fois l'aire sous la courbe et de 3 à 7 fois la C_{min} de l'atazanavir = Posologie recommandée : [atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg] x 1/j. Et doser l'atazanavir pour une éventuelle adaptation.
- C18 Avec les inhibiteurs du CYP3A (macrolides, azolés, cimétidine, jus de pamplemousse double concentré...), il y a un double risque d'élévation des concentrations du ritonavir et d'élévation des concentrations de ces produits. Surveiller leur tolérance et envisager de diminuer la posologie du produit associé. L'aire sous la courbe du kétoconazole est multipliée par 3,4 => envisager de diviser sa dose par 2 à 3 (sans dépasser 200 mg/j).
- C19 L'aire sous la courbe du ritonavir augmente de 12 %, celle de la clarithromycine de 77 % (absence de données sur son métabolite hydroxylé actif) => Ne pas dépasser 1 g/j de clarithromycine, et diminuer sa posologie en cas d'insuffisance hépatique et selon la clairance de la créatinine : 30-60 mL/min => de 50 % ; < 30 mL/min => de 75 %.
- C20 Alors que l'aire sous la courbe de la délavirdine ne change pas, celle du ritonavir s'élève de 70 % => Surveiller la tolérance (transaminases ++); doser le ritonavir pour adapter sa posologie.
- C21 L'aire sous la courbe du ritonavir s'élève de 18 %, celle de l'efavirenz de 21 % => Pas de modification des posologies, mais surveiller la tolérance et les enzymes hépatiques.
- C22 L'aire sous la courbe du ritonavir ne change pas, celle de l'indinavir est multipliée par 5 et permet 2 prises/jour sans contraintes alimentaires => Les posologies étudiées sont :
- [ritonavir 200 mg + indinavir 600 mg] x 2/j ;
- [ritonavir 100 mg + indinavir 800 mg] x 2/j ;
- [ritonavir 100 mg + indinavir 600 mg] x 2/j ;
- [ritonavir 100 mg + indinavir 400 mg] x 2/j.
Maintenir les recommandations d'hydratation et surveiller la fonction rénale. Et doser l'indinavir avant une éventuelle adaptation.

- C23 • L'effet potentialisateur pharmacocinétique du ritonavir sur le lopinavir est utilisé dans la posologie fixe du Kaletra® (capsules molles de 33,3 mg de ritonavir + 133,3 mg de lopinavir).
• L'ajout supplémentaire de ritonavir (100 mg x 2) provoque une élévation de l'aire sous la courbe du lopinavir de 33 % et de sa C_{min} de 64 % => A utiliser en cas de prise d'un inducteur et toujours en contrôlant la concentration plasmatique de lopinavir.
• En cas d'association du Kaletra® avec de l'efavirenz ou de la névirapine (inducteurs), il est recommandé de passer si besoin à 4 gélules x 2/jour de Kaletra® plutôt que d'ajouter seulement du ritonavir.
- C24 L'aire sous la courbe du ritonavir ne change pas ; celle du nelfinavir s'élève de 30 %, sa C_{min} de 45 % (avec 100 mg x 2/j de ritonavir) ou de 90 % (avec 200 mg x 2/j de ritonavir) ; pour le métabolite actif du nelfinavir (M8) : son aire sous la courbe augmente de 90 % et sa C_{max} de 75 % (avec 100 ou 200 mg x 2/j de ritonavir) => Les posologies pourraient être : [nelfinavir 1 250 mg + ritonavir 100 à 200 mg] x 2/jour. Des posologies en 1 prise par jour sont à l'étude. Doser le nelfinavir avant une éventuelle adaptation de posologie.
- C25 L'aire sous la courbe du ritonavir ne change pas, celle du saquinavir HG (Invirase®) est multipliée par 20, celle du saquinavir SG (Fortovase®) augmente de 30 % => Avec toute forme de saquinavir, posologie initiale possible : ritonavir (100 à 200 mg x 2/j) + saquinavir (600 à 1 000 mg x 2/j) En une seule prise par jour, ont été utilisées : ritonavir (100 mg x 1) + saquinavir (1 600 mg x 1). Et doser le saquinavir pour adapter les posologies.

Absence de recommandation (D)

- D01 Le ritonavir étant inducteur de la glucuroconjugaison, il peut faire baisser les concentrations plasmatiques d'abacavir ; signification clinique inconnue.
- D02 Pharmacocinétique de la névirapine inchangée ; baisse de 11 % de l'aire sous la courbe du ritonavir, considérée comme non significative.
- D03 Le ritonavir est inducteur de la glucuroconjugaison ; à doses thérapeutiques, il fait baisser de 25 % l'aire sous la courbe de la zidovudine => pas de modification des posologies.
- D04 Élévation de 20 % de l'aire sous la courbe du triméthoprime et diminution de 20 % de celle du sulfaméthoxazole => Pas de modification des posologies.
- D05 Potentielle élévation de la concentration plasmatique du ritonavir.

VII - 3 indinavir

Crixivan®

Nom commercial	Crixivan® (Merck Sharp & Dohme-Chibret)
Classe	Inhibiteur de protéase du VIH-1 et du VIH-2.
En France	AMM (première en octobre 1996)
Présentation	Gélules à 200 mg et 400 mg.
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • associé à des analogues nucléosidiques • traitement des patients infectés par le VIH-1 d'âge ≥ 4 ans (chez les enfants et adolescents, prendre en compte le risque accru de lithiases urinaires).
Posologies (adulte)	<p>1) <u>En association au ritonavir</u> : l'aire sous la courbe de l'indinavir est multipliée par 5, ce qui permet 2 prises/jour, sans contraintes alimentaires : (ritonavir 100 mg + indinavir 600 à 800 mg) x 2/j. Attention : maintenir les recommandations d'hydratation et surveiller la fonction rénale. Et doser la concentration plasmatique résiduelle d'indinavir.</p> <p>2) <u>Comme seul IP</u> : (rapport bénéfique/inconvénients moins bon qu'en association au ritonavir) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 800 mg x 3/jour (= toutes les 8 heures) - sans aliments mais avec de l'eau (voir plus bas) - à ne pas diminuer ni répartir en deux prises par jour (risque de résistances ++) - Passer à 600 mg x 3/j si associé à l'itraconazole ou au kétoconazole, ou si insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose.
Interactions alimentaires et conséquences	<p>Absorption rapide à jeun, diminuée de 80 % par la prise d'aliments lipidiques et protéiques => sauf association au ritonavir (ou au nelfinavir) : prendre à jeun (1 h avant et 2 h après un repas) ou avec une collation glucidique sans graisse.</p> <p>De plus (contrainte persistant avec toute association) : boire ≥ 1,5 à 2 litres/j d'eau non alcaline :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 150 mL (= un grand verre) à chaque prise, - puis chaque heure pendant 3 heures.
Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)	<ul style="list-style-type: none"> - Max (1 h après 800 mg) = 7 930 ng/mL (± ?) - Min (8 h après 800 mg) = 150 (50 à 300) ng/mL - CI95 = 35-70 ng/mL (= 50-100 nM) - Cmin cible sur le virus sauvage : 150-800 ng/mL (rapport Yeni de juillet 2006).
LCR	Passage faible.
Métabolisme	1/2 vie plasmatique = 1,5-2 heures. Métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (dont il est aussi inhibiteur). Elimination biliaire (urinaire < 20 %).

Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au produit. • Maladie hépatique décompensée. • Médicaments associés agissant sur le CYP3A4 : <ul style="list-style-type: none"> - substrats à marge thérapeutique étroite (risque d'effets indésirables graves) ; - inducteurs : rifampicine, millepertuis... <p>Voir Interactions.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Boissons alcalines.
Surveiller	<ul style="list-style-type: none"> - Fonction hépatique et rénale. - Glycémie et lipides plasmatiques. - Saignements chez l'hémophile.
Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Lithiase urinaire (douleurs lombaires ± hématurie) - Insuffisance rénale. - Anémie hémolytique aiguë - Sécheresse et réactions cutanées - Altération du goût, troubles digestifs - Hématomes chez les hémophiles - Intolérance au glucose, diabète, lipodystrophie - Elévation des triglycérides, cholestérol, bilirubine.

Selon le terrain (avant traitement)

- Insuffisance hépatique => adapter la posologie en fonction des dosages plasmatiques (voir aussi le paragraphe posologie).
- Antécédent de lithiase urinaire => boire plus de 1,5 litre par jour.
- Insuffisance rénale, hypovolémie => prudence
- Hémophilie ; diabète préexistant => prudence

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Lithiase urinaire (avec ou sans hématurie) =>
 - augmenter les boissons (non alcalines),
 - acidification temporaire : chlorure d'ammonium (Chlorammonic®), acide ascorbique, sodas à base de Cola,
 - envisager d'interrompre 1 à 3 jours.
- Si récurrence malgré une bonne diurèse => changer de traitement.
- Insuffisance rénale : si créatininémie > 150 µmol/L => interrompre.
- Anémie hémolytique => arrêter définitivement
- Manifestations allergiques importantes => arrêter

Mutations sur la protéase et résistance à l'indinavir (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence des mutations suivantes :
 - M46I/L • V82A/F/M/S/T • I84A/V
 - L90M + ≥ 2 mutations parmi : K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54L/M/T/V, A71T/V, G73A/S, V77I.
- Résistance possible en présence de la mutation L90M isolée.
- M46I/L, V82A/F/S/T, I84V et L90M provoquent des résistances croisées avec plusieurs inhibiteurs de protéase.
- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

indinavir :

Interactions avec risque de diminution d'activité

aluminium (sels)	Espacer les prises	C01
amprénavir	Adapter les posologies	C02
carbamazépine*	Association déconseillée	B01
cimétidine	Espacer les prises, surveiller la tolérance	C01
dexaméthasone	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C03
efavirenz*	Ajouter du ritonavir	C05
famotidine	Espacer les prises	C01
lanzoprazole	Espacer les prises, surveiller l'activité	C01
magnésium (sels)	Espacer les prises	C01
névirapine	Adapter la posologie d'indinavir	C06
nizatidine	Espacer les prises	C01
oméprazole	Espacer les prises	C01
pantoprazole	Espacer les prises	C01
phénobarbital*	Association déconseillée	B01
phénytoïne*	Association déconseillée	B01
prednisone	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C03
rabéprazole	Espacer les prises	C01
ranitidine	Espacer les prises	C01
rifabutine*	Adapter les posologies	B02
rifampicine	Association contre-indiquée	A01
saquinavir*	Association non recommandée	B03
tipranavir**	Voir le chapitre tipranavir	
voriconazole**	Surveiller l'activité du voriconazole	C08

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

aciclovir	Surveiller la fonction rénale	C09
alprazolam*	Surveiller sa tolérance ++	C10
amiodarone	Surveiller sa tolérance ++	C10
amphétamines	Informeur sur la toxicité +++	C11
(fos-)amprénavir	Adapter les posologies	C02
atazanavir**	Association non recommandée	B04
atorvastatine	Choisir une statine sans interaction	C12
buprénorphine	Surveiller sa tolérance ++	C10
cérvastatine	Choisir une statine sans interaction	C12
ciclosporine	La doser pour adapter sa posologie	C10
cisapride*	Association contre-indiquée	A11
clarithromycine	Ne rien modifier	D01
clindamycine	Surveiller sa tolérance ++	C10
cocaïne	Informeur sur la toxicité +++	C11
codéine	Surveiller sa tolérance ++	C10
dapsone	Surveiller sa tolérance ++	C10
délavirdine*	Adapter la posologie d'indinavir	C13
dihydroergotamine*	Association contre-indiquée	A02
diltiazem	Surveiller sa tolérance ++	C10
ergotamine*	Association contre-indiquée	A02
érythromycine	Surveiller la tolérance de l'indinavir	C14
éthinyloestradiol	Utiliser une contraception mécanique	C15
fluconazole	Surveiller la tolérance de l'indinavir	C14

* = interaction mentionnée dans le RCP de l'indinavir.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

interactions médicamenteuses

héroïne	Informeur sur la toxicité +++	C11
hydroquinidine	Surveiller sa tolérance ++	C10
inhibiteurs calciques dp(\$)	Surveiller leur tolérance ++	C10
itraconazole*	Surveiller la tolérance de l'indinavir	C14
josamycine	Surveiller la tolérance de l'indinavir	C14
kétoconazole*	Adapter la posologie de l'indinavir	C16
lidocaïne	Surveiller sa tolérance ++	C10
lopinavir* + ritonavir	Adapter les posologies	C17
lovastatine	Choisir une statine sans interaction	C12
méthadone	Ne rien modifier	D02
miconazole IV	Surveiller la tolérance de l'indinavir	C14
midazolam*	Surveiller sa tolérance ++	C10
morphine	Surveiller sa tolérance ++	C10
nelfinavir	Adapter les posologies	C18
progestérone	Surveiller sa tolérance ++	C10
quinidine	Surveiller sa tolérance ++	C10
rifabutine*	Adapter les posologies	B02
ritonavir	Adapter les posologies	C19
roxithromycine	Surveiller la tolérance de l'indinavir	C14
sildénafil*	Diminuer sa posologie	C20
simvastatine	Choisir une statine sans interaction	C12
tamoxifène	Surveiller sa tolérance ++	C10
testostérone	Surveiller sa tolérance ++	C10
triazolam*	Association contre-indiquée	A02
vardénafil	Diminuer sa posologie	C20
voriconazole**	Surveiller la tolérance	C08

(\$) inhibiteurs calciques dihydropyridines : amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine.

Associations contre-indiquées (A)

- A01 Les concentrations d'indinavir baissent de 92 %.
- A02 Les concentrations de ces substrats du CYP3A peuvent augmenter, avec risque d'effets indésirables accrus (cisapride : troubles du rythme ; triazolam : sédation prolongée et dépression respiratoire ; dérivés de l'ergot de seigle : ergotisme).

Associations déconseillées (B)

- B01 Risque de baisse des concentrations d'indinavir par ces inducteurs du CYP3A.
- B02 L'aire sous la courbe de l'indinavir baisse de 34 %, celle de la rifabutine augmente de 173 %. Et l'ajout de ritonavir nécessite aussi une baisse de posologie de la rifabutine (risque d'uvéïte).
- B03 L'aire sous la courbe du saquinavir est multipliée par 5 à 8, celle de l'indinavir ne change pas. Mais par ailleurs, des données *in vitro* suggèrent un antagonisme.
- B04 Ces deux molécules inhibent l'UGT et provoquent ainsi une hyperbilirubinémie non conjuguée. Absence de données.

Associations avec précautions d'emploi (C)

- C01 L'absorption de l'indinavir est diminuée par un pH gastrique alcalin => Eviter de l'associer à tous les anti-ulcéreux ou les prendre à 1 à 2 heures d'intervalle. De plus, le lansoprazole étant un (faible) inducteur du CYP3A, il peut abaisser la concentration d'indinavir => Associer avec précautions ou envisager une alternative. A l'inverse, la cimétidine étant un (faible) inhibiteur du CYP3A, elle peut provoquer une élévation de la concentration d'indinavir => Absence de recommandation.
- C02 L'aire sous la courbe de l'indinavir baisse de 38 % (et sa C_{min} de 27 %), celle de l'amprénavir s'élève de 33 % (et sa C_{max} de 18 %). La triple association avec du ritonavir n'est pas évaluée => Posologie initiale possible : indinavir (600 mg x 2/j) + fos-amprénavir (700 mg x 2/j) + ritonavir (100 mg x 2/j). Et doser l'indinavir et l'amprénavir avant une éventuelle adaptation de leurs posologies.
- C03 Ces produits étant un peu inducteurs du CYP3A, il y a risque de baisse des concentrations de l'indinavir.
- C05 L'aire sous la courbe de l'indinavir baisse de 31 % (avec seulement 200 mg/j d'efavirenz), celle de l'efavirenz ne change pas => - soit augmenter la posologie d'indinavir à 1 000 mg x 3/jour ; - soit associer du ritonavir : par rapport à l'association [ritonavir + indinavir], l'ajout d'efavirenz fait baisser l'aire sous la courbe de l'indinavir de 30 % et sa C_{min} de 48 % => Posologie initiale possible : indinavir (800 mg x 2/j) + ritonavir (100 mg x 2/j) + efavirenz (600 mg x 1/j).
Et doser l'indinavir avant une éventuelle adaptation.
- C06 Baisse de 28 % de l'aire sous la courbe de l'indinavir, sans modification de celle de la névirapine => - soit augmenter la posologie d'indinavir à 1 000 mg x 3/jour ; - soit lui associer du ritonavir : posologie initiale possible : [indinavir 800 mg + ritonavir 100 mg + névirapine 200 mg] x 2/j.
Et doser l'indinavir avant une éventuelle adaptation.
- C08 Le voriconazole est métabolisé par les CYP2C19, 2C9 et 3A4, dont il est aussi inhibiteur. Risque d'élévation des concentrations d'indinavir (peu probable en présence de ritonavir) => Le doser et surveiller sa tolérance. L'indinavir peut modifier les concentrations de voriconazole => Surveiller son efficacité et sa tolérance.
- C09 Effets indésirables rénaux de l'indinavir plus fréquents.
- C10 Avec l'indinavir, risque d'élévation des concentrations de ces substrats du CYP3A, donc risque accru d'effets indésirables (sédation prolongée, dépression respiratoire avec l'alprazolam, les opiacés, hypercoagulation avec la warfarine, etc.) => Avant de les associer : évaluer les risques et avantages potentiels, puis surveiller leurs effets indésirables, et envisager de baisser leurs posologies (après dosage de la ciclosporine, du tacrolimus, contrôle de la coagulation pour la warfarine). L'association avec le midazolam, contre-indiquée dans le RCP, est possible avec précautions, si besoin.
- C11 La concentration plasmatique de ces substrats du CYP3A peut augmenter, avec un risque accru de surdosage.
- C12 Risque accru de rhabdomyolyse en cas d'élévation des concentrations de statines => Avec tous les antirétroviraux, éviter les statines métabolisées par le CYP3A (atorvastatine, cérvastatine, lovastatine, simvastatine) et choisir plutôt la pravastatine (non métabolisée par le CYP3A) ou la fluvastatine (métabolisée par le CYP2C9). Rappel : ne pas associer fibrates et statines.
- C13 L'aire sous la courbe de la délavirdine ne change pas, celle de l'indinavir s'élève de 40 % => Doser l'indinavir, adapter sa posologie.
- C14 Avec les inhibiteurs du CYP3A (macrolides, azolés, jus de pamplemousse double concentré), il y a un risque d'élévation des concentrations d'indinavir. Absence de données.
- C15 Potentielle élévation de la concentration d'éthinylestradiol => Surveiller sa tolérance ; d'une façon générale, il est recommandé d'utiliser une contraception mécanique efficace (préservatif).
- C16 Elévation de 62 % de l'aire sous la courbe de l'indinavir et de 68 % de celle du kétoconazole (inhibiteur du CYP3A) => - Sans ritonavir associé : passer à 600 mg x 3/jour d'indinavir ; - Avec du ritonavir associé : Ne pas modifier les posologies.
- C17 La posologie proposée et en cours d'évaluation est : [indinavir 600 mg + Kaletra® 3 gélules] x 2/jour.
Doser l'indinavir et le lopinavir avant une éventuelle adaptation des posologies.
- C18 L'aire sous la courbe du nelfinavir s'élève de 84 %, celle de l'indinavir s'élève de 51 %, permettant 2 prises par jour, sans contraintes alimentaires => Données limitées avec : [nelfinavir 1 250 mg + indinavir 1 200 mg] x 2/jour.
Doser l'indinavir et le nelfinavir avant une éventuelle adaptation des posologies.
- C19 L'aire sous la courbe du ritonavir ne change pas, celle de l'indinavir est multipliée par 5 et permet 2 prises/jour sans contraintes alimentaires => Les posologies étudiées sont : - [ritonavir 200 mg + indinavir 600 mg] x 2/j ; - [ritonavir 100 mg + indinavir 800 mg] x 2/j ; - [ritonavir 100 mg + indinavir 600 mg] x 2/j ; - [ritonavir 100 mg + indinavir 400 mg] x 2/j.
Maintenir les recommandations d'hydratation et surveiller la fonction rénale. Et doser l'indinavir avant une éventuelle adaptation.
- C20 Les antirétroviraux inhibiteurs du CYP3A élèvent les concentrations de ces substrats => Posologies initiales : sildénafil : 25 mg, vardénafil : 5 mg ; tadalafil déconseillé (1/2 vie de 17 heures).

D - Absence de recommandation

- D01 L'aire sous la courbe de l'indinavir augmente de 29 %, celle de la clarithromycine de 53 %, celle de son métabolite hydroxylé actif n'est pas précisée => Doses inchangées.
- D02 Les concentrations de méthadone (substrat des CYP3A, 2B6 et peut-être 2C) sont stables en présence d'indinavir.

VII - 4 nelfinavir

Viracept®

Nom commercial	Viracept® (Agouron, commercialisé par Roche)
Classe	Inhibiteur de la protéase du VIH1
En France	AMM (première en février 1998)
Présentation	- Comprimés pelliculés à 250 mg - Poudre orale à 50 mg/1 g - Prévus ultérieurement : comprimés à 625 mg
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none">• Associé à des analogues nucléosidiques• Patients infectés par le VIH1, d'âge ≥ 3 ans• S'il a déjà reçu des inhibiteurs de protéase, tenir compte de l'histoire thérapeutique et des tests de résistance.
Posologies (adulte)	Au cours des repas : <ul style="list-style-type: none">• 750 mg (= 3 cp) x 3/jour ou• 1 250 mg (= 5 cp) x 2/jour.
Interactions alimentaires et conséquences	Avec des aliments, l'aire sous la courbe est multipliée par 2 à 3, quelle que soit la teneur en lipides => Prendre au cours d'un repas.
Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)	NB : Lors des dosages de nelfinavir, on dose aussi son métabolite actif « M8 ». <ul style="list-style-type: none">- Max (3 h après 750 mg) = 3 000 à 4 000 ng/mL- Min = 1 000 à 3 000 ng/mL- CI95 = 40 ng/mL (450 ng/mL avec protéines).- Cmin cible sur le virus sauvage : 1 000-4 000 ng/mL (rapport Yeni de juillet 2006).
LCR	Passage faible.
Métabolisme	1/2 vie plasmatique = 3,5-5 heures. Métabolisé par le cytochrome P450 (3A4, 2C19, 2C9, 2D6). Est inhibiteur du CYP 3A4. Elimination biliaire.
Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">- Diarrhée (fréquente, contrôlable par des ralentisseurs du transit).- Rashs cutanés.- Élévation des transaminases, des CPK.- Diminution des polynucléaires neutrophiles.- Intolérance au glucose, diabète.- Élévation des triglycérides, cholestérol.- Lipodystrophie.- Hématomes chez l'hémophile.

Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">- Hypersensibilité au produit.- Association à certains médicaments inducteurs ou substrats du CYP3A4 : voir interactions.
Surveiller	<ul style="list-style-type: none">- Saignements chez l'hémophile.- Lipodystrophie.- Transaminases, CPK, polynucl. neutrophiles.- Glycémie, lipides plasmatiques.

Selon le terrain (avant traitement)

- Insuffisance hépatique => suivi pharmacologique (dosage) recommandé.
- Insuffisance rénale => prudence.
- Hémophilie => prudence.
- Diabète préexistant => prudence
- Phénylcétonurie => attention (la poudre contient de l'aspartame).

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Diarrhée => loperamide à faible doses.
- Rashs cutanés : nécessitent rarement l'interruption (sauf urticaire aiguë ou apparition de signes de gravité).

Mutations sur la protéase et résistance au nelfinavir (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence des mutations suivantes :
 - D30N
 - I84A/V
 - N88D/S
 - L90M
- Résistance possible en présence des mutations : V82A/F/S/T + ≥ 2 mutations parmi : L10I, M36I, M46I/L, I54L/M/T/V, A71T/V, V77I.
- D30N est spécifique, mais pas la seule voie de résistance.
- L90M provoque une résistance croisée avec : saquinavir, indinavir.
- V82A/F/S/T provoquent une résistance croisée avec : ritonavir, indinavir.
- I84V provoque une résistance croisée avec : saquinavir, ritonavir, indinavir.
- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

nelfinavir :

Interactions avec risque de diminution d'activité

buprénorphine	Surveiller son efficacité	C01
carbamazépine*	Association non recommandée	B01
codéine	Surveiller son efficacité	C01
délavirdine	Association non recommandée	B02
dexaméthasone	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C02
didanosine*	Espacer les prises	C03
éthinylestrodiol	Utiliser une contraception mécanique	C04
fluvastatine	Surveiller son efficacité	C05
lansoprazole	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C02
méthadone	Adapter sa posologie	C06
morphine	Surveiller son efficacité	C01
phénobarbital*	Association non recommandée	B01
phénytoïne*	Association non recommandée	B01
prednisone	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C02
rifabutine*	Adapter les posologies	C07
rifampicine*	Association contre-indiquée	A01
théophylline	Adapter sa posologie	C08
tipranavir**	Voir le chapitre tipranavir	
voriconazole**	Surveiller l'activité du voriconazole	C09

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

alprazolam*	Surveiller sa tolérance ++	C10
amiodarone	Association contre-indiquée	A02
amphétamines	Informé sur la toxicité +++	C11
(fos-)amprénavir	Ne rien modifier	D01
atazanavir	Association non recommandée	B03
atorvastatine	Choisir une statine sans interaction	C05
azithromycine*	Surveiller sa tolérance	C12
cépravastatine	Choisir une statine sans interaction	C05
ciclosporine	La doser pour adapter sa posologie	C10
cimétidine	Surveiller la tolérance du nelfinavir	C13
cisapride*	Association contre-indiquée	A02
clarithromycine	Surveiller leur tolérance	C14
clindamycine*	Surveiller sa tolérance ++	C10
cocaïne	Informé sur la toxicité +++	C11
dapsone*	Surveiller sa tolérance ++	C10
délavirdine	Association non recommandée	B02
dihydroergotamine*	Association contre-indiquée	A02
diltiazem*	Surveiller sa tolérance ++	C10
efavirenz	Ne rien modifier	D02
ergotamine*	Association contre-indiquée	A02
érythromycine	Surveiller la tolérance du nelfinavir	C13
fluconazole	Surveiller la tolérance du nelfinavir	C13
héroïne	Informé sur la toxicité +++	C11
hydroquinidine	Association contre-indiquée	A02
indinavir	Adapter les posologies	C15

* = interaction mentionnée dans le RCP du nelfinavir.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

interactions médicamenteuses

inhibiteurs calciques dp(§)*	Surveiller leur tolérance ++	C10
itraconazole	Surveiller la tolérance du nelfinavir	C13
josamycine	Surveiller la tolérance du nelfinavir	C13
kétoconazole	Surveiller la tolérance du nelfinavir	C13
lidocaïne	Surveiller sa tolérance ++	C10
lopinavir (+ ritonavir)	Association non recommandée	B03
lovastatine	Choisir une statine sans interaction	C05
miconazole IV	Surveiller la tolérance du nelfinavir	C13
midazolam*	Surveiller sa tolérance ++	C10
névirapine	Ne rien modifier	D03
progestérone	Surveiller sa tolérance ++	C10
quinidine	Association contre-indiquée	A02
rifabutine*	Adapter les posologies	C07
ritonavir	Adapter les posologies	C16
roxithromycine	Surveiller la tolérance du nelfinavir	C13
saquinavir	Adapter les posologies	C17
sildénafil*	Diminuer sa posologie	C18
simvastatine	Choisir une statine sans interaction	C05
tamoxifène	Surveiller sa tolérance ++	C10
testostérone	Surveiller sa tolérance ++	C10
triazolam*	Association contre-indiquée	A02
vardénafil	Diminuer sa posologie	C18
voriconazole**	Surveiller la tolérance	C09

(§) inhibiteurs calciques dihydropyridines : amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine.

Associations contre-indiquées (A)

- A01 L'aire sous la courbe du nelfinavir baisse de 82 %.
- A02 Les concentrations de ces substrats du CYP3A peuvent augmenter, avec risque d'effets indésirables accrus (cisapride : troubles du rythme ; triazolam : sédation prolongée et dépression respiratoire ; dérivés de l'ergot de seigle : ergotisme).

Associations déconseillées (B)

- B01 Risque de baisse des concentrations du nelfinavir (et de son métabolite M8) par ces inducteurs du CYP3A => Envisager une alternative. De plus, l'aire sous la courbe de la phénytoïne baisse également => En cas d'association : surveiller les concentrations de phénytoïne et d'indinavir pour adapter leurs posologies.
- B02 L'aire sous la courbe du nelfinavir est multipliée par 2, celle de la délavirdine baisse de 31 %.
- B03 Les associations : nelfinavir + lopinavir/r ou + atazanavir (± ritonavir) ne sont pas évaluées => Elles ne sont pas recommandées.

Associations avec précautions d'emploi (C)

- C01 Potentielle baisse modérée des concentrations de ces opiacés => Surveiller leurs effets et augmenter leurs posologies si nécessaire.
- C02 Ces produits étant un peu inducteurs du CYP3A, il y a risque de baisse des concentrations du nelfinavir.
- C03 Sous toutes ses formes, la didanosine doit être prise à jeun alors que le nelfinavir doit être pris avec de la nourriture => Prendre le nelfinavir 1 h après ou plus de 2 h avant la ddl.
- C04 Baisse de 47 % de la concentration d'éthinylestradiol ; d'une façon générale, il est recommandé d'utiliser une contraception mécanique efficace (préservatif).
- C05 Risque accru de rhabdomyolyse en cas d'élévation des concentrations de statines => Avec tous les antirétroviraux, éviter les statines métabolisées par le CYP3A (atorvastatine, cérvastatine, lovastatine, simvastatine) et choisir plutôt la pravastatine (non métabolisée par le CYP3A) ou la fluvastatine (étant métabolisée par le CYP2C9, ses concentrations peuvent être diminuées par le nelfinavir). Rappel : ne pas associer fibrates et statines.
- C06 Les concentrations de méthadone (substrat des CYP3A, 2B6 et peut-être 2C) baissent de 29 à 47 % => Adapter sa posologie selon sa concentration et la clinique.
- C07 L'aire sous la courbe du nelfinavir baisse de 32 %, celle de la rifabutine augmente de 207 % =>
- Baisser de 50 % la posologie de rifabutine (risque d'uvéïte) ;
- Doser le nelfinavir pour éventuellement adapter sa posologie.
- C08 Risque de baisse de la concentration de théophylline => Doser ses concentrations pour adapter sa posologie.
- C09 Le voriconazole est métabolisé par les CYP2C19, 2C9 et 3A4, dont il est aussi inhibiteur. Risque d'élévation des concentrations de nelfinavir (peu probable en présence de ritonavir) => Le doser et surveiller sa tolérance. Le nelfinavir peut modifier les concentrations de voriconazole => Surveiller son efficacité et sa tolérance.
- C10 Avec le nelfinavir, risque d'élévation des concentrations de ces substrats du CYP3A, donc risque accru d'effets indésirables (sédation prolongée, dépression respiratoire avec l'alprazolam, les opiacés, hypercoagulation avec la warfarine, etc.) => Avant de les associer : évaluer les risques et avantages potentiels, puis surveiller leurs effets indésirables et envisager de baisser leurs posologies (après dosage de la ciclosporine, du tacrolimus, contrôle de la coagulation pour la warfarine). L'association avec le midazolam, contre-indiquée dans le RCP, est possible avec précautions, si besoin.
- C11 La concentration plasmatique de ces substrats du CYP3A peut augmenter, avec un risque accru de surdosage.
- C12 élévation de 113 % de l'aire sous la courbe de l'azithromycine => Surveiller ses effets indésirables (enzymes hépatiques, audition).
- C13 Avec les inhibiteurs du CYP3A (macrolides, azolés, cimétidine, jus de pamplemousse double concentré), il y a un risque d'élévation des concentrations du nelfinavir (35 % avec le kétoconazole ; probablement peu significative avec fluconazole et itraconazole ; absence de données avec les autres produits).
- C14 Possible élévation des concentrations de la clarithromycine (inhibiteur du CYP3A) et du nelfinavir. Absence de données.

- C15 L'aire sous la courbe du nelfinavir s'élève de 84 %, celle de l'indinavir s'élève de 51 %, permettant 2 prises par jour, sans contraintes alimentaires => Données limitées avec : [nelfinavir 1 250 mg + indinavir 1 200 mg] x 2/jour. Doser l'indinavir et le nelfinavir avant une éventuelle adaptation des posologies.
- C16 L'aire sous la courbe du ritonavir ne change pas ; celle du nelfinavir s'élève de 30 %, sa Cmin de 45 % (avec 100 mg x 2/j de ritonavir) ou de 90 % (avec 200 mg x 2/j de ritonavir) ; pour le métabolite actif du nelfinavir (M8) : son aire sous la courbe augmente de 90 % et sa Cmax de 75 % (avec 100 ou 200 mg x 2/j de ritonavir) => Les posologies pourraient être : [nelfinavir 1 250 mg + ritonavir 100 à 200 mg] x 2/jour. Des posologies en 1 prise par jour sont à l'étude. Doser le nelfinavir avant une éventuelle adaptation de posologie.
- C17 L'aire sous la courbe du saquinavir est multipliée par 3 à 5, celle du nelfinavir augmente de 18 % => Posologies initiales possibles :
- nelfinavir (1,25 g x 2/j) + saquinavir HG (Invirase®) (1 g x 2/j)
- nelfinavir (1,25 g x 2/j) + saquinavir SG (Fortovase®) (1,6 g x 2/j)
Et doser le saquinavir et le nelfinavir pour adapter les posologies.
- C18 Les antirétroviraux inhibiteurs du CYP3A élèvent les concentrations de ces substrats => Posologies initiales : sildénafil : 25 mg, vardénafil : 5 mg ; tadalafil déconseillé (1/2 vie de 17 heures).

Absence de recommandation (D)

- D01 • En l'absence d'autre interaction : élévation de 15 % de l'aire sous la courbe du nelfinavir, de 12 % de sa Cmax et de 14 % de sa Cmin ; pour l'amprénavir : baisse de 14 % de sa Cmax, élévation de 189 % de sa Cmin et de 9 % de son aire sous la courbe => Pas de modification des posologies usuelles.
• En présence d'efavirenz (qui diminue la concentration d'amprénavir et élève celle du nelfinavir), ajouter du ritonavir : posologie initiale possible : fos-amprénavir (700 mg x 2/j) + efavirenz (600 mg x 1/j) + nelfinavir (1 250 mg x 2/j) + ritonavir (100 mg x 2/j). Faire des dosages plasmatiques avant une éventuelle adaptation.
- D02 L'aire sous la courbe du nelfinavir s'élève de 20 %, celle de l'efavirenz ne change pas => Pas de modification des posologies.
- D03 Pharmacocinétique de la névirapine inchangée ; élévation de 4 % de l'aire sous la courbe du nelfinavir => Pas de modification des posologies.

VII - 5 fos-amprénavir

Telzir®

DCI	fos-amprénavir, prodrogue de l'amprénavir (inhibiteur non peptidique de la protéase du VIH).
Classe	
Nom commercial	Telzir® (Vertex, commercialisé par GSK), Lexiva®
En France	AMM (juillet 2004)
Présentations	- Comprimés à 700 mg (= 600 mg d'amprénavir) - Suspension orale à 50 mg/mL (= 43 mg/mL d'amprénavir) contenant du propylène glycol.
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • Associé à d'autres antirétroviraux • Associé à du ritonavir à faible dose • Chez des patients ≥ 6 ans infectés par le VIH1. • Attention : chez les patients déjà traités : <ul style="list-style-type: none"> - modérément : l'association fos-amprénavir/r n'est pas aussi efficace que l'association lopinavir/r - lourdement : n'a pas été suffisamment étudié - dans tous les cas : tenir compte des mutations de résistance et de l'histoire thérapeutique.
Posologies (adulte et enfant ≥ 39 kg)	<p>Associé au ritonavir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • [fos-amprénavir 700 mg + ritonavir 100 mg] x 2/j • Insuffisance hépatique : voir page suivante.
Interactions alimentaires et conséquences	Hydrolyse intestinale en amprénavir + phosphate. Aliments => AUC, Cmax, Tmax non modifiées => peut être pris pendant ou hors des repas.
Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)	Avec [700 mg + ritonavir 100 mg] x 2/j : - Max (1,5 h après) = 5 380 - 6 860 ng/mL - Min (12 h après) = 2 120 ng/mL (1770-2540).
Concentrations efficaces	- CI50 = 40 ng/mL. - Cmin cible sur le virus sauvage : 800-3 000 ng/mL (rapport Yeni de juillet 2006).
LCR	Moins de 1 % de la concentration plasmatique.
Métabolisme	Demi-vie plasmatique : 7 à 11 h sans ritonavir, 15 à 23 h avec ritonavir. Liaison protéique : 90 % (surtout alpha-1 acid-GP). Métabolisé par le cytochrome P450 3A4, dont il est aussi inhibiteur. Élimination biliaire.
Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, flatulences, diarrhées) ; - Rashes cutanés (avec ou sans prurit) : apparaît à la 2^e semaine, disparaît spontanément (sous traitement) en 2 semaines ; peut être sévère ; - Paresthésies buccales et péri-buccales ; - Élévation des transaminases, triglycérides, cholestérol, bilirubine, amylase ; - Hyperglycémie, intolérance au glucose, diabète ; - Hématomes chez l'hémophile.

Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité au produit. - Insuffisance hépatique sévère. - Association à certains médicaments à index thérapeutique étroit substrats du CYP3A4 (amiodarone, astémizole, bépridil, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, pimozide, quinidine, terféndine, midazolam PO, triazolam) ou du CYP2D6 (flécaïnide, propafénone) ; ou à certains inducteurs de ces cytochromes (rifampicine, millepertuis) : voir interactions. - La solution buvable est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 4 ans et en cas de : grossesse, insuffisance rénale ou hépatique, traitement par disulfiram ou métronidazole.
--------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Surveiller	<ul style="list-style-type: none"> - Lipodystrophie, - Glycémie, lipides plasmatiques, transaminases, - Saignements chez l'hémophile.
------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Selon le terrain (avant traitement)

- Allergie connue aux sulfamides => Prudence (le fos-amprénavir contient un radical sulfamide, possibilité de réaction croisée).
- Insuffisance hépatique légère, hépatite chronique B ou C, traitement concomitant anti-VHB ou anti-VHC => Prudence.
- Insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7-9) : posologie recommandée = 450 mg x 2/jour (utiliser la suspension buvable) + ritonavir 100 mg x 1/jour.
- Coadministration avec des inhibiteurs, inducteurs ou substrats du CYP3A4 ou du CYP2D6 => voir interactions.
- Insuffisance rénale => doses inchangées (élimination urinaire < 3 %).

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Rash cutané léger à modéré => l'amprénavir peut être poursuivi ; un traitement par cétirizine peut diminuer l'intensité du prurit et accélérer la résolution de l'éruption.
- Rash cutané sévère ou avec atteinte muqueuse ou avec symptômes systémiques => Arrêt définitif de l'amprénavir.
- Aggravation confirmée d'une atteinte hépatique => Envisager l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Mutations sur la protéase et résistance à l'amprénavir (fos-amprénavir : 700 mg x 2/j + ritonavir : 100 mg x 2/j) (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence des mutations suivantes :
 - I50V
 - V32I + I47A/V
 - ≥ 4 mutations parmi : L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V, L90M.
- Voir aussi l'interprétation de l'algorithme au chapitre « Résistance ».

amprénavir :

Interactions avec risque de diminution d'activité

aluminium (sels)	Espacer les prises	C01
carbamazépine*	Doser l'amprénavir et la carbamazépine	C02
cimétidine	Espacer les prises, surveiller la tolérance	C01
dexaméthasone	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C03
efavirenz	Ajouter du ritonavir (ou du nelfinavir)	C05
ésoméprazole	Espacer les prises	C01
famotidine	Espacer les prises	C01
indinavir	Adapter les posologies	C06
lamivudine	Ne rien modifier	D01
lanzaprazole	Espacer les prises, surveiller l'activité	C01
lopinavir + ritonavir	Ajouter du ritonavir	C07
magnésium (sels)	Espacer les prises	C01
méthadone	Adapter sa posologie	C08
névirapine	Adapter la posologie d'amprénavir	C09
nizatidine	Espacer les prises	C01
oméprazole	Espacer les prises	C01
pantoprazole	Espacer les prises	C01
phénobarbital	Doser l'amprénavir	C02
phénytoïne	Doser l'amprénavir	C02
prednisone	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C03
rabéprazole	Espacer les prises	C01
ranitidine	Espacer les prises	C01
rifabutine*	Adapter la posologie	C10
rifampicine*	Association contre-indiquée	A01
saquinavir	Ajouter du ritonavir	C21
tipranavir**	Voir le chapitre tipranavir	
voriconazole**	Surveiller l'activité du voriconazole	C11

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

abacavir*	Ne rien changer	D02
alprazolam	Surveiller sa tolérance ++	C12
amiodarone	Surveiller sa tolérance ++	C12
amphétamines	Informeur sur la toxicité +++	C13
atazanavir	Association non recommandée	B03
atorvastatine	Choisir une statine sans interaction	C14
buprénorphine	Surveiller sa tolérance ++	C12
cérvastatine	Choisir une statine sans interaction	C14
ciclosporine	La doser pour adapter sa posologie	C12
cimétidine	Espacer les prises, surveiller la tolérance	C01
cisapride*	Association contre-indiquée	A02
clarithromycine	Ne rien modifier	D03
clindamycine*	Surveiller sa tolérance ++	C12
cocaïne	Informeur sur la toxicité +++	C13
codéine	Surveiller sa tolérance ++	C12
dapsone*	Surveiller sa tolérance ++	C12
délavirdine	Adapter la posologie d'amprénavir	C15
diazépam*	Association contre-indiquée	A02
dihydroergotamine*	Association contre-indiquée	A02
diltiazem*	Surveiller sa tolérance ++	C12

* = interaction mentionnée dans le RCP de l'amprénavir.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

interactions médicamenteuses

disulfirame*	Ne pas associer à la sol. buvable	A03
ergotamine*	Association contre-indiquée	A02
érythromycine*	Surveiller leur tolérance	C16
éthanol*	Ne pas associer à la sol. buvable	A03
éthinyloestradiol*	Utiliser une contraception mécanique	C17
fluconazole	Surveiller la tolérance de l'amprénavir	C16
héroïne	Informeur sur la toxicité +++	C13
hydroquinidine	Surveiller sa tolérance ++	C12
indinavir	Adapter les posologies	C06
inhib. calciques (S)*	Surveiller leur tolérance ++	C12
itraconazole	Surveiller la tolérance de l'amprénavir	C16
josamycine	Surveiller la tolérance de l'amprénavir	C16
kétoconazole*	Surveiller leur tolérance	C16
lidocaïne	Surveiller sa tolérance ++	C12
loratadine*	Surveiller sa tolérance ++	C12
lovastatine	Choisir une statine sans interaction	C14
métronidazole*	Ne pas associer à la sol. buvable	A03
miconazole IV	Surveiller la tolérance de l'amprénavir	C16
midazolam*	Surveiller sa tolérance ++	C12
morphine	Surveiller sa tolérance ++	C12
nelfinavir	Ne rien modifier	D04
progestérone	Surveiller sa tolérance ++	C12
quinidine	Surveiller sa tolérance ++	C12
rifabutine*	Adapter la posologie	C10
ritonavir	Adapter la posologie	C18
roxithromycine	Surveiller la tolérance de l'amprénavir	C16
sildénafil*	Diminuer sa posologie	C19
simvastatine	Choisir une statine sans interaction	C14
tamoxifène	Surveiller sa tolérance ++	C12
testostérone	Surveiller sa tolérance ++	C12
triazolam*	Association contre-indiquée	A02
vardénafil	Diminuer sa posologie	C19
vitamine E	Association non recommandée	B02
voriconazole**	Surveiller la tolérance	C11
zidovudine	Surveiller la tolérance de l'AZT	C20

(S) inhibiteurs calciques dihydropyridines : amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine.

Associations contre-indiquées (A)

- A01 Les concentrations d'amprénavir baissent de 82 %.
- A02 Les concentrations de ces substrats du CYP3A peuvent augmenter, avec risque d'effets indésirables accrus (cisapride : troubles du rythme ; triazolam : sédation prolongée et dépression respiratoire ; dérivés de l'ergot de seigle : ergotisme).
- A03 La solution buvable d'Agénérase® contient une grande quantité de propylène glycol (550 mg/mL), principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase => Ne pas associer cette forme au disulfirame, au métronidazole ou à des préparations contenant de l'alcool (ritonavir sol. buvable) ou du propylène glycol.

Associations déconseillées (B)

- B02 Agénérase® contient de la vitamine E (109 UI/capsule de 150 mg, 46 UI/mL de sol. buvable) => Apport supplémentaire non recommandé.

B03 L'association [atazanavir + amprénavir ± ritonavir] n'est pas évaluée. En l'absence de données, elle n'est pas recommandée.

Associations avec précautions d'emploi (C)

- C01 L'absorption de l'amprénavir est diminuée par un pH gastrique alcalin => Eviter de l'associer à tous les anti-ulcéreux ou les prendre à 1 à 2 heures d'intervalle. De plus, le lansoprazole étant un (faible) inducteur du CYP3A, il peut abaisser la concentration d'amprénavir => Associer avec précautions ou envisager une alternative. A l'inverse, la cimétidine étant un (faible) inhibiteur du CYP3A, elle peut provoquer une élévation de la concentration d'amprénavir => Absence de recommandation.
- C02 Risque de baisse des concentrations d'amprénavir par ces inducteurs du CYP3A. En présence de ritonavir associé, l'interaction est probablement moindre => Doser l'amprénavir pour une éventuelle adaptation de posologie. De plus, risque d'élévation de la concentration de carbamazépine => La doser et adapter sa posologie.
- C03 Ces produits étant un peu inducteurs du CYP3A, il y a un risque de baisse des concentrations du amprénavir.
- C05 L'aire sous la courbe de l'efavirenz s'élève de 15 %, celle de l'amprénavir baisse de 36 % => pour compenser cette baisse :
- soit associer du ritonavir : posologies recommandées : ritonavir (100 mg x 2/j) + fos-amprénavir (700 mg x 2/j) + efavirenz (600 mg x 1/j) ; et doser l'amprénavir pour adapter sa posologie ;
 - soit associer du nelfinavir, qui élève la concentration d'amprénavir : association non évaluée : fos-amprénavir (1 400 mg x 2/j) + efavirenz (600 mg x 1/j) + nelfinavir (1 250 mg x 2/j) ; et faire des dosages plasmatiques avant une éventuelle adaptation.
- C06 L'aire sous la courbe de l'indinavir baisse de 38 % (et sa Cmin de 27 %), celle de l'amprénavir s'élève de 33 % (et sa Cmax de 18 %). La triple association avec du ritonavir n'est pas évaluée => Posologie initiale possible : indinavir (600 mg x 2/j) + fos-amprénavir (700 mg x 2/j) + ritonavir (100 mg x 2/j). Et doser l'indinavir et l'amprénavir avant une éventuelle adaptation de leurs posologies.
- C07 La concentration d'amprénavir diminue (de 49 à 83 %) => une dose additionnelle de ritonavir (100 mg x 2/j) doit être ajoutée à : amprénavir (600 mg x 2/j) + lopinavir/rito (400/100 mg x 2/j) ; soit une dose totale de ritonavir de 200 mg x 2/j.
- C08 Les concentrations de méthadone (substrat des CYP3A, 2B6 et peut-être 2C) baissent de 12 à 37 % => Adapter sa posologie selon sa concentration et la clinique.
- C09 Risque de baisse des concentrations d'amprénavir par effet inducteur de la névirapine, absence de données => Absence de recommandations pour la posologie initiale d'amprénavir (± ritonavir) ; doser l'amprénavir avant une éventuelle adaptation.
- C10 L'aire sous la courbe de l'amprénavir baisse de 15 %, celle de la rifabutine augmente de 204 % => Baisser de 50 % la posologie de la rifabutine (risque d'uvéite).
- C11 Le voriconazole est métabolisé par les CYP2C19, 2C9 et 3A4, dont il est aussi inhibiteur. Risque d'élévation des concentrations d'amprénavir (peu probable en présence de ritonavir) => Le doser et surveiller sa tolérance. L'amprénavir peut modifier les concentrations de voriconazole => Surveiller son efficacité et sa tolérance.
- C12 Avec l'amprénavir, risque d'élévation des concentrations de ces substrats du CYP3A, donc risque accru d'effets indésirables

(sédation prolongée, dépression respiratoire avec l'alprazolam, les opiacés, etc.) => Évaluer les risques et avantages potentiels, puis surveiller leurs effets indésirables et envisager de baisser leurs posologies (après dosage de la ciclosporine, contrôle de la coagulation pour la warfarine). L'association avec le midazolam, contre-indiquée dans le RCP, est possible avec précautions.

- C13 La concentration plasmatique de ces substrats du CYP3A peut augmenter, avec un risque accru de surdosage.
- C14 Risque accru de rhabdomyolyse en cas d'élévation des concentrations de statines => Avec tous les antirétroviraux, éviter les statines métabolisées par le CYP3A (atorvastatine, cérivastatine, lovastatine, simvastatine) et choisir plutôt la pravastatine (non métabolisée par le CYP3A) ou la fluvastatine (métabolisée par le CYP2C9). Rappel : ne pas associer fibrates et statines.
- C15 Risque d'élévation des concentrations d'amprénavir => Surveiller sa tolérance, doser ses concentrations pour adapter sa posologie.
- C16 Avec les inhibiteurs du CYP3A (macrolides, azolés, cimétidine), il y a un risque d'élévation des concentrations d'amprénavir. Avec le kétoconazole, l'aire sous la courbe de l'amprénavir augmente de 32 %, celle du kétoconazole de 44 % ; absence de données avec les autres produits. Également potentielle élévation des concentrations d'érythromycine.
- C17 Élévation de 9 % de la concentration d'éthinylestradiol => Surveiller sa tolérance ; d'une façon générale, il est recommandé d'utiliser une contraception mécanique efficace (préservatif).
- C18 Élévation de 131 % de l'aire sous la courbe de l'amprénavir et de 484 % de sa Cmin par le ritonavir (200 mg x 2/j), rendant nécessaire une réduction des posologies des deux produits : ritonavir (100 mg x 2/j) + amprénavir (600 mg x 2/j) Et doser l'amprénavir avant une éventuelle adaptation.
- C19 Les antirétroviraux inhibiteurs du CYP3A élèvent les concentrations de ces substrats => Posologies initiales : sildénafil : 25 mg, vardénafil : 5 mg ; tadalafil déconseillé (1/2 vie de 17 heures).
- C20 Élévation 31 % de l'aire sous la courbe de la zidovudine => Ne pas modifier la posologie mais surveiller la tolérance.
- C21 L'aire sous la courbe du saquinavir baisse de 19 % et sa Cmin de 48 % ; l'aire sous la courbe de l'amprénavir baisse de 32 % et sa Cmin de 14 %. Ne pas associer sans ritonavir et contrôler les concentrations de saquinavir et d'amprénavir.

Absence de recommandation (D)

- D01 Baisse de 9 % de l'aire sous la courbe de la 3TC, cliniquement non significative => Pas de modification des posologies.
- D02 Élévation de 29 %, 27 % et 47 % de respectivement l'aire sous la courbe, la Cmin et la Cmax de l'amprénavir, sans modification des paramètres de l'abacavir.
- D03 L'aire sous la courbe de l'amprénavir augmente de 18 %, celle de la clarithromycine augmente ou baisse de 11 % (absence de données sur son métabolite hydroxylé actif) => Doses inchangées.
- D04
- En l'absence d'autre interaction : élévation de 15 % de l'aire sous la courbe de nelfinavir, de 12 % de sa Cmax et de 14 % de sa Cmin ; pour l'amprénavir : baisse de 14 % de sa Cmax, élévation de 189 % de sa Cmin et de 9 % de son aire sous la courbe => Pas de modification des posologies usuelles.
 - Avec de l'efavirenz (qui abaisse la concentration d'amprénavir et élève celle du nelfinavir), ajouter du ritonavir (voir chp. nelfinavir).

VII - 6 lopinavir (+ ritonavir)

Kaletra®, Aluvia®

Nom commercial	Kaletra® (Abbott)
Classe	Inhibiteur de protéase du VIH (lopinavir) potentialisé par un inhibiteur de CYP450 à faible dose.
En France	AMM (première en mars 2001)
Présentations	<ul style="list-style-type: none">• Comprimés se conservant à température ambiante (y compris en pays tropicaux) et contenant :<ul style="list-style-type: none">• 200 mg de lopinavir + 50 mg de ritonavir• 100 mg de lopinavir + 25 mg de ritonavir• Solution buvable contenant 42 % d'alcool et : 80 mg/mL de lopinavir + 20 mg/mL de ritonavir.
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none">• Adulte et enfant > 2 ans infectés par le VIH1,• en association à d'autres antirétroviraux. Données surtout en premier traitement, limitées chez le patient multitraité. En cas de traitement antérieur par inhibiteur de protéase : tenir compte des mutations de résistance et de l'histoire thérapeutique.
Posologies (adulte)	<ul style="list-style-type: none">• 2 comprimés à 200/50 mg x 2 fois/jour, au cours ou en dehors d'un repas ; ne pas mâcher, couper ou broyer les comprimés.• ou (5 mL de sol. buvable) x 2 fois/jour, au cours d'un repas.• En association à l'efavirenz ou à la névirapine (voir interactions) : passer à 4 capsules x 2/jour ou à 3 comprimés x 2/jour de Kaletra®.
Interactions alimentaires et conséquences	<ul style="list-style-type: none">• L'absorption des comprimés est équivalente avec ou sans nourriture, ce qui n'est pas le cas avec la solution buvable (ni avec les anciennes capsules molles).
Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)	<ul style="list-style-type: none">• Du lopinavir associé au ritonavir :<ul style="list-style-type: none">- Max (4 h après 400 mg) = 8 000 à 10 000 ng/mL- Min (12 h après 400 mg) = 3 000 à 5 000 ng/mL- CI50 = 3 à 17 ng/mL (avec protéines : 40 à 180).- Cmin cible sur le virus sauvage : 3 000-8 000 ng/mL (rapport Yeni de juillet 2006).
LCR	Absence de données.
Métabolisme	<ul style="list-style-type: none">• Du lopinavir associé au ritonavir : Liaison protéique : 98 à 99 %. 1/2 vie plasmatique = 5 à 6 heures. Métabolisé par le foie (CYP3A). Élimination biliaire (moins de 3 % urinaire). Le lopinavir est un inhibiteur modéré du CYP3A.• Le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP3A4 mais aussi inducteur (et auto-inducteur) => élévation puis stabilisation de la concentration de lopinavir après 10 à 16 jours.

Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">- Hypersensibilité à l'un des composants.- Insuffisance hépatique sévère.- Associations à certains médicaments, inducteurs ou substrats du CYP3A4 (voir interactions).- Grossesse, sauf nécessité (risque humain inconnu).
--------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">- Diarrhées (moins fréquentes avec les comprimés) ;- Nausées, vomissements, douleurs abdominales ;- Eruption cutanée, prurit, acné ;- Asthénie, céphalée, somnolence ;- Hypercholestérolémie (8,5 %) et hypertriglycéridémie (8 %) avec risque de pancréatite ;- Élévation de : ASAT, ALAT, gGT, glycémie ;- Allongement de l'espace PR (rare).
--------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Surveiller	<ul style="list-style-type: none">- Lipides plasmatiques et signes de pancréatite ;- Glycémie, transaminases ;- Saignements chez l'hémophile.
------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Selon le terrain (avant traitement)

- Troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris hépatite chronique active) => Surveillance rapprochée.
- Insuffisance hépatique sévère. => contre-indication.
- Insuffisance rénale => faible élimination urinaire mais prudence si sévère.
- Hémophilie => surveiller les saignements.
- Anomalies préexistantes des lipides sanguins => surveiller +++.
- Diabète préexistant => surveiller +++.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Diarrhée => loperamide à faible dose.
- Hyperlipidémies => voir le chapitre effets indésirables.
- Pancréatite => arrêter le traitement par lopinavir.
- Aggravation confirmée d'une atteinte hépatique => envisager une interruption ou l'arrêt du lopinavir.

Mutations sur la protéase et résistance au lopinavir/r (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence de la mutation I47A ou L76V.
- Parmi les mutations suivantes : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46/L, I50V, F53L, I54L/M/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/S/T, I84V, L90M :
 - 4 ou 5 présentes => résistance possible ;
 - ≥ 6 présentes => résistance certaine.
- Les mutations L10F/I/R/V, K20M/R, I54L/M/T/V, V82A/F/S/T, I84V et L90M font partie des mutations de résistance à plusieurs inhibiteurs de protéase.
- Dans le Kaletra®, le lopinavir atteint une Cmin 50 fois supérieure à la CI50 pour le VIH de type sauvage. Il faut donc l'accumulation d'un certain nombre de mutations pour induire une résistance au lopinavir.
- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

lopinavir (+ ritonavir) § :

Interactions avec risque de diminution d'activité

abacavir	Absence de recommandations.	D01
acide valproïque	Surveiller son efficacité	C01
amprénavir	Ajouter du ritonavir	C15
atovaquone**	Surveiller son activité	C02
buprénorphine	Surveiller son efficacité	C03
caféine	Surveiller son efficacité	C01
carbamazépine*	Association non recommandée	B01
codéine	Surveiller son efficacité	C03
colestiramine	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C04
dexaméthasone*	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C05
didanosine*	Espacer les prises	C06
efavirenz	Augmenter la posologie de lopinavir	C21
éthinylestadiol*	Utiliser une contraception mécanique	C07
fluvastatine	Surveiller son activité	C08
fosphénytoïne	Association non recommandée	B01
kétoprofène	Surveiller son efficacité	C01
lansoprazole	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C05
loréramide	Surveiller son efficacité	C01
lorazépam	Surveiller son efficacité	C01
méfloquine	Doser le lopinavir	C09
méthadone*	Adapter sa posologie	C10
métoclopramide	Surveiller son efficacité	C01
morphine	Surveiller son efficacité	C03
naloxone	Surveiller son efficacité	C01
naltrexone	Surveiller son efficacité	C01
naproxène	Surveiller son efficacité	C01
névirapine*	Adapter la posologie de lopinavir	C26
oméprazole	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C05
oxazépam	Surveiller son efficacité	C01
paracétamol	Surveiller son efficacité	C01
phénobarbital*	Association non recommandée	B01
phénytoïne*	Association non recommandée	B01
prednisone	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C05
rifampicine*	Association contre-indiquée	A01
temazépam	Surveiller son efficacité	C01
ténofovir	Ne rien modifier	D06
théophylline*	Adapter sa posologie	C11
tipranavir**	Voir le chapitre tipranavir	
voriconazole**	Surveiller l'activité du voriconazole	C12
zidovudine**	Ne rien modifier	D03

Interactions avec risque accru d'effets indésirables

alprazolam	Surveiller sa tolérance ++	C13
amiodarone*	Association contre-indiquée	A02
amitriptyline	Surveiller sa tolérance ++	C13
amphétamines	Informé sur la toxicité +++	C14
atazanavir*	Association non recommandée	B03
atorvastatine	Choisir une statine sans interaction	C08

* = interaction mentionnée dans le RCP du lopinavir (+ ritonavir).

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

§ : Interactions avec l'association commercialisée.

interactions médicamenteuses

bromocriptine	Surveiller sa tolérance ++	C13
carbamazépine*	Association non recommandée	B01
cérvastatine	Choisir une statine sans interaction	C08
chlorpromazine	Surveiller sa tolérance ++	C13
ciclosporine	La doser pour adapter sa posologie	C13
cimétidine	Surveiller leur tolérance ++	C18
cisapride*	Association contre-indiquée	A02
clarithromycine*	Adapter sa posologie	C19
clindamycine	Surveiller sa tolérance ++	C13
clonazepam	Surveiller sa tolérance ++	C13
cocaïne	Informé sur la toxicité +++	C14
cotrimoxazole*	Ne rien modifier	D04
cyclophosphamide	Surveiller sa tolérance ++	C13
dapsone	Surveiller sa tolérance ++	C13
délavirdine	Adapter la posologie du lopinavir	C20
dexaméthasone*	Surveiller sa tolérance ++	C05
dextropropoxyphène*	Association contre-indiquée	A02
diazépam*	Surveiller sa tolérance ++	C13
diclofénac	Surveiller sa tolérance ++	C13
dihydroergotamine*	Association contre-indiquée	A02
diltiazem*	Surveiller sa tolérance ++	C13
disulfirame*	Eviter la solution buvable de lopinavir	A03
doxorubicine	Surveiller sa tolérance ++	C13
ergotamine*	Association contre-indiquée	A02
érythromycine	Surveiller leur tolérance ++	C18
estazolam*	Association contre-indiquée	A02
fluconazole	Surveiller leur tolérance ++	C18
fluoxétine	Surveiller leur tolérance ++	C18
flurbiprofène	Surveiller sa tolérance ++	C13
glibenclamide	Surveiller sa tolérance ++	C13
glipizide	Surveiller sa tolérance ++	C13
halopéridol	Surveiller sa tolérance ++	C13
héroïne	Informé sur la toxicité +++	C14
hydroquinidine	Surveiller sa tolérance ++	C13
ibuprofène	Surveiller sa tolérance ++	C13
indinavir	Adapter les posologies	C22
indométacine	Surveiller sa tolérance ++	C13
inhibiteurs calciques dp(§)*	Surveiller leur tolérance ++	C13
interféron alpha	Absence de recommandation	D05
itraconazole*	Surveiller leur tolérance ++	C18
josamycine	Surveiller leur tolérance ++	C18
kétoconazole*	Surveiller leur tolérance ++	C18
lansoprazole	Surveiller sa tolérance ++	C05
lévonorgestrel	Surveiller sa tolérance ++	C13
lidocaïne*	Surveiller sa tolérance ++	C13
loratadine	Surveiller sa tolérance ++	C13
losartan	Surveiller sa tolérance ++	C13
lovastatine	Choisir une statine sans interaction	C08

(§) inhibiteurs calciques dihydropyridines : amlodipine, féلودipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine.

lopinavir (+ ritonavir) § :

Interactions avec risque accru d'effets indésirables (suite)

médroxy-progestérone	Surveiller sa tolérance ++	C13
méthysergide	Surveiller sa tolérance ++	C13
métronidazole*	Eviter la solution buvable de lopinavir	A03
miconazole IV	Surveiller leur tolérance ++	C18
midazolam*	Surveiller sa tolérance ++	C13
nelfinavir	Association non recommandée	C24
oméprazole	Surveiller sa tolérance	C05
phénytoïne*	Association non recommandée	B01
piroxicam	Surveiller sa tolérance ++	C13
prazépam	Surveiller sa tolérance ++	C13
prednisolone	Surveiller sa tolérance ++	C13
prednisone	Surveiller sa tolérance	C05
probénécide	Surveiller sa tolérance ++	C13
progestérone	Surveiller sa tolérance ++	C13
proguanil	Surveiller sa tolérance ++	C13
prométhazine	Surveiller sa tolérance ++	C13
propranolol	Surveiller sa tolérance ++	C13
quinidine	Surveiller sa tolérance ++	C13
quinine	Surveiller sa tolérance ++	C13
rifabutine*	Adapter la posologie de rifabutine	C27
ritonavir	Sur-association possible	C23
roxithromycine	Surveiller leur tolérance ++	C18
saquinavir	Adapter les posologies	C25
sildénafil*	Diminuer sa posologie	B02
simvastatine	Choisir une statine sans interaction	C08
tamoxifène	Surveiller sa tolérance ++	C13
ténofovir	Ne rien modifier	D06
testostérone	Surveiller sa tolérance ++	C13
triazolam*	Association contre-indiquée	A02
triméthoprime*	Ne rien modifier	D04
vardénafil	Diminuer sa posologie	B02
vinblastine	Surveiller sa tolérance ++	C13
vincristine	Surveiller sa tolérance ++	C13
voriconazole**	Surveiller la tolérance	C12

Associations contre-indiquées (A)

- A01 Les concentrations de lopinavir baissent probablement de façon importante (celle de ritonavir de 35 %).
- A02 Les concentrations de ces substrats du CYP3A peuvent augmenter, avec risque d'effets indésirables accrus (cisapride : troubles du rythme ; triazolam : sédation prolongée et dépression respiratoire ; dérivés de l'ergot de seigle : ergotisme). A noter que dans une étude, l'aire sous la courbe de la péthidine associée au ritonavir a au contraire diminué de 67 %.
- A03 La solution buvable de Kaletra® contenant 42 % d'alcool, il y a un risque de réaction antabuse.

* = interaction mentionnée dans le RCP du lopinavir (+ ritonavir).

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

§ : Interactions avec l'association commercialisée.

interactions médicamenteuses

Associations déconseillées (B)

- B01 Risque de baisse des concentrations de lopinavir par ces produits inducteurs du CYP3A. De plus, le ritonavir étant un puissant inhibiteur du CYP3A, il y a un risque d'élévation significative des concentrations de carbamazépine et de phénytoïne => Évaluer les risques et avantages potentiels, puis surveiller leurs effets indésirables et concentrations et envisager de diminuer leurs posologies.
- B02 Les antirétroviraux inhibiteurs du CYP3A élèvent les concentrations de ces substrats => Associations déconseillées ; en cas de prescription : ne pas dépasser 25 mg de sildénafil en 48 heures ; absence de recommandation pour le vardénafil ; ne pas associer le tadalafil (1/2 vie de 17 heures).
- B03 L'association [atazanavir + lopinavir + ritonavir] n'est pas évaluée. En l'absence de données, elle n'est pas recommandée.

Associations avec précautions d'emploi (C)

- C01 Le ritonavir étant aussi inducteur de certaines isoformes du cytochrome P450 et de la glucuroconjugaison, il y a une potentielle baisse modérée de la concentration plasmatique de ces produits :
 • Surveiller leurs effets, augmenter leurs posologies si nécessaire.
 • Peuvent donc être associés sans risque au ritonavir :
 - à la différence d'autres benzodiazépines : le lorazépam (Equitam®, Lorazépam®, Temesta®), le temazépam (Normison®) et l'oxazépam (Seresta®) ;
 - à la différence d'autres anticonvulsivants et d'autres thymorégulateurs : l'acide valproïque (Depakine®, Valproate de sodium®, Dépakote®) ;
 - à la différence d'autres bêta-bloquants : le labétalol (Trandate®).
- C02 Potentielle baisse modérée de la concentration plasmatique d'atovaquone => Une augmentation de posologie peut être nécessaire.
- C03 Potentielle baisse modérée des concentrations de ces opiacés => Surveiller leurs effets et augmenter leurs posologies si nécessaire.
- C04 Potentielle diminution de la concentration plasmatique du ritonavir par interférence avec son absorption.
- C05 Ces produits étant un peu inducteurs du CYP3A, il y a un risque de baisse des concentrations du ritonavir. A l'inverse, le ritonavir peut élever significativement leurs concentrations => Évaluer les risques et avantages potentiels, surveiller l'activité antirétrovirale et les effets indésirables et envisager de baisser leurs posologies.
- C06 Diminution de 13 % de l'aire sous la courbe de la didanosine => Pas de modification de posologie. Sous toutes ses formes, la ddl doit être prise à jeun et le lopinavir de préférence lors d'un repas.
- C07 Baisse probable de la concentration d'éthinylestradiol ; d'une façon générale, il est recommandé d'utiliser une contraception mécanique efficace (préservatif).
- C08 Risque accru de rhabdomyolyse en cas d'élévation des concentrations de statines => Avec tous les antirétroviraux, éviter les statines métabolisées par le CYP3A (atorvastatine, cérivastatine, lovastatine, simvastatine) et choisir plutôt la pravastatine (non métabolisée par le CYP3A) ou la fluvastatine (celle-ci étant métabolisée par le CYP2C9, ses concentrations peuvent être diminuées par le ritonavir). Rappel : ne pas associer fibrates et statines.

Associations avec précautions d'emploi (suite) (C)

- C09 Avec : méfloquine (250 mg/sem.) + ritonavir (200 mg x 2/j) :
- l'aire sous la courbe de la méfloquine est inchangée ;
 - celle du ritonavir baisse de 35 % et sa Cmin de 54 %.
- Mécanisme inconnu (effet non retrouvé sur l'indinavir, le nelfinavir). Risque de baisse de la concentration de lopinavir, non évalué. => Surveiller la concentration de lopinavir.
- C10 Les concentrations de méthadone (substrat des CYP3A, 2B6 et peut-être 2C) baissent => Adapter sa posologie selon sa concentration et la clinique.
- C11 Baisse de 45 % de l'aire sous la courbe de la théophylline ; => Doser ses concentrations, pour adapter sa posologie.
- C12 Le voriconazole est métabolisé par les CYP2C19, 2C9 et 3A4, dont il est aussi inhibiteur. Risque d'élévation des concentrations de lopinavir et de ritonavir => Doser le lopinavir et surveiller sa tolérance. Le lopinavir et le ritonavir peuvent modifier les concentrations de voriconazole => Surveiller son efficacité et sa tolérance.
- C13 Avec le ritonavir, risque d'élévation des concentrations de ces substrats du CYP3A, donc risque accru d'effets indésirables (sédation prolongée, dépression respiratoire avec l'alprazolam, les opiacés, hypercoagulation avec la warfarine, etc.) => Avant de les associer : évaluer les risques et avantages potentiels, puis surveiller leurs effets indésirables et envisager de baisser leurs posologies (après dosage de la ciclosporine, du tacrolimus, contrôle de la coagulation pour la warfarine). L'association avec le midazolam, contre-indiquée dans le RCP, est possible avec précautions, si besoin. Avec la quinidine, l'hydroquinidine, la lidocaïne (voie générale) ou le bépridil : surveiller leurs concentrations et l'ECG (espace QT).
- C14 La concentration plasmatique de ces substrats du CYP3A peut augmenter, avec un risque accru de surdosage (cas mortels décrits avec l'ectasy). Les concentrations d'héroïne peuvent au contraire baisser, incitant l'utilisateur à augmenter les doses.
- C15 La concentration d'amprénavir diminue (de 49 à 83 %) => une dose additionnelle de ritonavir (100 mg x 2/j) doit être ajoutée à : amprénavir (600 mg x 2/j) + lopinavir/rito (400/100 mg x 2/j) ; soit une dose totale de ritonavir de 200 mg x 2/j.
- C18 Avec les inhibiteurs du CYP3A (macrolides, azolés, cimétidine, jus de pamplemousse double concentré...), il y a un risque d'élévation des concentrations à la fois du ritonavir, du lopinavir et de ces produits. Surveiller leur tolérance et envisager de diminuer la posologie du produit associé. Avec l'érythromycine, surveiller particulièrement l'espace QT. Ne pas dépasser 200 mg/j de kétoconazole ou d'itraconazole.
- C19 Des augmentations modérées de l'aire sous la courbe de la clarithromycine sont attendues => Envisager de diminuer sa posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Surveiller particulièrement l'espace QT.
- C20 L'aire sous la courbe du ritonavir s'élève de 70 % et celle du lopinavir risque aussi d'augmenter => Surveiller sa tolérance et doser ses concentrations pour adapter sa posologie.
- C21 Les concentrations d'efavirenz baissent d'environ 15 %, l'aire sous la courbe et la Cmin du lopinavir baissent significativement => Ne pas modifier la posologie d'efavirenz mais passer à 4 gélules x 2/jour de Kaletra® (au lieu de 3 gélules x 2/jour).

- C22 La posologie proposée et en cours d'évaluation est : [indinavir 600 mg + Kaletra® 3 gélules] x 2/jour. Doser l'indinavir et le lopinavir avant une éventuelle adaptation des posologies.
- C23
- L'effet potentialisateur pharmacocinétique du ritonavir sur le lopinavir est utilisé dans la posologie fixe du Kaletra® (capsules molles de 33,3 mg de ritonavir + 133,3 mg de lopinavir).
 - L'ajout supplémentaire de ritonavir (100 mg x 2) provoque une élévation de l'aire sous la courbe du lopinavir de 33 % et de sa Cmin de 64 % => A utiliser en cas de prise d'un inducteur et toujours en contrôlant la concentration plasmatique de lopinavir.
 - En cas d'association du Kaletra® avec de l'efavirenz ou de la névirapine (inducteurs), il est recommandé de passer si besoin à 4 gélules x 2/jour de Kaletra® plutôt que d'ajouter seulement du ritonavir.
- C24 Absence de données, absence de recommandations.
- C25 Elévation des concentrations du saquinavir comme avec le ritonavir, sans modifications de celles du lopinavir => Posologie initiale possible : saquinavir : 800 mg x 2/j + Kaletra® : 3 gélules x 2/j ; et doser le saquinavir et le lopinavir pour adapter les posologies.
- C26 Risque de baisse des concentrations de lopinavir par effet inducteur de la névirapine => Ne pas modifier la posologie de névirapine, mais envisager Kaletra® à 4 gélules x 2/jour ; et doser le lopinavir avant une éventuelle adaptation.
- C27 L'aire sous la courbe de la rifabutine est multipliée par 5,7. => Baisser de 75 % la dose de rifabutine (150 mg x 1 jour sur 2), voire davantage.

Absence de recommandation (D)

- D01 Le ritonavir étant inducteur de la glucuroconjugaison, il peut faire baisser les concentrations plasmatiques d'abacavir ; signification clinique inconnue.
- D02 Pharmacocinétique de la névirapine inchangée ; baisse de 11 % de l'aire sous la courbe du ritonavir, considérée comme non significative.
- D03 Le ritonavir est inducteur de la glucuroconjugaison ; à doses thérapeutiques, il fait baisser de 25 % l'aire sous la courbe de la zidovudine => pas de modification des posologies.
- D04 Elévation de 20 % de l'aire sous la courbe du triméthoprime et diminution de 20 % de celle du sulfaméthoxazole => Pas de modification des posologies.
- D05 Potentielle élévation de la concentration plasmatique du ritonavir.
- D06 Baisse de 15 % de la Cmax et de l'aire sous la courbe du lopinavir et élévation de l'ordre de 30 % de celles du ténofovir, considérées comme non significatives.

VII - 7 atazanavir

Reyataz®

Nom commercial	Reyataz® (Bristol-Myers-Squibb)
Classe	Inhibiteur azapeptidique de la protéase du VIH.
En France	première AMM en mars 2004
Présentation	Gélules à 100, 150, 200 et 300 mg.
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • En association à d'autres antirétroviraux • Chez l'adulte infecté par le VIH-1 • En tenant compte des tests de résistance et des traitements antérieurs reçus.
Posologies (adulte)	<ul style="list-style-type: none"> • Associé à du ritonavir à faible dose : [atazanavir : 300 mg (2 gélules à 150 mg) + ritonavir : 100 mg] x 1 fois/jour • au cours d'un repas. • Ne pas augmenter la posologie du ritonavir (risque d'effets indésirables accrus : cardiaques, hyperbilirubinémie...). • Si avec du ténofovir : posologie inchangée. • Si avec de l'efavirenz (600 mg x 1 fois/jour) : [atazanavir : 400 mg (2 gélules à 200 mg) + ritonavir : 100 mg] x 1 fois/jour. • Associations non recommandées : névirapine (inducteur), indinavir (hyperbilirubinémie), autres inhibiteurs de protéase (absence de données).
Interactions alimentaires et conséquences	<ul style="list-style-type: none"> • L'alimentation diminue de moitié la variabilité de la Cmax et de l'aire sous la courbe => A prendre pendant un repas. • L'absorption de l'atazanavir peut être diminuée par un pH gastrique augmenté, quelle qu'en soit la cause => Ne pas associer d'inhibiteurs de la pompe à proton et n'associer de tampons anti-acides que 2 heures après ou 1 heure avant.
Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)	<ul style="list-style-type: none"> - A l'état d'équilibre après 1 prise par jour de [atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg] : Cmax (3 h) = 5 233 ng/mL (écart type : 3 033) Cmin (24 h) = 862 ng/mL (écart type : 838) - CE50 = 2,6 à 5,3 nM ; CE90 = 9 à 15 nM. - Cmin cible sur le virus sauvage : 200 -1 000 ng/mL (rapport Yeni de juillet 2006).
LCR	L'atazanavir a été détecté.
Métabolisme	Liaison protéique : 86 %. Métabolisé par le foie (CYP3A4). Demi-vie plasmatique = 8,6 heures. Elimination surtout biliaire (urinaire inchangée : 7 %).
Surveiller	<ul style="list-style-type: none"> - Bilirubine, transaminases, glycémie, lipides ; - Saignements chez l'hémophile ; - Lipodystrophie.

Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au produit. • Insuffisance hépatique modérée à sévère. • Associations à certains médicaments : <ul style="list-style-type: none"> - inducteurs : rifampicine, millepertuis ; - substrats du CYP3A4 à indice thérapeutique étroit (cisapride, pimozide, quinidine, bépridil, dérivés de l'ergot de seigle) ; - inhibiteurs de la pompe à proton ; - inhibiteur de l'UDP-GT (indinavir) (déconseillé). • Malabsorption du glucose ou du galactose. • Allaitement.
--------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperbilirubinémie non conjuguée (par inhibition de l'UDP-GT 1A1), avec ictère dose-dépendant. - Troubles digestifs : nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales ; - Céphalées, insomnie ; rash. - Allongements des espaces PR et QT, BAV du 1^{er} degré chez le volontaire sain, à 800 mg/jour. - Moins dyslipidémiant (avec ou sans ritonavir) que les inhibiteurs de protéase comparés (impact clinique, notamment cardiovasculaire inconnu). - Elévations de : amylasémie, créatine kinase, lipasémie, ASAT/ALAT.
--------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Selon le terrain (avant traitement)

- Insuffisance rénale : aucune adaptation de posologie nécessaire.
- Insuffisance hépatique : légère => Avec précaution ; modérée à sévère => Contre-indication.
- Aggravation d'hépatite B ou C => Envisager l'interruption ou l'arrêt.
- Antécédent de BAV du 2^e et 3^e degré ou bloc de branche complet, ou traitement concomitant par médicament allongeant l'espace PR => Précaution, peser le rapport bénéfice/risque.
- Grossesse : peser le bénéfice/risque ; allaitement : contre-indication.
- Hémophilie : absence de données
=> Surveiller les saignements, adapter la dose de facteur VIII.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Ictère ou hyperbilirubinémie intolérable par le patient => arrêter le traitement par atazanavir, mais ne pas diminuer sa posologie.

Mutations sur la protéase et résistance à l'atazanavir (atazanavir : 300 mg x 1/j + ritonavir : 100 mg x 1/j) (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Résistance certaine en présence des mutations suivantes :
 - I50L
 - ≥ 3 mutations parmi : L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M.
- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

atazanavir :

Interactions avec risque de diminution d'activité

aluminium (sels)	Espacer les prises	C01
carbamazépine	Association non recommandée	B02
cimétidine*	Surveiller la concentration d'atazanavir	C01
clarithromycine*	Ne rien modifier	D01
dexaméthasone	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C02
didanosine*	Prendre la ddl 2 heures après l'atazanavir	C03
efavirenz*	Augmenter la posologie d'atazanavir	C04
ésoméprazole*	Association contre-indiquée	A04
éthinyloestradiol	Utiliser une contraception mécanique	C05
famotidine*	Espacer les prises	C01
lansoprazole*	Association contre-indiquée	A04
magnésium (sels)	Espacer les prises	C01
méthadone	Adapter sa posologie	C06
névrapine*	Association non recommandée	B03
nizatidine*	Espacer les prises	C01
oméprazole*	Association contre-indiquée	A04
pantoprazole*	Association contre-indiquée	A04
phénobarbital	Association non recommandée	B02
phénytoïne	Association non recommandée	B02
prednisone	Surveiller l'activité antirétrovirale ++	C02
primidone	Association non recommandée	B02
rabéprazole*	Association contre-indiquée	A04
ranitidine*	Espacer les prises	C01
rifampicine*	Association contre-indiquée	A02
ténofovir*	Toujours associer du ritonavir	C07
tipranavir**	Voir le chapitre tipranavir	
voriconazole**	Surveiller l'activité du voriconazole	C08
alprazolam	Surveiller sa tolérance ++	C09
amiodarone*	Surveiller sa tolérance ++	C09
amphétamines	Informersur la toxicité +++	C10
(fos-)amprénavir*	Association non recommandée	B04
aténolol	Ne rien modifier	D02
atorvastatine*	Choisir une statine sans interaction	C11
buprénorphine	Surveiller sa tolérance ++	C09
carbamazépine	Association non recommandée	B02
cérvastatine*	Choisir une statine sans interaction	C11
ciclosporine*	La doser pour adapter sa posologie	C09
cisapride*	Association contre-indiquée	A03
clindamycine	Surveiller sa tolérance ++	C09
cocaïne	Informersur la toxicité +++	C10
codéine	Surveiller sa tolérance ++	C09
dapsone	Surveiller sa tolérance ++	C09
dihydroergotamine*	Association contre-indiquée	A03
diltiazem*	Réduire sa posologie	C09

* = interaction mentionnée dans le RCP de l'atazanavir.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

interactions médicamenteuses

ergotamine*	Association contre-indiquée	A03
érythromycine	Surveiller la tolérance de l'atazanavir	C12
éthinyloestradiol	Utiliser une contraception mécanique	C05
fluconazole	Surveiller la tolérance de l'atazanavir	C12
héroïne	Informersur la toxicité +++	C10
hydroquinidine*	Association contre-indiquée	A03
indinavir*	Association non recommandée	B05
inhibiteurs calciques dp(\$)	Surveiller leur tolérance ++	C09
irinotécan*	Surveiller sa tolérance	C16
itraconazole*	Surveiller la tolérance de l'atazanavir	C12
josamycine	Surveiller la tolérance de l'atazanavir	C12
kétoconazole*	Surveiller la tolérance de l'atazanavir	C12
lidocaïne*	Surveiller sa tolérance ++	C09
lopinavir* + ritonavir	Association non recommandée	B04
lovastatine*	Choisir une statine sans interaction	C11
méthadone	Adapter sa posologie	C06
miconazole IV	Surveiller la tolérance de l'atazanavir	C12
midazolam	Surveiller sa tolérance ++	C09
morphine	Surveiller sa tolérance ++	C09
nelfinavir*	Association non recommandée	B04
phénytoïne	Association non recommandée	B02
progestérone	Surveiller sa tolérance ++	C09
quinidine*	Association contre-indiquée	A03
rifabutine*	Réduire sa posologie	C13
ritonavir*	Association recommandée	C14
roxithromycine	Surveiller la tolérance de l'atazanavir	C12
saquinavir*	Ajouter du ritonavir	C17
sildénafil*	Diminuer sa posologie	C15
simvastatine*	Choisir une statine sans interaction	C11
tamoxifène	Surveiller sa tolérance ++	C09
testostérone	Surveiller sa tolérance ++	C09
tipranavir*	Association non recommandée	B04
triazolam	Association contre-indiquée avec ritonavir	C09
vardénafil	Diminuer sa posologie	C15
vérapamil*	Surveiller sa tolérance ++	C09
voriconazole**	Surveiller la tolérance	C08

(\$) inhibiteurs calciques dihydropyridines : amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine.

Associations contre-indiquées (A)

- A02 Les concentrations d'atazanavir baissent probablement de façon importante.
- A03 Les concentrations de ces substrats du CYP3A peuvent augmenter fortement en association à [atazanavir + ritonavir], avec risque d'effets indésirables accrus (cisapride, quinidine, bépridil : troubles du rythme ; triazolam : sédation prolongée et dépression respiratoire ; dérivés de l'ergot de seigle : ergotisme).
- A04 Baisse importante (75 %) des concentrations d'atazanavir.

Associations déconseillées (B)

- B02 Risque de baisse des concentrations d'atazanavir par ces inducteurs du CYP3A. Le ritonavir peut compenser cet effet, mais aussi élever les concentrations de carbamazépine et de phénytoïne => Associations non recommandées. En cas d'association nécessaire, pratiquer des dosages.
- B03 La névirapine étant un inducteur du CYP3A4, les concentrations d'atazanavir devraient diminuer. Absence de données.
- B04 Absence de données sur les associations [atazanavir ± ritonavir] avec amprénavir, lopinavir, nelfinavir ou tipranavir.
- B05 Ces deux molécules inhibent l'UGT et provoquent ainsi une hyperbilirubinémie non conjuguée. Absence de données.

Associations avec précautions d'emploi (C)

- C01 L'augmentation du pH gastrique peut entraîner une baisse de concentration de l'atazanavir associé au ritonavir => Eviter de les associer aux antiacides ou les prendre 2 h avant ou 1 h après les antiacides (ou les médicaments tamponnés). A l'inverse, la cimétidine étant un (faible) inhibiteur du CYP3A, elle peut provoquer une élévation de la concentration d'atazanavir => Doser l'atazanavir.
- C02 Ces produits étant un peu inducteurs du CYP3A, il y a risque de baisse des concentrations d'atazanavir.
- C03 Sous toutes ses formes, la didanosine doit être prise à jeun alors que l'atazanavir (+ ritonavir) doit être pris avec de la nourriture.
- C04 Baisse de 74 % de l'aire sous la courbe de l'atazanavir, sans modification de celle de l'efavirenz => Posologie initiale : [atazanavir 400 mg + ritonavir 100 mg + efavirenz 600 mg] x 1/j. Et doser l'atazanavir pour une éventuelle adaptation des doses.
- C05 Elévation de la concentration d'éthinylestradiol par l'atazanavir mais baisse par le ritonavir => Eviter cette association (absence de données) ; d'une façon générale, il est recommandé d'utiliser une contraception mécanique efficace (préservatif).
- C06 Les concentrations de méthadone (substrat des CYP3A, 2B6 et peut-être 2C) peuvent varier (absence de données) => Adapter sa posologie selon sa concentration et la clinique.
- C07 Baisse de 25 % de l'aire sous la courbe et de 40 % de la Cmin de l'atazanavir, par interaction probable au niveau de l'absorption. En présence de ritonavir associé (recommandé avec l'atazanavir), la baisse de l'aire sous la courbe est la même, celle de la Cmin n'est plus que de 26 % => Les posologies initiales peuvent être : [atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg + ténofovir 300 mg] x 1/j. Et doser l'atazanavir pour une éventuelle adaptation des doses.
- C08 Le voriconazole est métabolisé par les CYP2C19, 2C9 et 3A4, dont il est aussi inhibiteur. Risque d'élévation des concentrations d'atazanavir (peu probable en présence de ritonavir) => Le doser et surveiller sa tolérance. L'atazanavir peut modifier les concentrations de voriconazole => Surveiller son efficacité et sa tolérance.
- C09 Avec l'atazanavir, risque d'élévation des concentrations de ces substrats du CYP3A, donc risque accru d'effets indésirables (sédation prolongée, dépression respiratoire avec l'alprazolam, les opiacés, hypercoagulation avec la warfarine, etc.) => Avant de les associer : évaluer les risques et avantages potentiels, puis

surveiller leurs effets indésirables et envisager de baisser leurs posologies (après dosage de la ciclosporine, du tacrolimus, contrôle de la coagulation pour la warfarine). Réduire de 50 % la dose initiale de diltiazem. L'association avec le triazolam, non citée dans le RCP de l'atazanavir, est contre-indiquée avec le ritonavir.

- C10 La concentration plasmatique de ces substrats du CYP3A peut augmenter, avec un risque accru de surdosage.
- C11 Risque accru de rhabdomyolyse en cas d'élévation des concentrations de statines => Avec tous les antirétroviraux, éviter les statines métabolisées par le CYP3A (atorvastatine, cérovastatine, lovastatine, simvastatine) et choisir plutôt la pravastatine (non métabolisée par le CYP3A) ou la fluvastatine (métabolisée par le CYP2C9). Rappel : ne pas associer fibrates et statines.
- C12 Avec les inhibiteurs du CYP3A (macrolides, azolés, cimétidine, jus de pamplemousse double concentré), il y a un risque d'élévation des concentrations d'atazanavir (surtout en association au ritonavir).
- C13 L'aire sous la courbe de la rifabutine augmente de 2,3 fois, sans modification de celle de l'atazanavir => Réduire la posologie de rifabutine jusqu'à 75 % (soit 150 mg 1 jour/2, ou 3 fois/semaine
- C14 Par rapport à la prise d'atazanavir seul (400 mg x 1/j) l'ajout de 100 mg ritonavir à 300 mg d'atazanavir fait augmenter de 2 fois l'aire sous la courbe et de 3 à 7 fois la Cmin de l'atazanavir = Posologie recommandée : [atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg] x 1/j. Et doser l'atazanavir pour une éventuelle adaptation.
- C15 Les antirétroviraux inhibiteurs du CYP3A élèvent les concentrations de ces substrats => Posologies initiales : sildénafil : 25 mg, vardénafil : 5 mg ; tadalafil déconseillé (1/2 vie de 17 heures).
- C16 L'atazanavir inhibe l'UGT et peut interférer avec le métabolisme de l'irinotécan, avec risque de toxicité accrue.
- C17 Elévation de 300 à 400 % de l'aire sous la courbe du saquinavir et de 400 à 600 % de sa Cmax, sans modification de celles de l'atazanavir => Association déconseillée sans ritonavir : posologie initiale possible : [atazanavir 300 mg + saquinavir 1 200 mg + ritonavir 100 mg] x 1/jour ; puis doser le saquinavir et l'atazanavir pour adapter les posologies.

Absence de recommandation (D)

- D01 L'aire sous la courbe de l'atazanavir augmente de 28 %, celle de la clarithromycine de 100 %, mais celle de son métabolite hydroxylé actif baisse de 70 % => Doses inchangées et surveiller.
- D02 Elévation de 25 % de l'aire sous la courbe de l'aténolol.

VII - 8 tipranavir

Aptivus®

Nom commercial	Aptivus® (Boehringer-Ingelheim)
Classe	Inhibiteur de la protéase (IP) du VIH.
En France	AMM (octobre 2005)
Présentation	Capsules molles à 250 mg (contenant aussi 100 mg d'éthanol).
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • En association avec du ritonavir à faible dose et avec d'autres antirétroviraux ; • Adultes infectés par le VIH1 et lourdement pré-traités, ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase ; • Les tests de résistance et l'histoire thérapeutique doivent guider la prescription.
Posologies (adulte)	<ul style="list-style-type: none"> • 500 mg (2 capsules) x 2/jour • avec du ritonavir : 200 mg (2 capsules) x 2/jour • en présence de nourriture.
Interactions alimentaires et conséquences	<ul style="list-style-type: none"> • Mieux toléré avec des aliments ; => à prendre avec de la nourriture. • Absorption peut-être pas modifiée par les aliments mais diminuée par les antiacides.
Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)	<ul style="list-style-type: none"> • CE90 : <i>in vitro</i> = 42-180 ng/mL ; <i>in vivo</i> attendue = 157-675 ng/mL (liaison protéique = 99,97 %). • A l'état d'équilibre (après 7 jours), à la posologie de [500 mg + r 200 mg] x 2/j : - CMax (3 h après) = 36 600-70 560 ng/mL - CMin (12 h après) = 10 380-39 540 ng/mL. • Absence de concentration cible dans le « Rapport Yéni » 2008 (indication = virus mutés).
Métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatique, par le CYP3A4, dont il est inducteur (donc auto-inducteur) ; mais en association au ritonavir, l'effet net est une inhibition du CYP3A4. • Demi-vie d'élimination moyenne : 4,8-6 heures. • Elimination biliaire (82,3 %) et urinaire (4,4 %).
Contre- indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à un composant du produit. • Patient jamais traité par antirétroviraux. • Insuffisance hépatique modérée ou sévère (<i>Child-Plugh</i> classe B ou C) ; ASAT/ALAT > 5N. • Prise concomitante de certains médicaments : - inducteurs du CYP3A : rifampicine, millepertuis ; - substrats du CYP3A à marge thérapeutique étroite : amiodarone, astémizole, bépridil, cispripide, (méthyl)ergonovine, (dihydro)ergotamine, lovastatine, pimozide, quinidine, sertindole, téfénadine, simvastatine, midazolam, triazolam ; - substrats du CYP2D6 à marge thérapeutique étroite : flécaïnide, propafénone, métoprolol
Déconseillés	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse (toxicité fœtale animale) ; allaitement. • Enfant, adolescent (absence de données).

Principaux
effets
indésirables

- Hépatotoxicité (élévation des ASAT/ALAT) ;
- Eruptions cutanées, prurit ;
- Saignements (hémorragies cérébrales rapportées) ;
- Diarrhées, nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, flatulences, dyspepsie ;
- élévation de : triglycéridémie, cholestérol total, amylasémie ;

Surveiller

- Fonction hépatique : avant de débiter, puis à S2, S4, S8, S12, S16, S20, S24, puis toutes les 8 à 12 semaines ;
- Bilan lipidique, glycémie, amylasémie, lipasémie ;
- Lipodystrophie ;
- Saignements chez l'hémophile et chez le patient sous anticoagulants ;
- Syndrome de restauration immunitaire.

Selon le terrain (avant traitement)

- Insuffisance hépatique :
- légère (*Child-Plugh* classe A) => Surveillance accrue ;
- modérée ou sévère (*Child-Plugh* classe B ou C) => Contre-indiqué.
- Hépatite B ou C chronique (risque plus grand d'effets indésirables), antécédent d'hépatite, anomalies des enzymes hépatiques => Prudence, surveillance hépatique accrue : toutes les 2 semaines durant les 3 premiers mois, puis tous les mois jusqu'à S48, puis toutes les 8 à 12 semaines.
- Sujet âgé : peu de données => Prudence.
- Hémophilie : absence de données => Surveiller les saignements.
- Patient sous anticoagulants => Prudence (*in vitro*, le tipranavir inhibe l'agrégation plaquettaire).
- Diabète préexistant => Surveiller la glycémie ++.
- Insuffisance rénale => Aucun ajustement posologique.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- ASAT/ALAT > 5N => Interruption du tipranavir (à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque potentiel).
- ASAT/ALAT > 10N => Arrêt du tipranavir (voir le RCP).
- Symptômes d'hépatite clinique => Le patient doit arrêter le traitement et consulter son médecin.
- Aggravation d'une pathologie hépatique
=> Envisager d'interrompre ou d'arrêter le tipranavir.

Mutations sur la protéase et résistance au tipranavir

(tipranavir : 500 mg x 2/j + ritonavir : 200 mg x 2/j)
(algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Pour le sous-type B, parmi les mutations suivantes : M36I/L/V, - F53L/W/Y(*), Q58E, H69K/I/N/Q/R/Y, L89I/M/R/T/V un score de 2 => résistance possible et ≥ 3 => résistance certaine. (*) Une mutation F53L/W/Y abaisse le score de 1.
- Le tipranavir n'a donc quasiment pas de résistance croisée avec les autres IPs disponibles, ce qui permet de l'utiliser lors de multi-échecs aux IPs (mais en association avec ≥ 1 autre molécule nouvelle).
- Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

Interactions avec les autres antirétroviraux

abacavir*

Baisse d'environ 40 % de l'aire sous la courbe de l'abacavir. Signification clinique inconnue, mais risque de baisse d'efficacité (donc de résistance) => Association non recommandée, sauf s'il n'existe pas d'autres analogues nucléosidiques disponibles adaptés au patient ; dans ce cas, aucun ajustement posologique ne peut être recommandé.

didanosine*

Baisse de l'aire sous la courbe de la didanosine, dont la pertinence clinique n'a pas été établie.

zidovudine*

Baisse de 35 % de l'aire sous la courbe de la zidovudine. Signification clinique inconnue, mais risque de baisse d'efficacité (donc de résistance) => Association non recommandée, sauf s'il n'existe pas d'autres analogues nucléosidiques disponibles adaptés au patient ; dans ce cas, aucun ajustement posologique ne peut être recommandé.

efavirenz*

Avec l'efavirenz (à la fois métabolisé par, inducteur et inhibiteur du cytochrome P450) : absence d'interaction significative mais données limitées => Posologies initiales recommandées : (tipranavir 500 mg + ritonavir 200 mg) x 2/jour + efavirenz 600 mg x 1/jour et attention particulière à l'efficacité virologique. Puis doser le tipranavir et éventuellement l'efavirenz, après au moins 15 jours de traitement, pour adapter les posologies si nécessaire. Surveiller attentivement les effets indésirables et l'efficacité antirétrovirale de l'association.

névirapine*

Avec la névirapine (inducteur du cytochrome P450) : absence d'interaction significative mais données limitées => Posologies initiales recommandées : (tipranavir 500 mg + ritonavir 200 mg + névirapine 200 mg) x 2/jour ; et attention particulière à l'efficacité virologique. Puis doser le tipranavir et éventuellement la névirapine, après au moins 15 jours de traitement, pour adapter les posologies si nécessaire. Surveiller attentivement l'efficacité antirétrovirale et les effets indésirables. Et tenir compte des nombreuses autres interactions du ritonavir.

étravirine**

Élévation de 18 % de l'aire sous la courbe du tipranavir, de 14 % de sa Cmax et de 24 % de sa Cmin ; dans le même temps, baisse de 76 % de l'aire sous la courbe de l'étravirine, de 71 % de sa Cmax et de 82 % de sa Cmin, qui pourrait diminuer de façon significative la réponse virologique à l'étravirine => Association non recommandée.

fos-amprénavir*

Baisse de 55 % de la Cmin de l'amprénavir => Association non recommandée. Si elle est considérée comme nécessaire, utiliser comme posologies initiales : (fos-amprénavir 1 400 mg + ritonavir 200 mg + tipranavir 500 mg) x 2/jour. Et un suivi des concentrations d'amprénavir et de tipranavir est fortement recommandé, pour adapter les posologies.

atazanavir*, darunavir*, indinavir*

Absence de données => Associations non recommandées.

lopinavir/ritonavir*

Baisse de 70 % de la Cmin du lopinavir => Association non recommandée. Si elle est considérée comme nécessaire, un suivi des taux plasmatiques de ces inhibiteurs de protéase est fortement recommandé.

nelfinavir*

Absence de données => Association non recommandée.

ritonavir*

Le ritonavir élève les concentrations du tipranavir (Cmin multipliée par 29) => Le tipranavir doit toujours être administré avec du ritonavir : (tipranavir 500 mg + ritonavir 200 mg) x 2/jour. Les doses de ritonavir inférieures à 200 mg deux fois par jour ne doivent pas être utilisées avec le tipranavir car cela pourrait diminuer l'efficacité de l'association.

saquinavir*

Baisse de 78 % de la Cmin du saquinavir => Association non recommandée. Si elle est considérée comme nécessaire, un suivi des taux plasmatiques de ces inhibiteurs de protéase est fortement recommandé.

maraviroc**

Pas de modifications des concentrations de maraviroc, de tipranavir ou de ritonavir => Association possible sans adaptation posologique.

raltégravir**

Le tipranavir (inducteur de l'UGT1A1) provoque une baisse des concentrations du raltégravir (aire sous la courbe - 24 %, Cmax - 18 %, C12h - 55 %) => Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Interactions avec les autres médicaments

alprazolam

L'alprazolam est substrat du CYP3A. Absence de données => Absence de recommandations (hors RCP).

amiodarone*, bépridil*, quinidine*

L'association de tipranavir + ritonavir à des substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A, pour lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, est contre-indiquée. Ces substances actives incluent les antiarythmiques (amiodarone, bépridil, quinidine) => Associations contre-indiquées.

Tous anti-acides*

L'absorption du tipranavir est diminuée par un pH gastrique alcalin => Eviter de l'associer avec tous les produits abaissant le pH gastrique ou, si nécessaire, les prendre à 1 à 2 heures d'intervalle.

artémether ou artésunate

Le métabolisme de l'artémether et de l'artésunate passerait par le CYP3A4, donc leurs concentrations pourraient être abaissées par les antirétroviraux inducteurs et augmentées par les inhibiteurs => Surveiller l'efficacité antipaludique ou leurs effets indésirables (hors RCP).

atorvastatine*

Augmentation de 8 à 10 fois des concentrations d'une dose unique d'atorvastatine et réduction d'environ 85 % des aires sous la courbe de ses métabolites, sans modification significative des concentrations du tipranavir => Association non recommandée, envisager d'utiliser d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (pravastatine, fluvastatine, rosuvastatine). Si l'atorvastatine est spécifiquement requise, une surveillance attentive est nécessaire.

bupropion

Baisse de 50 % de la concentration de bupropion et de 25 % de celle de son métabolite actif => En cas de modification de posologie, bien surveiller l'efficacité et la tolérance (hors RCP).

carbamazépine*

Baisse de 61 % de la Cmin du tipranavir (ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité) et élévation de 23 % de la Cmin de la carbamazépine et de son métabolite actif (ce qui ne devrait pas avoir de conséquences cliniques) => Association non recommandée.

cisapride*

Avec les antirétroviraux inhibiteurs ou substrats du CYP3A, les concentrations des substrats du CYP3A peuvent augmenter, avec risque de troubles du rythme. L'association de cisapride avec les inhibiteurs de protéase ou avec l'efavirenz est contre-indiquée.

ciclosporine*, sirolimus*, tacrolimus*

Avec les antirétroviraux inhibiteurs ou substrats du CYP3A, les concentrations des immunosuppresseurs substrats du CYP3A peuvent augmenter => Surveiller les effets indésirables de l'immunosuppresseur, le doser très régulièrement (jusqu'à stabilisation) et adapter sa posologie.

clarithromycine*

L'aire sous la courbe du tipranavir augmente de 100 %, celle de la clarithromycine de 19 % et celle de son métabolite hydroxylé actif baisse de 95 % => Surveiller l'efficacité de la clarithromycine et les signes de toxicité du tipranavir. Chez l'insuffisant rénal, baisser la dose de clarithromycine, selon la clairance de la créatinine : 30-60 mL/min => de 50 % ; < 30 mL/min => de 75 %.

dapsone

La dapsone est substrat du CYP3A. Absence de données => Absence de recommandations (hors RCP).

désipramine*

Une augmentation des concentrations de désipramine est attendue => Une diminution posologique et une surveillance des concentrations de désipramine sont recommandées.

dexaméthasone ou prednisone

La dexaméthasone et la prednisone étant un peu inductrices du CYP3A, il y a un risque de baisse de la concentration plasmatique des antirétroviraux métabolisés par cette voie (hors RCP).

digoxine*

Le tipranavir + ritonavir à faible dose peut doubler l'exposition à une dose initiale de digoxine administrée par voie orale, tandis que l'effet résultant à l'état d'équilibre consiste plutôt en une légère diminution de l'exposition à la digoxine. Un suivi des concentrations plasmatiques de digoxine est recommandé jusqu'à obtention de l'état d'équilibre.

disulfirame*, nitro-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole)* Les capsules molles d'Aptivus® contiennent de l'alcool (7 % d'éthanol, soit 100 mg par capsule ou 200 mg par dose), qui peut induire des réactions de type antabuse en association avec le disulfirame ou d'autres médicaments à effet antabuse => Éviter ces associations.

diltiazem

Le diltiazem est substrat du CYP3A. Absence de données => Absence de recommandations (hors RCP).

dextrométhorphan

Le dextrométhorphan est substrat du CYP3A => Bien surveiller sa tolérance et envisager de baisser sa posologie (hors RCP).

ergotamine, dihydroergotamine, méthysergide, ergonovine (ergométrine), méthylergonovine (méthylergométrine)*

Les concentrations des dérivés de l'ergot de seigle peuvent augmenter, avec un risque d'ergotisme => Associations contre-indiquées.

éthynylestradiol*

Baisse de 50 % de la concentration d'éthynylestradiol. D'une façon générale, il est recommandé d'ajouter un autre moyen de contraception efficace (préservatif). En cas d'utilisation de l'éthynylestradiol hors contraception (endométriome...), adapter sa posologie.

exemestane ou tamoxifène

L'exemestane et le tamoxifène sont substrats du CYP3A. Absence de données => Absence de recommandations (hors RCP).

flécaïnone*, propafénone* et métoprolol*

L'association de tipranavir + ritonavir et les médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP2D6 est contre-indiquée.

fluticasone* ou budésonide*

Fortes élévations des concentrations de fluticasone par voie nasale. Des effets systémiques liés à la corticothérapie (syndrome de Cushing, inhibition de la fonction surrénalienne) ont été rapportés et pourraient survenir aussi avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP450 3A (budésonide) => Associations non recommandées, à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques ; dans ce cas, envisager de réduire les doses de glucocorticoïdes ou de passer à un glucocorticoïde non substrat du CYP3A4 (béclométhasone).

fluconazole*

Élévation de 56 % de l'aire sous la courbe du tipranavir, avec peu de modification de la pharmacocinétique du fluconazole => L'utilisation de doses de fluconazole supérieures à 200 mg/jour n'est pas recommandée.

fluvastatine

La fluvastatine (Fractal®, Lescol®) est métabolisée par le CYP 2C9 => Association possible.

halofantrine, luméfántrine

Halofantrine et luméfántrine sont toutes deux métabolisées par le CYP 3A4, dont l'inhibition par les antirétroviraux inhibiteurs de ce cytochrome peut faire augmenter leurs concentrations, avec un risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointe. Du fait de la faible marge thérapeutique de l'halofantrine, son association avec un inhibiteur de protéase est contre-indiquée. La luméfántrine est mieux tolérée que l'halofantrine, mais dans l'attente d'études, son association avec un inhibiteur de protéase n'est pas recommandée.

inhibiteurs calciques dihydropyridiniques (... dipines)

Les dihydropyridines sont substrats du CYP3A => Surveiller leurs effets indésirables, et envisager d'adapter leur posologie (hors RCP).

itraconazole*, kétoconazole*

Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations d'itraconazole ou de kétoconazole est attendue avec le tipranavir + ritonavir. L'itraconazole ou le kétoconazole doivent donc être utilisés avec précaution (l'utilisation de doses supérieures à 200 mg/jour n'est pas recommandée).

lidocaïne

La lidocaïne est substrat du CYP3A. Absence de données => Absence de recommandations (hors RCP).

lopéramide*

Baisse de 51 % de l'aire sous la courbe du lopéramide et de 26 % de la Cmin du tipranavir. Leur pertinence clinique n'est pas connue.

méthadone*

Baisse des concentrations de méthadone => Surveillance attentive, et en cas de syndrome de sevrage aux opiacés, une augmentation posologique de la méthadone peut s'avérer nécessaire.

miconazole IV

Les azolés, inhibiteurs du CYP3A, peuvent provoquer une élévation de la concentration plasmatique des antirétroviraux substrats de ce cytochrome. Absence de données sur cette association => Prudence.

midazolam*

Élévation importante des concentrations de midazolam => Association contre-indiquée *per os*. Pour le midazolam par voie parentérale, instaurer un suivi clinique attentif à l'apparition d'une dépression respiratoire et/ou d'une sédation prolongée et envisager un ajustement de la dose.

millepertuis*

Le millepertuis est inducteur du cytochrome P450, avec risque de baisse des concentrations des antirétroviraux (donc d'échappement virologique) => Association contre-indiquée. D'une façon générale, on évitera d'associer aux antirétroviraux métabolisés par le foie des produits dont la pharmacocinétique et les interactions ne sont pas évaluées.

chardon, ail concentrés (gélules)

Le chardon et l'ail concentrés (en gélules) sont inducteurs du cytochrome P450, avec risque de baisse des concentrations des antirétroviraux (donc d'échappement virologique) => Associations déconseillées. D'une façon générale, on évitera d'associer aux antirétroviraux métabolisés par le foie des produits dont la pharmacocinétique et les interactions ne sont pas évaluées.

norethistérone = noréthindrone*

Pas de modification significative des concentrations de noréthindrone, mais d'autres méthodes de contraception alternatives ou complémentaires doivent être utilisées lorsque des contraceptifs oraux à base d'œstrogènes sont co-administrés avec le tipranavir + ritonavir à faible dose.

péthidine = mépéridine*

Le tipranavir + ritonavir à faible dose diminuerait les concentrations de la mépéridine et augmenterait les concentrations de son métabolite, la normépéridine => Ne pas augmenter la posologie de mépéridine.

phénobarbital*, primidone, phénytoïne*, fosphénytoïne :

Baisse attendue des concentrations de tipranavir, avec risque de diminution de son efficacité (et de résistance) => Associer avec prudence.

pimozide ou sertindole*

L'association de tipranavir + ritonavir et les substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A, pour lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, est contre-indiquée. Ces substances incluent le pimozide et le sertindole.

pravastatine

La pravastatine (Elisor®, Vasten®) est la seule statine à ne pas être métabolisée par le cytochrome P450 => A choisir en priorité en association avec les antirétroviraux inducteurs, inhibiteurs ou substrats de ce système enzymatique (hors RCP).

progestérone

La progestérone est substrat du CYP3A. Absence de données => Absence de recommandations (hors RCP).

rifabutine*

Augmentation jusqu'à 3 fois et 20 fois des concentrations de rifabutine et de son métabolite actif, et de 16 % de la C_{min} du tipranavir => Diminuer la posologie de la rifabutine d'au moins 75 % (soit 150 mg tous les 2 jours

ou 3 fois par semaine). Surveiller les effets indésirables de la rifabutine et une diminution posologique supplémentaire peut s'avérer nécessaire.

rifampicine*

Des concentrations sub-optimales de tipranavir sont attendues, pouvant conduire à une perte de la réponse virologique et une résistance possible au tipranavir => Association contre-indiquée. Le recours à d'autres agents antimycobactériens tels que la rifabutine doit être envisagé.

rosuvastatine

La rosuvastatine (Crestor®) est métabolisée en partie par les CYP 2C9 et 2C19 => Association possible (hors RCP).

sildénafil*, vardénafil*, tadalafil*

L'association de tipranavir + ritonavir à des inhibiteurs de la PDE5 augmenterait considérablement les concentrations de ces derniers, avec risque d'effets indésirables => Ne pas dépasser 25 mg en 48 heures de sildénafil (Viagra®) ni 2,5 mg en 72 heures de vardénafil (Levitra®). Ne pas utiliser le tadalafil (Cialis®) avant au moins 7 jours de traitement par tipranavir/ritonavir ; mais du fait de sa longue demi-vie (17 heures), il est préférable de l'éviter.

simvastatine* lovastatine*

Le métabolisme de ces 2 inhibiteurs de l'HMG CoA réductase est fortement dépendant du CYP3A, avec donc un risque accru de myopathie telle que la rhabdomyolyse => Associations contre-indiquées

anticancéreux substrats du CYP3A

Les concentrations des anticancéreux substrats du CYP3A peuvent augmenter => Bien surveiller la tolérance de l'anticancéreux et envisager une diminution de sa posologie (hors RCP).

testostérone

La testostérone est substrat du CYP3A. Absence de données => Absence de recommandations (hors RCP).

théophylline*

Une diminution des concentrations de théophylline est attendue => Suivre ses concentrations plasmatiques et augmenter sa posologie si nécessaire.

toltérodine

La toltérodine est substrat du CYP3A. Absence de données => Absence de recommandations (hors RCP).

triazolam*

L'association de tipranavir + ritonavir et de substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A, pour lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, est contre-indiquée.

vérapamil

Le vérapamil est substrat du CYP3A. Absence de données => Absence de recommandations (hors RCP).

voriconazole*

En raison des nombreux systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme du voriconazole, il est difficile de prédire le type d'interaction.

warfarine*

Variations possibles du métabolisme de la warfarine => Surveillance étroite, clinique et biologique (mesure de l'INR) en cas d'association.

VII - 9 darunavir

Prezista®

Nom commercial	Prezista® (Tibotec, Janssen-Cilag)
Classe	Inhibiteur de protéase du VIH-1.
En France	AMM en février 2007
Présentation	Comprimés pelliculés à 300 mg.
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • En association à d'autres antirétroviraux • Co-administré avec 100 mg de ritonavir • Chez l'adulte infecté par le VIH-1 et lourdement prétraité, ayant échoué à plus d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase. • Les tests de résistance et les antécédents thérapeutiques doivent guider la prescription.
Posologies (adulte)	<p>Au moment des repas, environ toutes les 12 heures : darunavir 600 mg (= 2 comprimés) x 2/jour + ritonavir 100 mg (= 1 capsule molle) x 2/jour</p> <p>En cas d'oubli d'une prise :</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 6 h : prendre la prise oubliée immédiatement (avec de la nourriture) ; • > 6 h : sauter la prise oubliée ; • dans les 2 cas : reprendre le rythme habituel à l'horaire prévu, sans doubler la prise suivante.
Interactions alimentaires et conséquences	Absorption augmentée de 30 % par les aliments => à prendre toujours avec un repas (le type d'aliment n'a pas d'influence sur l'exposition).
Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)	<p>Le ritonavir multiplie l'exposition au darunavir par 14 et doit toujours lui être associé.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Max (3 h après 600/100 mg) = 6 500 ng/mL - Min (12 h après 600/100 mg) = 1 255-7 368 ng/mL - CE50 (non corrigé des protéines) = 0,7-5 ng/mL - CE90 du virus sauvage (ajustée sur la liaison protéique) = 200 ng/mL - Cmin cible sur le virus sauvage : non précisée dans le rapport Yeni de juillet 2008 (voir p. 222).
Métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> • 1/2 vie d'élimination (avec ritonavir) = 15 heures. • Métabolisé par le cytochrome P450 3A, dont il est aussi inhibiteur. • Elimination biliaire (79,5 %, dont 41,2 % inchangé et urinaire (13,9 % dont 7,7 % inchangé).
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à un composant du produit. • Insuffisance hépatique sévère. • Associations à des médicaments métabolisés par le CYP3A et à index thérapeutique étroit : astémizole, terfénapine ; amiodarone, bepridil, quinidine, lidocaïne systémique, cisapride ; pimozide ; sertindole, midazolam, triazolam ; lovastatine, simvastatine ; (dihydro)ergotamine, (methyl)ergonovine. • Associations à des inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine, millepertuis). • Association au lopinavir/ritonavir.

LCR

Absence de données.

Principaux effets indésirables

- Événements les plus fréquents (> 2 %), de grade ≥ 2 et considérés comme possiblement liés au darunavir + r : diarrhée, nausées, éruptions, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie.
- Rash cutanés généralement modérés, maculopapuleux, avec ou sans fièvre ou élévation des transaminases, régressant spontanément.
- élévation de : triglycérides, cholestérol, acide urique, amylase et lipase pancréatiques.
- Potentiels :
 - syndrome de reconstitution immunitaire ;
 - hématomes chez les hémophiles ;
 - intolérance au glucose, diabète, lipodystrophie.

Surveiller

- Fonction hépatique et rénale.
- Glycémie et lipides plasmatiques.
- Saignements chez l'hémophile.
- Concentrations de phénobarbital, phénytoïne ou carbamazépine si associées.

Selon le terrain (avant traitement)

- Insuffisance hépatique sévère => Contre-indication.
- Insuffisance hépatique légère à modérée => Prudence.
- Co-infections VHB ou VHC chroniques => Surveillance appropriée
- Insuffisance rénale => Aucun ajustement posologique.
- Age : pas de différence pharmacocinétique significative de 18 à 75 ans ; peu de données après 65 ans ; pas de données chez l'enfant.
- Antécédent d'allergie aux sulfamides => Prudence (le darunavir contient un radical sulfonamide).
- Hémophilie, diabète préexistant => Prudence.
- Grossesse : absence de données => Apprécier le bénéfice/risque au cas par cas ; allaitement contre-indiqué.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Rash cutané sévère => Arrêter le darunavir.
- Aggravation confirmée d'une atteinte hépatique => Envisager l'interruption ou l'arrêt du darunavir.

Mutations sur la protéase et résistance au darunavir
(algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Parmi les mutations suivantes : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V :
 - 3 mutations présentes => résistance possible ;
 - ≥ 4 mutations présentes => résistance certaine.

Note des auteurs : posologie en cours d'évaluation :
 (darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg) x 1 fois par jour.

Interactions avec les autres antirétroviraux

didanosine*

Sous toutes ses formes, la didanosine doit être prise à jeun, alors que l'atazanavir (+ ritonavir), le darunavir (+ ritonavir) ou le nelfinavir doivent être pris avec de la nourriture => Espacer les prises.

ténofovir*

Élévation des concentrations du ténofovir (aire sous la courbe +22 %, C_{min} +37 %), peut-être par effet du ritonavir sur les transporteurs MDR-1 tubulaires rénaux, sans modifications des concentrations du darunavir => Posologies inchangées, mais bien surveiller la fonction rénale, en particulier en cas de maladie systémique ou rénale sous-jacente ou de prise concomitante d'agents néphrotoxiques.

zidovudine*, stavudine*, emtricitabine*, lamivudine*, abacavir*

Sur la base des différentes voies d'élimination des analogues nucléosidiques principalement excrétés par le rein (zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine) et de l'abacavir pour lesquels le métabolisme n'est pas dépendant du CYP450, aucune interaction n'est attendue entre ces médicaments et le darunavir co-administré avec 100 mg de ritonavir => Associations possibles, sans adaptation posologique.

efavirenz*

L'efavirenz abaisse les concentrations de darunavir par induction du CYP3A4 et l'association darunavir + ritonavir élève celles de l'efavirenz par inhibition du CYP3A4 => Posologies initiales recommandées : avec précautions : [darunavir 600 mg + ritonavir 100 mg] x 2/jour + efavirenz 600 mg x 1/jour. Puis : pratiquer un dosage plasmatique de l'inhibiteur de protéase et éventuellement de l'efavirenz, à l'état d'équilibre (après au moins 15 jours de traitement), pour adapter les posologies si nécessaire. Surveiller attentivement les effets indésirables ET l'efficacité antirétrovirale de l'association. Et tenir compte des nombreuses autres interactions et contre-indications du ritonavir, même à faible dose.

névirapine*

Élévation des concentrations de névirapine (par inhibition du CYP3A4) considérée comme cliniquement non significative, sans modifications de celles du darunavir => Association possible sans adaptation posologique : posologies initiales : [darunavir 600 mg + ritonavir 100 mg + névirapine 200 mg] x 2/jour. Surveiller attentivement les effets indésirables. Pratiquer éventuellement un dosage de la névirapine à l'état d'équilibre (après au moins 15 jours de traitement), pour adapter les posologies si nécessaire. Et tenir compte des nombreuses autres interactions et contre-indications du ritonavir, même à faible dose.

fos-amprénavir*

Absence de données => Absence de recommandations. Généralement, une bithérapie par des inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée.

atazanavir*

Concentrations inchangées de darunavir et d'atazanavir => Posologies inchangées : [darunavir 600 mg + ritonavir 100 mg] x 2/jour + atazanavir 300 mg x 1/jour.

lopinavir/ritonavir*

Baisse des concentrations de darunavir (C_{min} de 55 %), donc risque de diminution significative de son effet thérapeutique. Posologies appropriées non établies => Association contre-indiquée.

indinavir*

Élévation des concentrations de darunavir et d'indinavir => Une adaptation de la dose d'indinavir de 800 mg x 2/jour à 600 mg x 2/jour peut être justifiée en cas d'intolérance. Généralement, une bithérapie d'IP n'est pas recommandée => Association non recommandée.

nelfinavir*

Absence de données. Généralement, une bithérapie par des inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée => Association non recommandée.

ritonavir*

Le ritonavir augmente l'exposition systémique du darunavir d'environ 14 fois => Le darunavir doit toujours être administré par voie orale avec du ritonavir, au cours d'un repas et en association avec d'autres antirétroviraux. En l'absence d'autre interaction, les posologies sont (darunavir 600 mg + ritonavir 100 mg) x 2/jour.

saquinavir*

Baisse des concentrations de darunavir, sans effet significatif sur celles du saquinavir. Posologies appropriées non établies => Association non recommandée.

tipranavir*

Absence de données, et généralement, une bithérapie par des inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée => Association non recommandée.

Interactions avec les autres médicaments

alprazolam

Avec les antirétroviraux inhibiteurs du CYP3A, il y a risque d'élévation significative des concentrations des substrats de ce cytochrome, donc risque de sédation prolongée ou de dépression respiratoire avec l'alprazolam. Absence de données => Associer avec précautions.

amiodarone*, bepridil*, quinidine*, lidocaïne* par voie systémique

L'association de darunavir + 100 mg de ritonavir est contre-indiquée, avec des substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, y compris ces antiarythmiques.

artémether ou artésunate

Le métabolisme de l'artémether et de l'artésunate passerait par le CYP3A4, donc leurs concentrations pourraient être abaissées par les antirétroviraux inducteurs et augmentées par les inhibiteurs => Surveiller l'efficacité antipaludique ou leurs effets indésirables.

atorvastatine*

Multiplication par 3 à 4 des concentrations d'atorvastatine => Lorsque cette association est souhaitée, débiter par une dose d'atorvastatine de 10 mg x 1 fois par jour ; une augmentation progressive de la dose d'atorvastatine peut être envisagée en fonction de la réponse clinique.

carbamazépine*

Augmentation des concentrations de carbamazépine (aire sous la courbe +45 %, C_{min} +54 %) et baisse de 49 % de l'aire sous la courbe du ritonavir, sans modifications des concentrations de darunavir => Si cette association s'avère nécessaire, bien surveiller la survenue d'effets indésirables liés à la carbamazépine, suivre ses concentrations et adapter sa posologie (une réduction de 25 % à 50 % peut être nécessaire) ; aucune adaptation de la dose de darunavir/ritonavir n'est recommandée.

ciclosporine*, **sirolimus***, **tacrolimus***

Leur exposition sera augmentée en cas de co-administration avec le darunavir + 100 mg de ritonavir => Surveiller les effets indésirables de l'immunosuppresseur, le doser très régulièrement (jusqu'à stabilisation) et adapter sa posologie.

cimétidine*, **famotidine***, **nizatidine***, **ranitidine***

Les concentrations de darunavir ne sont pas modifiées par la ranitidine => Le darunavir + ritonavir peut être associé avec les antagonistes des récepteurs H2 sans adaptation posologique.

cisapride*

La co-administration de darunavir + 100 mg de ritonavir avec des substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, est contre-indiquée. Ces substances actives incluent, par exemple les stimulants de la motricité gastrointestinale (cisapride).

clarithromycine*

Augmentation des concentrations de clarithromycine (par inhibition du CYP3A4 et inhibition possible de la Pgp), avec concentrations du métabolite 14-OH-clarithromycine non détectables et sans modifications des concentrations du darunavir => Prudence et une surveillance clinique. Si insuffisance rénale, diminuer la dose de la clarithromycine selon la clairance de la créatinine : 30-60 mL/min => de 50 % ; < 30 mL/min => de 75 %.

clotrimazole*

Les concentrations plasmatiques de darunavir pourraient augmenter => Si la co-administration de clotrimazole est nécessaire, la prudence et une surveillance clinique sont recommandées.

dapsone

Entre la dapsonne (substrat du CYP3A) et le darunavir + ritonavir : Absence de données => Absence de recommandations.

dexaméthasone*

La dexaméthasone administrée par voie systémique induit le CYP3A4 et peut donc diminuer l'exposition au darunavir => Associer avec prudence, bien surveiller l'activité antirétrovirale.

dextrométorphane

Avec les antirétroviraux inhibiteurs ou substrats du CYP3A, les concentrations des substrats du CYP3A peuvent augmenter => Bien surveiller la tolérance du dextrométorphane et envisager de diminuer sa posologie.

digoxine*

Élévation des concentrations de digoxine (peut-être par inhibition de la glycoprotéine P). La digoxine ayant une faible marge thérapeutique => Commencer par la dose de digoxine la plus faible possible, puis l'augmenter avec précaution jusqu'à obtention de l'effet clinique recherché, tout en évaluant l'état clinique général du patient.

dihydropyridines (... dipines)*

Le darunavir et le ritonavir inhibant le CYP3A4, ils peuvent augmenter les concentrations des inhibiteurs de canaux calciques (substrats du CYP3A4) => Surveiller les effets thérapeutiques et indésirables.

diltiazem

Avec les antirétroviraux inhibiteurs ou substrats des CYP3A, CYP2D6, la concentration des antiarythmiques substrats de ces cytochromes peut augmenter => Avant de les associer : évaluer risques et avantages potentiels, puis surveiller leurs effets indésirables, et envisager de diminuer la posologie de l'antiarythmique.

ergotamine*, **dihydroergotamine***, **méthysergide***, **ergométrine (= ergonovine)***, **méthylergométrine (= méthylergonovine)***

La co-administration de darunavir + 100 mg de ritonavir avec des substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital (parmi lesquelles les dérivés de l'ergot de seigle) est contre-indiquée.

éthinylestrodiol*

Baisse des concentrations d'éthinylestrodiol => Des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires sont recommandées lorsque des contraceptifs à base d'œstrogène sont co-administrés au darunavir + ritonavir. Comme traitement hormonal substitutif, surveiller les signes cliniques de déficit en œstrogènes.

exemestane ou tamoxifène

Avec les antirétroviraux inhibiteurs ou substrats du CYP3A, les concentrations des substrats du CYP3A peuvent augmenter => Bien surveiller leur tolérance et envisager une diminution de leur posologie.

flécaïnide*, **propafénone***, **métoprolol***

La co-administration de darunavir + ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6 (tels que flécaïnide, propafénone, métoprolol) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables => Prudence.

fluticasone* ou budénoside*

Les concentrations de fluticasone sont augmentées par le ritonavir et des effets systémiques liés à la corticothérapie (syndrome de Cushing, inhibition des fonctions surrénaliennes) ont été rapportés chez des patients recevant du ritonavir et du propionate de fluticasone inhalé ou par voie nasale. Ces effets pourraient aussi survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP450 3A tel que le budénoside => Associations non recommandée, à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie. Envisager une réduction des doses de glucocorticoïdes et une surveillance étroite des effets locaux et systémiques, ou le remplacement par un glucocorticoïde non substrat de CYP3A4 (par exemple, la béclo-méthasone). Lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue. Les effets d'une exposition systémique élevée du fluticasone sur les concentrations de ritonavir ne sont pas connus.

fluconazole

Les azolés, inhibiteurs du CYP3A, peuvent provoquer une élévation de la concentration plasmatique des antirétroviraux substrats de ce cytochrome. Absence de données sur les associations de darunavir + ritonavir avec le fluconazole ou le miconazole IV. Risque d'élévation de la concentration de darunavir => Prudence.

fluvastatine

La fluvastatine (Fractal®, Lescol®) est métabolisée par le CYP 2C9. On ignore si ses concentrations peuvent être augmentées par l'association darunavir + ritonavir.

halofantrine, luméfántrine

Halofantrine et luméfántrine sont toutes deux métabolisées par le CYP 3A4, dont l'inhibition par les antirétroviraux inhibiteurs de ce cytochrome peut faire augmenter leurs concentrations, avec risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointe. Hors RCP du darunavir : du fait de la faible marge thérapeutique de l'halofantrine, son association avec un inhibiteur de protéase est contre-indiquée ; la luméfántrine est mieux tolérée que l'halofantrine, mais dans l'attente d'études, son association avec un inhibiteur de protéase n'est pas recommandée.

itraconazole*

L'itraconazole étant substrat et inhibiteur puissant du CYP3A4, les concentrations de darunavir et celles d'itraconazole peuvent augmenter => Prudence et surveillance clinique. Si l'administration concomitante est nécessaire, ne pas dépasser 200 mg/jour d'itraconazole.

kétoconazole*

Le kétoconazole étant un inhibiteur puissant et un substrat du CYP3A4, on observe une élévation importante des concentrations de kétoconazole (aire sous la courbe +212 %, Cmin + 868 %) et une élévation de celles du darunavir (aire sous la courbe +42 %, Cmin +73 %) => Prudence et surveillance clinique. Si l'administration concomitante est nécessaire, ne pas dépasser 200 mg/jour de kétoconazole.

méthadone*

Baisse modérée (16 %) des concentrations de R-méthadone, ne nécessitant aucun ajustement de la dose de méthadone lors de l'initiation de la co-administration avec le darunavir + ritonavir. Mais en raison de l'induction du métabolisme par le ritonavir, une augmentation de la dose de méthadone peut être nécessaire lors d'une co-administration au long cours => Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de méthadone.

miconazole IV

Les azolés, inhibiteurs du CYP3A, peuvent provoquer une élévation de la concentration plasmatique des antirétroviraux substrats de ce cytochrome. Absence de données sur les associations de darunavir + ritonavir avec le fluconazole ou le miconazole IV. Risque d'élévation de la concentration de darunavir => Prudence.

midazolam*

Le midazolam étant très largement métabolisé par le CYP3A4, ses concentrations peuvent augmenter de façon importante en cas de co-administration avec le darunavir + ritonavir. Absence d'étude d'interaction mais risque d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital => Contre-indication du midazolam *per os*. Par voie parentérale, les concentrations de midazolam peuvent être multipliées par 3 à 4 => Ne co-administrer que dans une unité de soins intensifs ou une structure similaire permettant d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.

noréthistérone = noréthindrone*

Baisse des concentrations de noréthistérone => Des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires sont recommandées.

oméprazole*, ésoméprazole*, lansoprazole*, pantoprazole*, rabéprazole* Les concentrations de darunavir ne sont pas modifiées par l'oméprazole => Le darunavir + ritonavir peut être associé avec les inhibiteurs de la pompe à protons sans adaptation posologique.

millepertuis*

Les préparations phytothérapeutiques à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*), inducteur enzymatique, ne doivent pas être utilisées pendant le traitement par le darunavir car elles risquent de réduire les concentrations plasmatiques et l'efficacité clinique de celui-ci. Chez un patient prenant déjà du millepertuis, il convient d'arrêter le millepertuis et, si possible, de contrôler la charge virale. L'effet inducteur peut persister pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement par le millepertuis. D'une façon générale, on évitera d'associer aux antirétroviraux métabolisés par le foie des produits " complémentaires " dont la pharmacocinétique et les interactions ne sont pas évaluées.

chardon, ail concentrés (gélules)

Le chardon et l'ail concentrés (en gélules) sont inducteurs du cytochrome P450, avec risque de baisse des concentrations des antirétroviraux (donc d'échappement virologique) => Associations déconseillées. D'une façon générale, on évitera d'associer aux antirétroviraux métabolisés par le foie des produits " complémentaires " dont la pharmacocinétique et les interactions ne sont pas évaluées.

paroxétine*

Baisse de 40 % des concentrations de paroxétine, sans modifications de celles du darunavir. Si les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) sont associés au darunavir + ritonavir => Adapter les doses de l'ISRS en fonction de la réponse clinique. Chez les patients recevant déjà une dose stable de paroxétine, surveiller la réponse clinique lors de l'initiation du traitement par darunavir + ritonavir.

phénobarbital* (ou primidone), phénytoïne* et fos-phénytoïne

Le phénobarbital et la phénytoïne étant inducteurs des enzymes CYP450, ils risquent de diminuer significativement les concentrations du darunavir, avec risque de baisse d'activité (donc de résistance du VIH) => Association contre-indiquée.

pimozide* ou sertindole*

La co-administration de darunavir associé à 100 mg de ritonavir avec des substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, est contre-indiquée. Ces substances actives incluent, par exemple les neuroleptiques (pimozide, sertindole).
pravastatine*

La pravastatine (Elisor[®], Vasten[®]) n'est pas métabolisée par le cytochrome P450, mais sa concentration augmente (jusqu'à 500 %) avec le darunavir + r (mécanisme inconnu) => Si cette association est souhaitée, débiter par la dose de pravastatine la plus faible possible et augmenter les doses jusqu'à l'effet clinique recherché, en surveillant la tolérance.

prednisone

La prednisone étant un peu inductrice du CYP3A, il y a risque de baisse des concentrations des antirétroviraux métabolisés par cette voie => Associer avec prudence, bien surveiller l'activité antirétrovirale.

progestérone

Avec les antirétroviraux inhibiteurs ou substrats du CYP3A, les concentrations des substrats du CYP3A peuvent augmenter => Bien surveiller leur tolérance et envisager une diminution de leur posologie.

rifabutine*

L'association de rifabutine (inducteur et un substrat des enzymes CYP450) et de darunavir + ritonavir peut augmenter l'exposition à la rifabutine et diminuer celle au darunavir => Association non recommandée. Mais si elle est indiquée, baisser la posologie de la rifabutine à 150 mg un jour sur deux. Prendre en compte les recommandations officielles pour le traitement de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH.

rifampicine*

La rifampicine (inducteur puissant du métabolisme du CYP450) peut provoquer une diminution importante des concentrations de darunavir, pouvant conduire à une diminution significative de son effet thérapeutique => Association contre-indiquée.

rosuvastatine

La rosuvastatine (Crestor®) est métabolisée en partie par les CYP 2C9 et 2C19. On ignore si ses concentrations peuvent être augmentées par l'association darunavir + ritonavir.

sertraline*

Baisse de 50 % des concentrations de sertraline, sans modifications de celles du darunavir. Si les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) sont associés au darunavir + ritonavir => Adapter les doses de l'ISRS en fonction de la réponse clinique. Chez les patients recevant déjà une dose stable de sertraline, surveiller la réponse clinique lors de l'initiation du traitement par darunavir + ritonavir.

sildénafil* ou vardénafil*

Multiplication par 4 des concentrations de sildénafil => Utiliser les inhibiteurs de la PDE5 avec précaution avec le darunavir + ritonavir. Si un tel traitement est indiqué, ne pas dépasser, à dose unique : 25 mg sur 48 h de sildénafil (Viagra®) ou 2,5 mg sur 72 heures de vardénafil (Levitra®).

simvastatine*

La co-administration de darunavir associé à 100 mg de ritonavir avec des substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, est contre-indiquée. Ces substances actives incluent les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (simvastatine et lovastatine), avec risque de myopathies, incluant des rhabdomyolyses.

tadalafil*

Multiplication par 4 des concentrations de sildénafil => Utiliser les inhibiteurs de la PDE5 avec précaution avec le darunavir + ritonavir. Le RCP du darunavir dit que si un traitement par tadalafil (Cialis®) est indiqué, ne pas dépasser 10 mg sur 72 heures, à dose unique. Mais celui-ci ayant une demi-vie longue (17 heures), utiliser plutôt le sildénafil (Viagra®) ou le vardénafil (Levitra®), en adaptant leurs posologies.

testostérone

Avec les antirétroviraux inhibiteurs ou substrats du CYP3A, les concentrations des substrats du CYP3A peuvent augmenter => Bien surveiller leur tolérance et envisager une diminution de leur posologie.

toltérodine

Avec les antirétroviraux inhibiteurs ou substrats du CYP3A, les concentrations de toltérodine, substrat du CYP3A, peuvent augmenter => Associations déconseillées.

triazolam*

La co-administration de darunavir associé à 100 mg de ritonavir avec des substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, est contre-indiquée. Ces substances actives incluent les sédatifs/hypnotiques (triazolam, midazolam per os).

vérapamil

Avec les antirétroviraux inhibiteurs ou substrats des CYP3A, CYP2D6, la concentration des antiarythmiques substrats de ces cytochromes peut augmenter => Avant de les associer : évaluer risques et avantages potentiels, puis surveiller leurs effets indésirables, et envisager de diminuer la posologie de l'antiarythmique.

voriconazole*

Association non étudiée, mais le voriconazole étant métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 et le ritonavir pouvant induire certaines de ces isoenzymes, les concentrations de voriconazole peuvent diminuer => Le voriconazole ne doit pas être co-administré à le darunavir + ritonavir, sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole.

warfarine*

La co-administration de darunavir et ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C9 (tels que warfarine) et le CYP2C19 (tels que méthadone) peut entraîner une diminution de l'exposition systémique de ces médicaments, ce qui pourrait diminuer ou raccourcir leur effet thérapeutique => Surveiller l'international normalized ratio (INR).

paclitaxel*, rosiglitazone*, répaglinide*

Bien que l'effet sur le CYP2C8 n'ait été étudié qu'*in vitro*, la co-administration de darunavir + ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C8 (tels que paclitaxel, rosiglitazone, répaglinide) peut entraîner une diminution de l'exposition systémique de ces médicaments, ce qui pourrait diminuer ou raccourcir leur effet thérapeutique.

anticancéreux substrats du CYP3A

Avec les antirétroviraux inhibiteurs ou substrats du CYP3A, les concentrations des anticancéreux substrats du CYP3A peuvent augmenter => Bien surveiller la tolérance de l'anticancéreux et envisager une diminution de sa posologie.

VIII

Inhibiteurs
d'entrée et
d'intégrase

VIII - 1 enfuvirtide (T20)

Fuzeon®

Nom commercial	Fuzeon® (Triméris, commercialisé par Roche)
Classe	Inhibiteur de fusion de la gp41 à la cellule cible.
En France	AMM en mai 2003.
Présentation	Poudre pour solution injectable (voie SC) : flacons à reconstituer avec de l'eau, permettant d'obtenir 90 mg par mL ; <ul style="list-style-type: none"> avant reconstitution : pas de précaution spéciale ; après reconstitution : à conserver entre +2 °C et +8 °C (au réfrigérateur) et à utiliser dans les 24 h.
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> Echec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes suivantes : inhibiteurs de protéase, inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase et inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase. Ou intolérance à ces traitements. A utiliser en association à d'autres antirétroviraux (en tenant compte de l'histoire thérapeutique et des mutations de résistance).
Posologies (adulte)	Par voie sous-cutanée : 90 mg (1 mL) x 2 fois/jour, dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen.
Métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> - Peptide synthétique de 36 acides aminés, nécessitant une administration parentérale. - Biodisponibilité de 70 à 100 %. En 2 prises par jour SC, se produit une accumulation d'environ 30 %. - Pas d'interaction avec les cytochromes P450. - Liaison aux protéines plasmatiques (albumine et alpha-1 glycoprotéine acide) : 97-99 %, non modifiée par saquinavir, nelfinavir, efavirenz, névirapine. - Liaison à des cellules circulantes : 49-82 %.
Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions (papule érythémateuse) au site d'injection (de 55 à 100 % selon les études) => <ul style="list-style-type: none"> changer de site à chaque injection ; un massage doux du site après injection est souvent pratiqué ; aucune pommade n'est validée à ce jour pour réduire les réactions. - Une fréquence accrue d'infections bactériennes, en particulier de pneumonies, a été observée.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité au produit. - Allaitement. - Grossesse : ne prescrire que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.
Surveiller	<ul style="list-style-type: none"> - La peau aux sites d'injection. - Signes de pneumonie. - Signes d'hypersensibilité systémique. - NFS, enzymes hépatiques, amylosémie.

Remarques

- Un programme de formation et des documents d'accompagnement sont destinés aux infirmières.
- Certains patients apprennent à pratiquer eux-mêmes la reconstitution (1 fois par jour) et les injections sous-cutanées (2 fois par jour).

Selon le terrain (avant traitement)

- Absence de recommandations spécifiques en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Les réactions locales aux sites d'injection ont nécessité l'interruption du traitement dans 3 % des cas => Varier les points d'injection ; des antalgiques généraux peuvent être prescrits.
- Signes d'hypersensibilité systémique => arrêter définitivement l'enfuvirtide.

Résistance à l'enfuvirtide

Mutations sur la gp41 (non séquencée en routine)

(algorithme de l'ANRS de septembre 2006) :

- G36A/D/E/S/V
- V38A/E/K/M
- Q40H/K/P/T
- N42D
- N43D/H/K/S
- N42T + N43S
- L44M
- L45Q/M

- Double mutation G36S + V38M => résistance (CI x 1 000).
- En monothérapie, l'apparition de mutants résistants est rapide.
- Une baisse de sensibilité phénotypique > 10 a été observée chez des virus cellulaires, sans mutations sur la gp41 du virus plasmatique.

Co-récepteurs de fusion :

- L'enfuvirtide est aussi actif sur les virus utilisant le co-récepteur CXCR4 que sur ceux utilisant le co-récepteur CCR5.

Anticorps :

- Il n'est pas apparu d'anticorps anti-enfuvirtide chez les patients traités jusqu'à 48 semaines.
- La présence avant le traitement d'anticorps anti-gp41 (qui ont une réaction croisée avec l'enfuvirtide) n'a modifié ni la pharmacocinétique, ni l'action antirétrovirale, ni la tolérance de l'enfuvirtide.

Interactions avec risque de

Baisse d'activité : aucune interaction décrite.

Effets indésirables accrus : aucune interaction décrite.

VIII - 2 Maraviroc

Celsentri®

Nom commercial	Celsentri® (Pfizer)
Classe	Antagoniste du récepteur CCR5 humain, (empêche ainsi le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules).
En France	AMM en septembre 2007.
Présentation	Comprimé pelliculé à 150 mg de maraviroc.
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • En association avec d'autres antirétroviraux • Chez l'adulte déjà traité par des antirétroviraux. • Traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 avant de débiter le maraviroc (aucun virus CXCR4 ou double/mixte) sur un échantillon sanguin récent, par un test (phénotypique ou génotypique) sensible et validé.
Posologie (adulte)	• [150 mg, 300 mg ou 600 mg] x 2 fois par jour en fonction des associations médicamenteuses :

Médicaments associés	Dose maraviroc
<ul style="list-style-type: none"> • névirapine (200 mg x 2/j) • fosamprenavir/ritonavir (700 mg/100) x 2/j • tipranavir/ritonavir (500 mg/200) x 2/j 	300 mg x 2/jour
<ul style="list-style-type: none"> • atazanavir/r (400 mg ou 300/100) x 1/j • lopinavir/ritonavir (400 mg/100) x 2/j • saquinavir/ritonavir (1 000 mg/100) x 2/j • darunavir/ritonavir (600 mg/100) x 2/j • nelfinavir ou indinavir 	150 mg x 2/jour
<ul style="list-style-type: none"> • efavirenz seul (600 mg x 1/j) • efavirenz (600 mg x 1/j) + 1 IP (sauf fosamprenavir/r) • efavirenz (600 mg x 1/j) + fosamprenavir/r 	600 mg x 2/jour. 150 mg x 2/jour 300 mg x 2/jour

En cas d'insuffisance rénale :

- Sans inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec du tipranavir/ritonavir => Prises inchangées.
- Avec inhibiteurs puissants du CYP3A4 (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, téliithromycine...) => Prises toutes les 24 heures.
- Avec saquinavir/ritonavir => selon la clairance de la créatinine : 50 - 80 mL/min => toutes les 24 h
< 50-30 mL/min => toutes les 48 h
< 30 mL/min => toutes les 72 h

Interactions alimentaires et conséquences	Repas gras => baisse de Cmax et ASC de 33 % ; mais études d'efficacité sans restrictions alimentaires => peut être pris avec ou sans nourriture.
-------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à l'un des composants. • Grossesse : à n'utiliser que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel chez le fœtus.
--------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)

- Cmax atteinte en 2 heures.
- Concentrations cibles : absence de recommandation dans le « Rapport Yéni » 2008.

Métabolisme

- Biodisponibilité absolue : 33 % de 300 mg.
- Substrat de la pompe d'efflux P-glycoprotéine.
- Liaison aux protéines plasmatiques : 76 %
- Principalement métabolisé par le CYP3A4.
- Élimination : 76 % fécale et 20 % urinaire.
- Demi-vie d'élimination : 13,2 h.

LCR

Absence de données.

Principaux effets indésirables

- Diarrhées, nausées, céphalées.
- Elévation des ASAT
- Les anti-CCR5 pourraient diminuer la réponse immunitaire à certaines infections (tuberculose active, infections fongiques invasives).
- Possible syndrome de restauration immunitaire.

Selon le terrain (avant traitement)

- Patients âgés, pathologie cardiovasculaire sévère, insuffisance hépatique : données limitées => Prudence.
- Troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris hépatite chronique active), co-infection par VHB ou VHC => Surveillance ++.
- Insuffisance rénale : en cas de prise concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 => Adapter la posologie (voir ce paragraphe).
- Antécédents d'hypotension orthostatique ou prise de médicaments abaissant la tension artérielle => Prudence.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

- Suspicion d'hypersensibilité au maraviroc + signes d'hépatite aiguë ; ou élévation des ASAT/ALAT + rash ou autres symptômes systémiques d'hypersensibilité (éruption prurigineuse, éosinophilie, élévation des IgE) => envisager l'arrêt du traitement par maraviroc.

Mutations et résistance au maraviroc

L'échappement viral au maraviroc peut se produire par 2 sélections :

- De virus pouvant utiliser le co-récepteur CXCR4 (virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double) : 60 % des cas d'échec au maraviroc ;
- Ou de virus utilisant toujours exclusivement le CCR5 (virus à tropisme CCR5) mais avec accumulation de mutations dans la gp120 ; profil de résistance non encore entièrement caractérisé.

maraviroc :

Avec les autres antirétroviraux

lamivudine*

L'association lamivudine (150 mg x 2/j) + maraviroc (300 mg x 2/j) ne modifie pas les concentrations de lamivudine et aucun effet n'est attendu sur le maraviroc => Aucune adaptation posologique.

ténofovir*

L'association ténofovir (300 mg x 1/j) + maraviroc (300 mg x 2/j) ne modifie pas les concentrations de maraviroc et aucun effet significatif n'est attendu sur celles du ténofovir => Aucune adaptation posologique.

zidovudine*

L'association zidovudine (300 mg x 2/j) + maraviroc (300 mg x 2/j) ne modifie pas les concentrations de zidovudine et aucun effet n'est attendu sur celle du maraviroc => Aucune adaptation posologique.

efavirenz*

L'association efavirenz (600 mg x 1/j) + maraviroc (100 mg x 2/j) provoque une baisse de moitié de l'aire sous la courbe 12h et de la Cmax du maraviroc ; aucun effet attendu sur les concentrations d'efavirenz => En l'absence d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, augmenter la dose de maraviroc à 600 mg x 2/jour. En cas de triple association maraviroc + efavirenz + un inhibiteur de protéase, la dose de maraviroc doit au contraire être diminuée à 150 mg x 2/jour, excepté pour le fosamprénavir + ritonavir ou le tipranavir + ritonavir (où la dose de maraviroc doit rester de 300 mg x 2/jour) => Voir les interactions du maraviroc avec chaque inhibiteur de protéase. En cas d'association maraviroc + efavirenz + rifampicine (tous 2 inducteurs enzymatiques), il pourrait y avoir un risque de concentrations sous-optimales de maraviroc (donc de sélection de résistance) => L'utilisation concomitante de maraviroc + rifampicine + efavirenz n'est pas recommandée.

névirapine*

L'association névirapine (200 mg x 2/j) + maraviroc (300 mg dose unique) => aire sous la courbe 12h du maraviroc inchangée et élévation de sa Cmax (comparées aux données bibliographiques) ; aucun effet attendu sur les concentrations de névirapine. Ces données suggèrent que le maraviroc (300 mg x 2/jour) et la névirapine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

fosamprénavir + ritonavir *

Le fosamprénavir est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4 et les études de pharmacocinétique de population suggèrent qu'en association au maraviroc, un ajustement des doses de ce dernier n'est pas nécessaire. Le maraviroc (300 mg x 2/jour) + fosamprénavir + ritonavir peuvent être co-administrés sans adaptation de posologie.

interactions médicamenteuses

atazanavir + ritonavir*

Le maraviroc doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme l'atazanavir. Si la clairance de créatinine < 80 mL/min => Espacer les prises de maraviroc toutes les 24 heures (au lieu de 2 prises par jour). La tolérance et l'efficacité de cet ajustement n'ont pas été cliniquement validées => Surveiller étroitement la réponse clinique. L'association de maraviroc (300 mg x 2/j) à l'atazanavir provoque une multiplication de l'aire sous la courbe 12h du maraviroc par 3,6 (avec atazanavir seul 400 mg x 1/j) ou 4,9 (avec atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg x 1/j) et une multiplication de sa Cmax par 2 (atazanavir seul) ou 2,7 (atazanavir 300 mg + ritonavir) ; aucun effet attendu sur les concentrations d'atazanavir => Baisser la dose de maraviroc à 150 mg x 2/jour, y compris en cas de triple association avec de l'efavirenz.

darunavir + ritonavir*

Le maraviroc doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le darunavir. Si la clairance de créatinine < 80 mL/min => Espacer les prises toutes les 24 heures (au lieu de 2 prises par jour). La tolérance et l'efficacité de cet ajustement n'ont pas été cliniquement validées => Surveiller étroitement la réponse clinique. L'association maraviroc (150 mg x 2/j) + [darunavir 600 mg + ritonavir 100 mg] x 2/j provoque une multiplication par 4 de l'aire sous la courbe 12h du maraviroc et par 2,29 de sa Cmax ; concentrations de darunavir non modifiées significativement => Diminuer la dose de maraviroc à 150 mg x 2/jour, y compris en cas de triple association avec de l'efavirenz.

indinavir*

L'indinavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4. Données limitées, l'analyse pharmacocinétique de population suggère qu'en association avec l'indinavir, une diminution de la dose de maraviroc résulterait en une exposition appropriée au maraviroc (qui ne modifie pas de façon significative les taux d'inhibiteurs de protéase) => Diminuer la dose de maraviroc à 150 mg x 2/jour.

lopinavir/ritonavir*

Le maraviroc doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le lopinavir/ritonavir. Si la clairance de la créatinine < 80 mL/min => Espacer les prises toutes les 24 heures (au lieu de 2 prises par jour). La tolérance et l'efficacité de cet ajustement n'ont pas été cliniquement validées => Surveiller étroitement la réponse clinique. L'association lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg x 2/j) + maraviroc (300 mg x 2/j) provoque une multiplication par 4 de l'aire sous la courbe 12h du maraviroc et par 2 de sa Cmax ; aucun effet attendu sur les concentrations de lopinavir et ritonavir => Baisser la dose de maraviroc à 150 mg x 2/jour. La triple association efavirenz 600 mg x 1/j + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg x 2/j + maraviroc 300 mg x 2/j provoque une multiplication par 2,5 de l'aire sous la courbe 12h du maraviroc et par 1,3 de sa Cmax ; aucun effet attendu sur les concentrations de lopinavir, ritonavir, efavirenz => Baisser la dose de maraviroc à 150 mg x 2/jour.

nelfinavir*

Données limitées, mais le nelfinavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et pourrait augmenter les concentrations de maraviroc ; le maraviroc ne modifie pas de façon significative les taux d'inhibiteurs de protéase => Diminuer la dose de maraviroc à 150 mg x 2/jour.

* = interaction mentionnée dans le RCP du maraviroc.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

saquinavir* + ritonavir

Le maraviroc doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 : espacer alors les prises de maraviroc selon la clairance de la créatinine : 80-50 mL/min => toutes les 24 heures ; 50-30 mL/min => toutes les 48 heures ; < 30 mL/min => toutes les 72 heures. La tolérance et l'efficacité de ces ajustements d'intervalles de dose n'ont pas été cliniquement validées => Surveiller étroitement la réponse clinique au traitement. L'association (saquinavir 1 000 mg + ritonavir 100 mg) x 2/j + maraviroc (100 mg x 2/j) provoque une multiplication par 9,8 de l'aire sous la courbe 12h du maraviroc et par 4,8 de sa Cmax ; concentrations de saquinavir et de ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu => Diminuer la dose de maraviroc à 150 mg x 2/jour. La triple association efavirenz (600 mg x 1/j) + (saquinavir 1 000 mg + ritonavir 100 mg) x 2/j + maraviroc (100 mg x 2/j) provoque une multiplication par 5 de l'aire sous la courbe 12h du maraviroc et par 2,3 de sa Cmax ; concentrations d'efavirenz, de saquinavir et de ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu => Diminuer la dose de maraviroc à 150 mg x 2/jour en cas de co-administration efavirenz et le saquinavir/ritonavir.

tipranavir + ritonavir*

Le maraviroc doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4, ce qui n'est pas le cas du tipranavir => Quelle que soit la clairance de la créatinine, il n'y a pas d'ajustement des intervalles de dose de maraviroc à prévoir. L'association (tipranavir 500 mg + ritonavir 200 mg) x 2/j + maraviroc (150 mg x 2/j) ne modifie pas les concentrations de maraviroc et celles de tipranavir et de ritonavir concordent avec les données bibliographiques => Le maraviroc (300 mg x 2/jour) et l'association tipranavir + ritonavir peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

Avec les autres médicaments

atorvastatine*, fluvastatine*, pravastatine*, rosuvastatine*,

simvastatine* L'association des statines avec le maraviroc n'a pas été étudiée mais aucune interaction n'est attendue => Le maraviroc (300 mg x 2/jour) et les statines peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

buprénorphine*

L'association buprénorphine + maraviroc n'a pas été étudiée mais aucune interaction n'est attendue => Le maraviroc (300 mg x 2/jour) et la buprénorphine peuvent être associés sans adaptation de posologie.

clarithromycine*, télichromycine*

Associations non étudiées mais ces antibiotiques étant inhibiteurs puissants du CYP3A4, une augmentation des concentrations de maraviroc est attendue => La dose de maraviroc doit alors être diminuée à 150 mg x 2/jour.

cotrimoxazole*

L'association sulfaméthoxazole/triméthoprime (800 mg/160 mg x 2/j) + maraviroc (300 mg x 2/j) ne modifie pas les concentrations de maraviroc et aucun effet n'est attendu sur celles de sulfaméthoxazole ou de triméthoprime => Le maraviroc (300 mg x 2/jour) et l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

éthinyloestradiol*

L'association éthinyloestradiol (30 µg x 1/j) + maraviroc (100 mg x 2 j) ne modifie pas les concentrations d'éthinyloestradiol ; aucun effet n'est attendu sur celles du maraviroc => Le maraviroc (300 mg x 2/jour) et l'éthinyloestradiol peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

fluconazole*

Le fluconazole est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4 et les études de pharmacocinétique de population suggèrent qu'un ajustement des doses de maraviroc n'est pas nécessaire. Le maraviroc (300 mg x 2/jour) doit cependant être administré avec prudence en cas de co-administration avec le fluconazole.

interféron pegylé*

Association non étudiée mais aucune interaction n'est attendue => Le maraviroc (300 mg x 2/jour) et l'interféron pegylé (+ ribavirine) peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

itraconazole*

Association non étudiée mais l'itraconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et il est attendu une augmentation de l'exposition au maraviroc => La dose de maraviroc doit être diminuée à 150 mg x 2/jour en cas de co-administration avec l'itraconazole.

kétoconazole*

L'association kétoconazole (400 mg x 1/j) + maraviroc (100 mg x 2/j) multiplie l'aire sous la courbe du maraviroc par 5 et sa Cmax par 3,4 ; aucun effet attendu sur les concentrations de kétoconazole => Baisser la dose de maraviroc à 150 mg x 2/jour si associé au kétoconazole.

De plus, en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min) => Espacer les prises de maraviroc toutes les 24 heures (au lieu de 2 prises par jour). La tolérance et l'efficacité de cet ajustement n'ont pas été cliniquement validées => Surveiller étroitement la réponse clinique au traitement.

lévonorgestrel*

L'association lévonorgestrel (150 µg x 1/j) + maraviroc (100 mg x 2 j) ne modifie pas les concentrations de lévonorgestrel ; aucun effet attendu sur celles de maraviroc => Le maraviroc (300 mg x 2/jour) et le lévonorgestrel peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

méthadone*

Association non étudiée mais aucune interaction n'est attendue => Le maraviroc (300 mg x 2/jour) et la méthadone peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

midazolam*

L'association midazolam (7,5 mg dose unique) + maraviroc (300 mg x 2/j) ne modifie pas les concentrations de midazolam et aucun effet n'est attendu sur celles du maraviroc => Le maraviroc (300 mg x 2/jour) et le midazolam peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

millepertuis*

Une diminution substantielle des concentrations de maraviroc est attendue en association au millepertuis (*Hypericum perforatum*), avec risque de concentrations sous-optimales pouvant conduire à une perte de la réponse virologique et à une résistance possible au maraviroc => L'utilisation concomitante de maraviroc et de millepertuis ou de produits contenant du millepertuis n'est pas recommandée.

* = interaction mentionnée dans le RCP du maraviroc.

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

ribavirine*

Association non étudiée, mais aucune interaction n'est attendue => Le maraviroc (300 mg x 2/jour) et la ribavirine (+ interféron pégylé) peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

rifabutine* + un inhibiteur de protéase

La triple association de rifabutine + maraviroc avec un inhibiteur de protéase n'a pas été étudiée. Mais la rifabutine étant considérée comme un inducteur plus faible que la rifampicine, un effet inhibiteur net sur le maraviroc est attendu en cas d'association de la rifabutine avec des inhibiteurs de la protéase qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 => La dose de maraviroc doit donc être diminuée à 150 mg x 2/jour en association avec la rifabutine et un inhibiteur de protéase (sauf avec le tipranavir + ritonavir ou le fosamprenavir + ritonavir, où la dose de maraviroc doit être de 300 mg x 2/jour).

rifampicine*

L'association rifampicine (600 mg x 1/j) + maraviroc (100 mg x 2/j) divise par 3 l'aire sous la courbe et la Cmax du maraviroc ; aucun effet attendu sur les concentrations de rifampicine => La dose de maraviroc doit être augmentée à 600 mg x 2 fois par jour en cas d'association à la rifampicine en l'absence d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ; cet ajustement de dose n'a pas été étudié chez des patients VIH.

rifampicine* + efavirenz*

La triple association de maraviroc avec efavirenz + rifampicine (tous deux inducteurs enzymatiques) n'a pas été étudiée. Il pourrait y avoir un risque de concentrations sous-optimales de maraviroc, qui conduiraient à une perte de la réponse virologique et au développement d'une résistance. L'utilisation concomitante de maraviroc + rifampicine + efavirenz n'est pas recommandée.

VIII - 3 raltégravir

Isentress®

Nom commercial	Isentress® (Merck and Co)
Classe	Inhibiteur de l'intégrase du VIH-1
En France	AMM (première en décembre 2007).
Présentation	Comprimé pelliculé à 400 mg (+ 26 mg de lactose)
Indications actuelles	<ul style="list-style-type: none"> • En association avec d'autres antirétroviraux • Traitement de l'infection à VIH-1 • Chez des adultes déjà traités et ayant un ARN VIH plasmatique détectable sous traitement.
Posologie (adulte)	<ul style="list-style-type: none"> • en association avec d'autres antirétroviraux, dont au moins 1 actif (GSS > 0) • 1 comprimé (400 mg) x 2 fois par jour • au cours ou en dehors des repas • il déconseille de croquer, écraser ou couper les comprimés.
Interactions alimentaires et conséquences	L'impact des aliments sur l'absorption est variable, peut être pris au cours ou en dehors des repas.
Concentrations (NB : 1 mg/L = 1 000 ng/mL)	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilité inter et intra-individuelle importante de la pharmacocinétique du raltégravir. • Concentrations cibles non précisées dans le « Rapport Yéni » 2008.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au produit • Intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp, malabsorption du glucose-galactose. • Grossesse (absence de données), allaitement.
Métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> • Tmax d'environ 3 heures. • Liaison aux protéines plasmatiques à 83 %. • Demi-vie d'élimination terminale d'environ 9 h, • Principal mécanisme de clairance : glucuronidation hépatique par l'UGT1A1. • Élimination dans les fèces (51 %) et l'urine (32 %). • Pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'indice de masse corporelle, ou d'une insuffisance hépatique modérée.
Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • N'est ni substrat, ni inhibiteur, ni inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP). • sensation vertigineuse, vertiges • douleur abdominale, flatulence, constipation • prurit, lipodystrophie acquise, hyperhidrose • arthralgie, asthénie • cas de myopathie et de rhabdomyolyse • élévation des ASAT/ALAT, des CPK • possibilité de syndrome de restauration immunitaire.

Interactions médicamenteuses

- Principalement métabolisé par glucuronidation (UGT 1A1) => peut donc avoir des interactions :
- Avec les **inducteurs de l'UGT 1A1** :
 - ritonavir 100 mg, tipranavir/ritonavir, efavirenz : baisse modeste de la Cmin et de l'ASC du raltégravir => Aucune adaptation posologique.
 - rifampicine : réduction des concentrations du raltégravir, de retentissement clinique inconnu => Si leur co-administration ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir est envisageable.
 - inducteurs puissants (phénytoïne, phénobarbital) : effet inconnu => Pas de recommandation.
 - inducteurs moins puissants (névirapine, rifabutine, glucocorticoïdes, pioglitazone, millepertuis) => Posologie inchangée.
- Avec les **inhibiteurs de l'UGT 1A1** : l'atazanavir provoque une élévation de la Cmax (24 %), de l'ASC (41 %), de la Cmin (77 %) du raltégravir => Aucune adaptation posologique.
- Avec le **ténofovir** : élévation de la Cmax (64 %) et de l'ASC (49 %) du raltégravir et baisse de la Cmin du ténofovir (33 %) ; mécanisme inconnu => Aucune adaptation posologique.
- Avec les médicaments **élevant le pH gastrique** (IPP, anti-H2) : risque d'élévation importante des concentrations de raltégravir (ASC + 321 % avec l'oméprazole) => Ne pas les associer au raltégravir (sauf si inévitable).

Selon le terrain (avant traitement)

- Sujets âgés : données limitées => Prudence.
- Enfants et adolescents < 16 ans : tolérance et efficacité non établies.
- Insuffisance rénale, insuffisance hépatique légère à modérée : aucune adaptation posologique nécessaire.
- Troubles hépatiques sévères sous-jacents, co-infection par le VHB ou le VHC : tolérance et efficacité non établies, risque plus élevé d'effets indésirables hépatiques sévères => Prudence.
- Antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse, ou facteurs de risque (certains médicaments) => Prudence.

En cas d'effets indésirables (sous traitement)

Absence de recommandations particulières.

Mutations sur l'intégrase et résistance au raltégravir (algorithme de l'ANRS de juillet 2008)

- Q148H/G/K/R/E
- N155H
- E157Q
- E92Q
- Y143C/H/R

Voir aussi le tableau des mutations et l'interprétation de l'algorithme de l'ANRS au chapitre « Résistance ».

raltégravir :

Avec les autres antirétroviraux

ténofovir*

Le raltégravir provoque une baisse de 10 % de l'aire sous la courbe du ténofovir, de 33 % de sa Cmax et de 13 % de sa C12h (effet cliniquement non significatif). A l'inverse, le ténofovir provoque (par un mécanisme inconnu) une élévation de 49 % de l'aire sous la courbe du raltégravir, de 64 % de sa Cmax et de 3 % de sa C12h. Dans les études cliniques, une grande partie des patients recevait un traitement de fond optimisé comportant l'atazanavir et/ou le ténofovir, 2 médicaments entraînant des augmentations de la concentration plasmatique du raltégravir et le profil de tolérance observé chez ces patients a généralement été comparable à celui des patients ne recevant pas ces médicaments => Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire (ni pour le raltégravir, ni pour le ténofovir).

efavirenz*

L'efavirenz (inducteur de l'UGT1A1) provoque une baisse de 36 % de l'aire sous la courbe et de la Cmax du raltégravir et de 21 % de sa C12h => Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire.

névirapine*

Les inducteurs de l'UGT1A1 peuvent abaisser les concentrations de raltégravir. Mais les inducteurs peu puissants (tels que : efavirenz, névirapine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés sans modification de posologie du raltégravir.

étravirine*

L'étravirine est un substrat des CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19, un faible inducteur du CYP3A4 et un faible inhibiteur du CYP2C19. En présence de raltégravir, les données disponibles suggèrent que l'interaction n'aurait pas de pertinence clinique. Cependant, des clarifications sont nécessaires avant d'émettre des conclusions définitives sur la co-administration entre étravirine et raltégravir.

atazanavir*

L'atazanavir (puissant inhibiteur de l'UGT1A1) provoque une élévation de 41 % de l'aire sous la courbe du raltégravir, de 24 % de sa Cmax et de 77 % de sa C12h. Dans les études cliniques, une grande partie des patients recevait un traitement de fond optimisé comportant l'atazanavir et/ou le ténofovir, 2 médicaments entraînant des augmentations de la concentration plasmatique du raltégravir et le profil de tolérance observé chez ces patients a généralement été comparable à celui des patients ne recevant pas ces médicaments => Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire (ni pour le raltégravir, ni pour l'atazanavir).

ritonavir*

Le ritonavir provoque une baisse de 16 % de l'aire sous la courbe du raltégravir, de 24 % de sa Cmax et de 1 % de sa C12h => Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire pour le raltégravir.

tipranavir* + ritonavir

Le tipranavir (inducteur de l'UGT1A1) provoque une baisse de 24 % de l'aire sous la courbe du raltégravir, de 18 % de sa Cmax et de 55 % de sa C12h => Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.

interactions médicamenteuses

Avec les autres médicaments

antiacides*

Chez les sujets VIH-, l'oméprazole élève les concentrations du raltégravir. Chez les patients VIH+, les médicaments antiulcéreux qui élèvent le pH gastrique pourraient augmenter les concentrations du raltégravir (par augmentation de son absorption) => Ne pas utiliser le raltégravir avec ces médicaments (tels les inhibiteurs de la pompe à protons ou les antagonistes des récepteurs H2) sauf si cette association ne peut être évitée.

glucocorticoïdes*

Les inducteurs de l'UGT1A1 peuvent abaisser les concentrations de raltégravir. Mais les inducteurs peu puissants (tels que rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés sans modification de posologie du raltégravir.

midazolam*

Le raltégravir (400 mg x 2 fois par jour) abaisse l'aire sous la courbe du midazolam de 8 % et élève sa Cmax de 3 % (non significatif) => Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire. Le raltégravir n'est donc ni inducteur ni inhibiteur du CYP3A4, et n'est donc pas supposé modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats du CYP3A4.

phénobarbital*, primidone, phénytoïne*, fosphénytoïne

Les inducteurs de l'UGT1A1 peuvent abaisser les concentrations de raltégravir mais l'effet d'inducteurs enzymatiques puissants (tels que la phénytoïne et le phénobarbital) sur l'UGT1A1 n'est pas connu => Absence de recommandations.

millepertuis*

Les inducteurs de l'UGT1A1 peuvent abaisser les concentrations de raltégravir. Mais les inducteurs peu puissants (tels que : efavirenz, névirapine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés sans modification de posologie du raltégravir.

rifabutine*

Les inducteurs de l'UGT1A1 peuvent abaisser les concentrations de raltégravir. Mais les inducteurs peu puissants (tels que : efavirenz, névirapine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés sans modification de posologie du raltégravir.

rifampicine*

La rifampicine (puissant inducteur de l'UGT1A1) fait baisser les concentrations du raltégravir (aire sous la courbe - 40 %, Cmax - 38 % et C12h - 61 %). L'impact sur l'efficacité antirétrovirale n'est pas connu mais si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé.

pioglitazone *

Les inducteurs de l'UGT1A1 peuvent abaisser les concentrations de raltégravir. Mais les inducteurs peu puissants (tels que : efavirenz, névirapine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés sans modification de posologie du raltégravir.

* = interaction mentionnée dans le RCP du raltégravir

** = interaction mentionnée dans le RCP de l'autre produit.

IX

Génériques

Brevet

Le brevet, titre légal accordé par un Etat ou un regroupement d'Etats dans un office régional de brevets (OAPI, ARIPO), assure à une firme un monopole sur un territoire, pendant une durée limitée (au minimum 20 ans) pour la production, la vente et l'importation d'une invention.

Depuis 1994, ces brevets sont protégés par l'Accord général sur les aspects des droits de propriétés intellectuelle liés au commerce (ADPIC ou TRIPS en anglais) qui décrit les normes minimales que doivent adopter les pays membres de l'Organisation mondiale du commerce (OMC).

Générique

Un générique est la copie conforme d'un médicament ayant perdu son brevet, donc tombé dans le domaine public. Le médicament générique peut alors être produit et commercialisé sous la dénomination commune internationale (DCI) de la molécule ou sous un nom de « fantaisie ».

Le médicament générique doit donc avoir la même composition, le même principe actif et la même forme pharmaceutique que l'original. Sa bio-équivalence avec celui-ci doit être démontrée par des études de biodisponibilité : la quantité et la vitesse de passage du principe actif au niveau systémique (aire sous la courbe, Cmax, Tmax) ne doivent pas différer de plus de 20 % (- 10 % à + 10 %).

Cet écart est important mais en général compatible avec les variations observées en médecine et en biologie. En revanche, si un autre fabricant prenait le générique comme référent, on pourrait atteindre un écart non plus de 20 % mais de 30 à 40 % !...

Le plus souvent, entre le générique et la spécialité, ce sont l'ensemble des excipients et des procédés de fabrication qui diffèrent. Les avantages d'un générique doivent être son prix et la possibilité de synthèse dans un pays émergent.

Infection à VIH

Dans le cadre de l'infection à VIH/SIDA, les médicaments génériques s'appliquent aux antirétroviraux et aux médicaments contre les infections opportunistes particulièrement coûteux (fluconazole, anti-CMV). Mais ils devraient s'étendre aux produits utilisés pour le diagnostic ou le suivi biologique.

Pour les antirétroviraux, les brevets des molécules de première génération ont commencé à tomber en 2007, ceux de troisième génération commenceront à tomber en 2013. Les copies actuellement commercialisées ne sont donc pas des génériques au sens propre du terme mais des copies vendues moins cher que les versions de marque, donc assimilées à des génériques.

Depuis les accords de Doha, les pays en développement disposant de capacités de production peuvent désormais fabriquer sous « licence obligatoire(*) » l'intégralité des antirétroviraux.

Et les pays qui ne sont pas en mesure de produire eux-mêmes ces médicaments sont théoriquement en position d'importer ceux dont ils ont besoin à partir de pays producteurs de génériques à bon marché.

(*) Licence obligatoire : procédure administrative légale figurant dans les accords ADPIC, par laquelle un gouvernement émet d'office une licence (autorisation) d'exploitation d'un brevet donné, autorisant la production, la vente et l'importation d'un produit sans la permission du détenteur du brevet.

IX - 2 Génériques des antirétroviraux

Génériques des antirétroviraux			disponibles en Afrique (préqualifiés OMS - 2008)												
DCI de la molécule (abréviation)	Spécialité originale	Firme détentrice du brevet	Apotex	Aspen	Aurobindo	Cipla	Combino	Emcure	Hétéro	Huahai	Matrix	Ranbaxy	Strides		
INRT : Abacavir (ABC) Didanosine (ddl) Emtricitabine (FTC) Lamivudine (3TC) Stavudine (d4T) Ténofovir (TDF) Zidovudine (AZT)	Ziagen® Videx® Emtriva® EpiVir® Zerit® Viread® Retrovir®	GSK BMS Gilead GSK BMS Gilead GSK	- - - - A - -	- - - A - - A	B B - A A - A	A B - A B - A	- - - - - - A	- - - - - - -	B B A - B - B	- - - - - - -	A - - A A B A	A B - A A B A	- - - A A - -		
Combinaisons d'INRT : AZT + 3TC AZT + 3TC + ABC ABC + 3TC d4T + 3TC TDF + FTC TDF + 3TC	Combivir® Trizivir® Kivexa® Truvada®	GSK GSK GSK Gilead	- - - -	- - - -	A - - B	A - B A	- - - -	- - - -	A - - B	- - - -	A - B A	A A - A	A - - A		
INNRT : Efavirenz (EFZ) Névirapine (NVP)	Stocrin® Sustiva® Viramune®	MSD BMS Boehringer-Ingelheim	- - -	- A -	A A A	B A A	- - -	- - -	B A A	- B A	A A A	A A A	B A A		
Combinaisons d'INNRT + INRT : NVP + AZT NVP + AZT + 3TC NVP + d4T + 3TC EFV + ddl + 3TC EFV + AZT + 3TC EFV + d4T + 3TC EFV + TDF + FTC EFV + TDF + 3TC			- A -	- - -	- B B	- B A	- - A	- - A	- A A	- - -	- B A	- A A	- A B	B - B	
	Atripla®	BMS/MSD/Gilead	- - - -	- - - -	- B - - B	- B - B B	- - - -	- - - -	- - - -	- - - B B	- - - B B	- B A - -	- - B - -		
IP : Atazanavir (ATV) Fos-amprénavir (APV) Indinavir (IDV) Lopinavir/RTV Nelfinavir (NFV) Ritonavir(RTV) Saquinavir (SQV)	Reyataz® Telzir® Crixivan® Kaletra® Viracept® Norvir® Invirase®	BMS GSK MSD Abbott Roche Abbott Roche	- - - - -	- - - - -	- - B B -	- - B B B	- - - - -	- - - - -	- - A B B	- - - - -	- - - B -	- - B - -	- - - - -	B B	

Les génériques des antirétroviraux sont présentés à titre indicatif, leur disponibilité est susceptible de modifications.

A = proposé par le laboratoire et préqualifié OMS.
B = proposé par le laboratoire et sur la liste de Médecins sans frontières.

X

Formes pédiatriques

X - 1 Formes pédiatriques

D'après les recommandations de l'OMS (révision 2003)

Inhibiteurs nucléosidiques de reverse transcriptase

Nom	Zidovudine (AZT)	Stavudine (d4T)	Lamivudine (3TC)	Coformulation AZT + 3TC	Coformulation d4T + 3TC
Forme	<ul style="list-style-type: none"> • Sirop : 10 mg/mL • Gélules : 100 mg • Gélules : 250 mg • Comprimés : 300 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Solution orale : 1 mg/mL • Gélules : 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Solution orale : 10 mg/mL • Comprimés : 150 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimés à 300 mg AZT + 150 mg 3TC • pas de forme liquide 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimés à : 3TC 150 mg + d4T 30 ou 40 mg • pas de forme liquide
Age (et poids)	Tous âges	Non si possible (ou repas léger)	Tous âges	Adultes et adolescents	Adultes et adolescents
Prise avec des aliments	Oui		Oui		
Posologies	<p>< 4 semaines : 4 mg/kg/prise x 2 prises/jour</p> <p>4 semaines à 13 ans : 180 mg/m²/prise (max : 300 mg/prise) x 2 prises/jour</p> <p>Encéphalopathie VIH : 600 mg/m²/prise x 2 prises/jour</p>	<p>< 30 kg : 1 mg/kg/prise x 2 prises/jour</p> <p>30 à 60 kg : 30 mg/prise x 2 prises/jour</p> <p>> 60 kg : 40 mg/prise x 2 prises/jour</p>	<p>< 30 jours : 2 mg/kg/prise x 2 prises/jour</p> <p>30 jours ou < 60 kg : 4 mg/kg/prise x 2 prises/jour</p> <p>> 60 kg : 150 mg/prise x 2 prises/jour</p>	<p>Dose maximale :</p> <p>> 13 ans ou > 60 kg : 1 comprimé/prise x 2 prises/jour</p> <p>Avec un poids < 30 kg, AZT et 3TC ne peuvent pas être correctement dosés avec la forme com- primé.</p>	<p>Dose maximale :</p> <p>30-60 kg : 1 cp à 30 mg d4T + 3TC 150 mg x 2 prises/jour</p> <p>> 60 kg : 1 cp à 40 mg d4T + 3TC 150 mg x 2 prises/jour</p>
Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> • Les grands enfants ne tolèrent pas bien de grandes quantités de sirop. • Conserver le sirop dans un récipient en verre, à l'abri de la lumière. • Les gélules peuvent être ouvertes et les comprimés écrasés, pour mélanger les contenus dans un peu d'eau ou d'aliments, à prendre immédiatement. • Ne pas associer à la stavudine (d4T) (effet antirétroviral antagoniste). 	<ul style="list-style-type: none"> • Solution orale : - volume important - la conserver au froid, dans une bouteille en verre - stable 30 jours ; - doit être facile à agiter. • Les gélules peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé dans un peu d'eau ou d'aliments, à prendre dans les 24 h (si gardé au froid). • Ne pas associer à la zidovudine (AZT) (effet antirétroviral antagoniste). 	<ul style="list-style-type: none"> • Bien tolérée • Solution orale : - la conserver à température ambiante ; - l'utiliser dans les 30 jours après ouverture. • Les comprimés peuvent être écrasés et leur contenu mélangé dans un peu d'eau ou d'aliments, à prendre immédiatement. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les comprimés ne doivent pas être délités. • Ils peuvent être écrasés et leur contenu mélangé dans un peu d'eau ou d'aliments, à prendre immédiatement. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les comprimés ne doivent pas être délités. <p>Voir les commentaires de chaque composant.</p>

Nom	Didanosine (ddl)	Abacavir (ABC)	Coformulation AZT + 3TC + ABC
Forme	<ul style="list-style-type: none"> • Suspension orale : 10 mg/mL (*) • Comprimés à mâcher : 25 ; 50 ; 100 ; 150 et 200 mg • Granulés gastro-résistants dans une gélule : 125 mg ; 200 ; 250 et 400 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Solution orale : 20 mg/mL • Comprimés : 300 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimés à : AZT : 300 mg + 3TC 150 mg + ABC 300 mg • Pas de forme liquide
Age (et poids)	Tous âges	Plus de 3 mois	Adultes et adolescents
Prise avec des aliments	Non (toutes formes)	Oui	
Posologies	<p>< 3 mois : 50 mg/m²/prise x 2 prises/jour</p> <p>3 mois à < 13 ans : 90-120 mg/m²/prise x 2 prises/jour ou 240 mg/m²/prise x 1 prise/jour</p> <p>Dose maximale : 13 ans ou > 60 kg : 200 mg/prise x 2 prises/jour ou 400 mg x 1 prise/jour</p>	<p>< 16 ans ou < 37,5 kg : 8 mg/kg/prise x 2 prises/jour</p> <p>Dose maximale : > 16 ans ou ≥ 37,5 kg : 300 mg/prise x 2 prises/jour</p>	<p>Dose maximale : > 40 kg : 1 comprimé/prise x 2 prises/jour</p> <p>Avec un poids < 30 kg, AZT + 3TC + ABC ne peut pas être correctement dosé avec la forme comprimé.</p>
Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> • A prendre à jeun (au moins 30 minutes avant ou 2 heures après un repas). • Suspension orale : <ul style="list-style-type: none"> - la conserver au froid ; - stable 30 jours ; - doit être facile à agiter ; - dans plusieurs pays : nécessite un antiacide supplémentaire • Si on utilise les comprimés dissous dans l'eau : il en faut au moins deux (pour avoir la quantité de tampon suffisante). • Granulés gastro-résistants dans une gélule : peuvent être ouvertes et leur contenu dispersé dans une petite quantité de nourriture. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les comprimés peuvent être écrasés et leur contenu mélangé dans un peu d'eau ou d'aliments, à prendre immédiatement. • Les patients DOIVENT ETRE INFORMES de la survenue possible de réactions d'hyper-sensibilité. • Et en cas de réaction d'hyper-sensibilité : l'abacavir doit être arrêté DEFINITIVEMENT. 	<ul style="list-style-type: none"> • Idéalement, les comprimés ne doivent pas être délités. • Les patients DOIVENT ETRE INFORMES de la survenue possible de réactions d'hyper-sensibilité. • Et en cas de réaction d'hyper-sensibilité : l'abacavir doit être arrêté DEFINITIVEMENT.

X - 2 Formes pédiatriques

D'après les recommandations de l'OMS (révision 2003)

Inhibiteurs non nucléosidiques de reverse transcriptase

Nom	Névirapine (NVP)	Efavirenz (EFV)	Coformulation d4T + 3TC + NVP																		
Forme	<ul style="list-style-type: none"> Suspension orale : 10 mg/mL Comprimés à 200 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Sirop : 30 mg/mL (NB : nécessite des posologies plus élevées que les gélules) Gélules : 50 mg, 100 mg, 200 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Comprimés à : 150 mg 3TC + 200 mg NVP + 30 mg ou 40 mg d4T Pas de forme liquide. 																		
Age (et poids)	Tous âges	Uniquement enfants > 3 ans	Adultes et adolescents																		
Prise avec des aliments	Oui	Oui, mais éviter les repas gras (absorption augmentée de 50 %).																			
Posologies	<p>Nouveau-né (15 à 30 jours) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg/prise x 1 prise/jour x 2 semaines puis 120 mg/m²/prise x 2 prises/jour x 2 sem. puis 200 mg/m²/prise x 2 prises/jour <p>Nourrisson > 30 jours et enfant jusqu'à 13 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> 120 mg/m²/prise x 2 prises/jour x 2 sem. puis 200 mg/m²/prise x 2 prises/jour <p>Dose maximale (> 13 ans) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 200 mg/prise x 1 prise/jour x 2 semaines puis 200 mg/prise x 2 prises/jour 	<p>En une seule prise quotidienne :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poids</th> <th>Gélule</th> <th>Sirop</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10-15 kg</td> <td>200</td> <td>270 mg = 9 mL</td> </tr> <tr> <td>15-20 kg</td> <td>250</td> <td>300 mg = 10 mL</td> </tr> <tr> <td>20-25 kg</td> <td>300</td> <td>360 mg = 12 mL</td> </tr> <tr> <td>25-33 kg</td> <td>350</td> <td>450 mg = 15 mL</td> </tr> <tr> <td>33-40 kg</td> <td>400</td> <td>510 mg = 17 mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dose maximale : 40 kg : 600 mg/j.</p>	Poids	Gélule	Sirop	10-15 kg	200	270 mg = 9 mL	15-20 kg	250	300 mg = 10 mL	20-25 kg	300	360 mg = 12 mL	25-33 kg	350	450 mg = 15 mL	33-40 kg	400	510 mg = 17 mL	<p>> 60 kg : 1 comprimé de d4T 40 mg x 2/jour</p> <p>30-60 kg : 1 comprimé de d4T 30 mg x 2/jour</p> <p>< 30 kg : les comprimés ne permettent pas un ajustement correct des doses. S'ils sont fractionnés, la posologie de névirapine est insuffisante pour obtenir 200 mg/m²/prise x 2/jour.</p>
		Poids	Gélule	Sirop																	
10-15 kg	200	270 mg = 9 mL																			
15-20 kg	250	300 mg = 10 mL																			
20-25 kg	300	360 mg = 12 mL																			
25-33 kg	350	450 mg = 15 mL																			
33-40 kg	400	510 mg = 17 mL																			
Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> Ne pas coadministrer avec la rifampicine Suspension orale : <ul style="list-style-type: none"> la conserver à température ambiante ; doit être facile à agiter ; Comprimés : <ul style="list-style-type: none"> sécables en deux moitiés de 100 mg ; peuvent être écrasés et leur contenu mélangé dans un peu d'eau ou d'aliments, à prendre immédiatement. Les patients DOIVENT ETRE INFORMES de la survenue possible de rash. En cas de rash : <ul style="list-style-type: none"> sévère => arrêter la névirapine ; léger à modéré => ne pas passer à la pleine dose après 2 semaines ; interrompre la névirapine, et lorsque le rash a disparu, reprendre toute la progression de la posologie. Interactions : voir chapitre IV-11. 	<ul style="list-style-type: none"> Les gélules peuvent être ouvertes et leur contenu ajouté à des aliments ; mais leur goût est très piquant => utiliser plutôt des aliments sucrés, de la confiture. A prendre de préférence au coucher, en particulier durant les deux premières semaines (pour réduire les effets indésirables neurologiques centraux). Interactions : voir chapitre IV-12. 	<ul style="list-style-type: none"> Idéalement, les comprimés ne doivent pas être fractionnés. La posologie doit être progressive (voir le paragraphe NVP). Voir les commentaires pour chacun des composants. Interactions : voir chapitre IV-11. 																		

X - 3 Formes pédiatriques

Inhibiteurs de protéase

D'après les recommandations de l'OMS (révision 2003)

Nom	Nelfinavir (NFV)	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
Forme	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre pour suspension orale : 200 mg/cuillère à thé (50 mg/1,25 mL) : 5 mL • Comprimé sécable à 250 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Solution orale : 80 mg/mL lopinavir + 20 mg/mL ritonavir • Capsules molles : 133,3 mg lopinavir + 33,3 mg ritonavir
Age (et poids) Prise avec des aliments	Tous âges (grande variabilité pharmacocinétique chez le nourrisson) Oui, doit être pris avec des aliments.	Plus de 6 mois Oui, doit être pris avec des aliments.
Posologies	<p>< 1 an : 40-50 mg/kg/prise x 3 prises/jour ou 65-75 mg/kg/prise x 2 prises/jour</p> <p>> 1 an à 13 ans : 55 - 65 mg/kg/prise x 2 prises/jour</p> <p>Dose maximale : 13 ans : 1 250 mg/prise x 2 prises/jour</p>	<p>> 6 mois à 13 ans : selon la surface corporelle (*) : 225 mg/m² LPV + 57,5 mg/m² ritonavir x 2 prises par jour</p> <p>ou :</p> <p>7-15 kg : 12 mg/kg LPV + 3 mg/kg ritonavir/prise x 2 prises par jour 15-40 kg : 10 mg/kg lopinavir + 5 mg/kg ritonavir x 2 prises par jour</p> <p>Dose maximale : > 40 kg : 400 mg LPV + 100 mg ritonavir (3 capsules ou 5 mL) x 2 prises/jour</p>
Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> • La poudre pour suspension orale : <ul style="list-style-type: none"> - est sucrée, légèrement amère ; - se dissout difficilement ; - doit être reconstituée juste avant la prise, dans de l'eau, du lait, etc. - ne pas utiliser un aliment acide ou un jus de fruits (amertume amplifiée) ; - la suspension est stable pendant 6 heures. • Les comprimés peuvent être coupés en deux moitiés, écrasés et mélangés à de l'eau ou des aliments. • A cause des difficultés d'utilisation de la poudre, on préférera les comprimés écrasés (même pour le nourrisson), si les doses appropriées peuvent être données. • La poudre et les comprimés peuvent être conservés à température ambiante. • Interactions (moins qu'avec le ritonavir) : voir chapitre V-04. 	<ul style="list-style-type: none"> • Conserver la solution orale et les capsules molles de préférence au froid ; mais elles peuvent être conservées à moins de 25 °C (77 °F) pendant 2 mois ; au-dessus de 25 °C (77 °F), le produit se dégrade plus rapidement. • La forme liquide a peu de volume mais un goût amer. • Les capsules molles ne doivent pas être écrasées ou ouvertes mais avalées entières. • Interactions : voir chapitre V-06. • (*) Surface corporelle : en mètres carrés = racine carrée du rapport taille (en cm) multipliée par poids (en kg) divisé par 3 600.

XIX

Index des médicaments et des interactions

XIX - 1 Médicaments ayant des interactions

Les interactions des médicaments cités dans les colonnes ci-dessous sont explicitées aux pages suivantes :

A : abacavir	105	D : éfavirenz	134	G : emtricitabine	117
B : (fos-)amprénavir	168	E : didanosine	100	H : indinavir	156
C : atazanavir	182	F : efavirenz	122	J : lamivudine	108

avec les antirétroviraux

K : lopinavir	174	P : stavudine	96	U : maraviroc	210
L : nelfinavir	162	Q : ténofovir	114	V : raltégravir	218
M : névirapine	128	R : zidovudine	92		
N : ritonavir	148	S : tipranavir	188		
O : saquinavir	142	T : darunavir	196		

Molécules (DCI)	Noms commerciaux (en France)	Antirétroviraux																									
		A	B	C	D	E	F	G	H	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	
- inhibiteurs calciques dihydropyridines (amlo-, félo-, isra-, laci-, lercani-, nicar-, nifé-, nimo-, nitrendipine)		-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-
- antiulcéreux inhibiteurs de la pompe à protons (ésomé-, lanso-, omé-, panto-, rabéprazole)		-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
- antiulcéreux anti-récepteurs H2 (cimé-, famo-, niza-, ranitidine)		-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+
abacavir	Ziagen®, Trizivir®	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
aciclovir	Zovirax®	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
acide valproïque	Dépakine®, Valproate de sodium®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
alprazolam	Alprazolam®, Xanax®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
aluminium (sels)		-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
aminoglutéthimide	Orimetene®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
aminosides		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
amiodarone	Amiodarone®, Corbionax®, Cordarone®	-	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-
amitryptiline	Elavil®, Laroxyl®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
amphétamines		-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
amphotéricine B	Abelcet®, Ambisome®, Amphocil®, Fungizone®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
fos-amprénavir	Telzir®	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
antimoniote	Glucantime®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
de méglumine																											
artéméthér et artésunate	combinaisons d'antipaludiques	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
aspirine	nombreuses spécialités	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
atazanavir	Reyataz®	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+
aténolol	Aténolol®, Betatop®, Ténormine®, Ténorétic®	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
atorvastatine	Tahor®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
atovaquone	Wellvone®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
azathioprine	Azathioprine®, Imurel®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
azithromycine	Azadose®, Zithromax®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
bépridil	Unicordium®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
bromocriptine	Bromo-kin®, Parlodel®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
buprénorphine	Subutex®, Temgésic®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
carbamazépine	Tégréto®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
carboplatine	Paraplatine®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
cérvastatine	non commercialisée en France	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
chlorambucil	Chloraminophène®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
chloramphénicol	Cébénicol®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
chlorpromazine	Largactil®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ciclosporine	Néoral®, Sandimmun®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
cidofovir	Vistide®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
cisapride	Prépulsid®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
cisplatine	Cisplatine®, Cisplatyl®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

Molécules (DCI)	Noms commerciaux (en France)	Antirétroviraux																									
		A	B	C	D	E	F	G	H	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	
clarithromycine	Naxy®, Zeclar®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-					
clindamycine	Dalacine®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
clonazepam	Rivotril®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
codéine	Klipal®, nombreuses spécialités	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
colestiramine	Questran®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
cotrimoxazole	Bactrim®, Cotrimoxazole®	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
cyclophosphamide	Endoxan®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
dapsone	Disulone®	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	
darunavir	Prezista®	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
dexaméthasone	Décadron®, Dectancy®, Dexaméthasone®, Soludécadron®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	
dextropropoxy- phène	Antalvic®, Di-antalvic®, Dialgirex®, Propofan®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
diazépam	Diazépam®, Novazam®, Valium®	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
diclofénac	Artotec®, Diclofénac®, Flector®, Voldal®, Voltarène®, Xenid®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
didanosine	Videx®	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	
digoxine	Digoxine®, Hémigoxine®	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
dihydroergotamine	Dihydroergotamine®, Ikaran®, Séglor®, Tamik®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	
diltiazem	Bi-tildiem®, Deltazen®, Diacor®, Dilrene®, Diltiazem®, Mono-tildiem®, Tildiem®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	
disopyramide	Isorhythm®, Rythmodan®	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
disulfirame	Espéral®	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	
divalproate de Na	Dépakote®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
doxorubicine	Adriblastine®, Caelyx®, Doxorubicine®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
efavirenz	Sustiva®, Stocrin® (USA), Atripla®	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
emtricitabine	Emtriva®, Truvada®, Atripla®	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ergotamine	Gynergène®, Migwell®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	
érythromycine	Abboticine®, Egéry®, Ery®, Erycocci®, Erythrocin®, Erythromycine®, Logécine®, Propiocrine®, Stimycine®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
estazolam	Nuctalon®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ethambutol	Dexambutol®, Myambutol®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
éthinyloestradiol	nombreuses pilules contraceptives	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	
ethionamide	Trecator®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
étravirine	Intelligence®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
flécaïnone	flécaïne	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	
fluconazole	Triflucan®	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	
flucytosine	Ancotil®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
fluoxétine	Prozac®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
flurbiprofène	Antadys®, Cebutid®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
fluticasone	Flixotide®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	
fluvastatine	Fractal®, Lescol®	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
fluvoxamine	Floxyfral®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
foscarnet	Foscavir®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	

Molécules (DCI)	Noms commerciaux (en France)	Antirétroviraux																									
		A	B	C	D	E	F	G	H	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	
ganciclovir	Cymevan®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	
glibenclamide	Daonil®, Euglucan®, Hémi-daonil®, Miglucan®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
glipizide	Glibénèse®, Glipizide®, Minidiab®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
halofantrine	Halfan®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
halopéridol	Haldol®, Halopéridol®, Vésadol®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
hydroquinidine	Sérécor®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ibuprofène	nombreuses spécialités	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
indinavir	Crixivan®	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	
indométacine	Ainscrid®, Chrono-indocid®, Dolcidium®, Indocid®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
inosine	Isoprinosine®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
interféron alpha	Pegasys®, Roféron-A®, Viraféron®, Viraféron-PEG®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
irinotécan	Campto®	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
isoniazide	Rimifon®, Rifater®, Rifinah®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
itraconazole	Sporanox®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	
josamycine	Josacine®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
kétoconazole	Nizoral®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	
kétoprofène	Actroneffix®, Bi-profenid®, Kétoprofène®, Kétum®, Profenid®, Topféna®, Toprec®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
lamivudine- lévonorgestrel	Combivir®, Epivir®, Trizivir®, Kivexa®, Zeffix®	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
lidocaïne	Microval®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Biodicaïne®, Lidocaïne®, Mésocaïne®, Xylocaïne®, Xylocard®, Xylonor®, Zicaïne®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	
lopéramide	Altocel®, Antidiar®, Arestal®, Celkalm®, Diaretyl®, Dyspagon®, Imodium®, Imossel®, Indiaral®, Lopelin®, Loperamide®, Loperium®, Nabutil®, Nimaz®, Peracel®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
lopinavir	Kaletra®, Aluvia®	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
loratadine	Clarinase®, Clarityne®	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
lorazépam	Equitam®, Lorazépam®, Temesta®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
losartan	Cozaar®, Hyzaar®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
lovastatine	non commercialisée en France	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
luméfantrine	antipaludique	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	
magnésium	Diverses spécialités (sels)	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
maraviroc	Celsentri®	-	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	
médorxy-pro- gestérone	Dépo-prodasone®, Depo-provera®, Divina®, Farlutal®, Gestoral®, Precyclan®, Prodasone®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
méfloquine	Lariam®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
méthadone	Méthadone®	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	
métoclopramide	Anausin®, Cephalgan®, Migpriv®, Primpéran®, Prokinyl®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
métronidazole	Flagyl®	-	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	
miconazole IV	Daktarin®, Gyno-Daktarin®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	
midazolam	Hypnovel®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	
millepertuis	préparations à base de plantes	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	
morphine	Actiskénan®, Colchimax®, Kapanol®, Lamaline®, Morphine®, Moscontin®, Pectipar®, Sevredol®, Skénan®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	

Molécules (DCI)	Noms commerciaux (en France)	Antirétroviraux																									
		A	B	C	D	E	F	G	H	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	Z	Y	Z	
naloxone	Nalone®, Naloxone®, Narcan®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
naltrexone	Nalorex®, Revia®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
naproxène	Alève®, Apranax®, Naprosyne®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nelfinavir	Viracept®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
névirapine	Viramune®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
nitrofurantoïne	Furadantine®, Furadoïne®, Microdoïne®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oxaliplatine	Eloxatine®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oxazéпам	Séresta®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
paracétamol	nombreuses spécialités	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
paroxétine	Deroxar®, Divarius®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pentamidine IV	Pentacarinat®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
phénobarbital	Alepsal®, Aparoxal®, Gardéнал® + autres spécialités	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
phénytoïne	Di-Hydan®, Dilantin®	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
pimozide	Orap®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
piroxicam	Brexin®, Cycladol®, Feldène®, Flexirox®, Inflaced®, Olcam®, Piroxicam®, Proxalyoc®, Zofora®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pravastatine	Elisor®, Vasten®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prazéпам	Lysanxia®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prednisolone	Hydrocortancyl®, Solupred®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prednisone	Cortancyl®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
probénécide	Bénémid®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
progestérone	Synergon®, Tocogestan®, Utrogestan®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
proguanil	Paludrine®, Savarine®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prométhazine	Algotropyl®, Fluisedal®, Insomnyl®, Paxeladine®, Phénergan®, Rhinathiol®, prométhazine®, Tussissedal®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
propafénone	Rythmol®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
propranolol	Avlocardyl®, Hémipralon®, Propranolol®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pyriméthamine	Malocide®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
quinidine	Cardioquine®, Longacor®, Quinidurule®, Quinimax®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
quinine	Quinimax®, Quinine®, Surquina®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
raltégravir	Isentress®	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ribavirine	Rébétol®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
rifabutine	Ansatiptine®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
rifampicine	Rifadine®, Rimactan®, Rifater®, Rifinah®	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ritonavir	Norvir®, Kaletra®, Aluvia®	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
rosuvastatine	Crestor®	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
roxithromycine	Claramid®, Rulid®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molécules (DCI)	Noms commerciaux (en France)	Antirétroviraux																									
		A	B	C	D	E	F	G	H	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	
saquinavir	Invirase®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	
sertindole	Serdolect®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	
sertraline	Zoloft®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	
sildénafil	Viagra®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
simvastatine	Lodales®, Zocor®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
stavudine	Zerit®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
tadalafil	Cialis®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
tamoxifène	Kessar®, Nolvadex®, Oncotam®, Tamofène®	-	+	+	?	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
télithromycine	Ketek®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
temazépam	Normison®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ténofovir	Viread®, Truvada®, Atripla®	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	
testostérone	Androtardyl®, Pantestone®, Testostérone®	-	+	+	?	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	
théophylline	Dilatrane®, Euphylline®, Hypnasmine®, Pneumogéine®, Tédralan®, Théolair®, Théophylline®, Théostat®, Xanthium®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	
tipranavir	Aptivus®	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
triazolam	Halcion®	-	+	+	?	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
triméthoprime	Wellcoprim®, Bactrim®, Cotrimoxazole®	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
valaciclovir	Zélitrex®	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
valganciclovir	Rovalcyte®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	?	-	-	-	-	-	
vancomycine	Vancocine®, Vancomycine®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
vardénafil	Levitra®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	
vérapamil	Isoptine®, Ocadrik®, Tarka®	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
vinblastine	Velbé®, Vinblastine®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
vincristine	Oncovin®, Vincristine®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
vindésine	Eldisine®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
vinorelbine	Navelbine®	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
vitamine E	tocophérol	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
voriconazole	Vfend®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
warfarine	Coumadine®	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
zidovudine	Rétrovir®, Combivir®, Trizivir®	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	

XIX - 2 Correspondance des noms commerciaux

Noms commerciaux	DCI	Noms commerciaux	DCI
A		B	
Abboticine®	érythromycine	Bactrim®	cotrimoxazole = triméthoprime + sulfamethoxazole
Abelcet®	amphotéricine B	Baypress®	nitrendipine
Acnéline®	minocycline	Bénémidé®	probénécide
Actapulgate®	attapulgate	Benylin®	diphenhydramine
Actifed®	diphenhydramine	Beta-adalate®	nifédipine
Actiskénan®	morphine	Betapressine®	penbutolol
Actroneffix®	kétoprofène	Bi-profenid®	kétoprofène
Adalate®	nifédipine	Bi-tildiem®	diltiazem
Adiazine®	sulfadiazine	Biodicaïne®	lidocaïne
Adriblastine®	doxorubicine	Bléomycine®	bléomycine
Aéine®	phénobarbital	Brexin®	piroxicam
Agénérase®	amprénavir	Bromo-kin®	bromocriptine
Ainscriol®	indométacine	C	
Alepsal®	phénobarbital	Caelyx®	doxorubicine
Alève®	naproxène	Caldine®	lacidipine
Algotropyl®	prométhazine	Capastat®	capréomycine
Alprazolam®	alprazolam	Carbolevure®	charbon + levure
Alpress®	prazosine	Cardiocalm®	phénobarbital
Altocel®	lopéramide	Cardioquine®	quinidine
Ambisome®	amphotéricine B	Cébénicol®	chloramphénicol
Amikacine®	amikacine	Cebutid®	flurbiprofène
Amiklin®	amikacine	Celsentri®	maraviroc
Amiodarone®	amiodarone	Cellkalm®	lopéramide
Amlor®	amlodipine	Celltop®	etoposide
Amphocil®	amphotéricine B	Cephalgan®	métoclopramide
Amphocycline®	tétracycline	Cérubidine®	daunorubicine
Anafranil®	clomipramine	Cialis®	taladafil
Anausin®	métoclopramide	Chibro-proscar®	finastéride
Ancotil®	flucytosine	Cholstat®	cérivastatine
Androtardyl®	testostérone	Chronadalate®	nifédipine
Ansatipine®	rifabutine	Chrono-indocid®	indométacine
Antadys®	flurbiprofène	Chronotrophir®	bromphéniramine
Antalvic®	dextropropoxyphène	Ciflox®	ciprofloxacine
Antidiar®	lopéramide	Cimétidine®	cimétidine
Anxoral®	phénobarbital	Cisplatine®	cisplatine
Aparoxal®	phénobarbital	Cisplatyl®	cisplatine
Apranax®	naproxène	Claramid®	roxithromycine
Aptivus®	tipranavir	Clarinase®	loratadine
Arestal®	lopéramide	Clarityne®	loratadine
Arpamy®	vérapamil	Clomipramine®	clomipramine
Artotec®	diclofénac	Clozapine®	clozapine
Atarax®	hydroxyzine	Cognex®	tacrine
Atrium®	phénobarbital	Combivir®	zidovudine + lamivudine
Avandia®	rosiglitazone	Corbionax®	amiodarone
Avlocardyl®	propranolol		
Azadose®	azithromycine		
Azantac®	ranitidine		

vers les DCI

Noms commerciaux	DCI	Noms commerciaux	DCI
Cordarone®	amiodarone	Dilrene®	diltiazem
Cortancyl®	prednisone	Diltiazem®	diltiazem
Cotrimoxazole®	cotrimoxazole	Dimégan®	bromphéniramine
	triméthoprime + sulfamethoxazole	Dimétone®	bromphéniramine
Coumadine®	warfarine	Dinacode®	phénobarbital
Cozaar®	losartan	Diprivan®	propofol
Crestor®	rosuvastatine	Disolone®	dapsone
Crixivan®	indinavir	Divina®	médoroxproges térone
Cryptaz®	nitazoxanide	Dolcidium®	indométacine
Cycladol®	piroxicam	Dolobis®	diflunisal
Cyclotériam®	triamtèreène	Dolosal®	péthidine = mépéridine
Cymevan®	ganciclovir	Doxorubicine®	doxorubicine
D		Doxycycline®	doxycycline
Daktarin®	miconazole	Doxygram®	doxycycline
Dalacine®	clindamycine	Doxylets®	doxycycline
Daonil®	glibenclamide	Doxy®	doxycycline
Daunoxome®	daunorubicine	Durogésic®	fentanyl
Débécacyl®	dibécacine	Dynabac®	dirithromycine
Décalogiflox®	loméfloxacin	Dyspagon®	lopéramide
Dectancyl®	dexaméthasone	E	
Deltazen®	diltiazem	Eddia®	metformine
Dépakine®	acide valproïque	Effxor®	venlafaxine
Dépo-prodasone®	médoroxprogestérone	Egéry®	érythromycine
Depo-provera®	médoroxprogestérone	Elavil®	amitriptyline
Deroxat®	paroxétine	Eldisine®	vindésine
Désernil®	méthysergide	Elisor®	pravastatine
Dexambutol®	ethambutol	Élixir parégorique®	morphine
Di-antalvic®	dextropropoxyphène + paracétamol	Eloxatine®	oxaliplatine
Di-Hydan®	phénytoïne	Endoxan®	cyclophosphamide
Diacor®	diltiazem	Enoxor®	énofloxacine
Dialgirex®	dextropropoxyphène	Epivir®	lamivudine
Diaretyl®	lopéramide	Equitam®	lorazépam
Diarsed®	diphénoxylylate	Eracine®	rosoxacine
Diazéпам®	diazéпам	Eryccoci®	érythromycine
Diclofénac®	diclofénac	Erythrocine®	érythromycine
Dicodin®	dihydrocodéine	Erythromycine®	érythromycine
Dihydro-ergotamine®	dihydro-ergotamine	Ery®	érythromycine
Dilantin®	phénytoïne	Espéral®	disulfirame
Dilatran®	théophylline	Etopophos®	etoposide
		Euglucan®	glibenclamide
		Eulexine®	flutamide
		Eupantol®	pantoprazole
		Euphylline®	théophylline

Noms commerciaux	DCI
F	
Fansidar®	pyriméthamine + sulfadoxine
Farluta®	médroxy-progestérone
Farmorubicine®	épirubicine
Fasigyne®	tinidazole
Fazol G®	isoconazole
Feldène®	piroxicam
Fentanyl®	fentanyl
Flagyl®	secnidazole
Flagyl®	métronidazole
Flécaïne®	flécaïnide
Flector®	diclofénac
Flexirox®	piroxicam
Flodil®	féلودipine
Fluisedal®	prométhazine
Flutamide®	flutamide
Fongarex®	omoconazole
Fortovase®	saquinavir
Foscavir®	foscarnet
Fractal®	fluvastatine
Fungizone®	amphotéricine B
Furadantine®	nitrofurantoïne
Furadoïne®	nitrofurantoïne
Fuzeon®	enfuvirtide
G	
Gardéнал®	phénobarbital
Gentalline®	gentamicine
Gentamicine®	gentamicine
Gestoral®	médroxy-progestérone
Glibenèse®	glipizide
Glipizide®	glipizide
Glucantime®	antimoniote de méglumine
Glucinan®	metformine
Glucophage®	metformine
Glymax®	metformine
Granocyte®	lénograstime
Granudoxy®	doxycycline
Gynergène®	ergotamine
Gyno-Daktarin®	miconazole
Gyno-Trosyd®	tioconazole
Gynomylk®	butoconazole
Gynopévaryl®	econazole

Noms commerciaux	DCI
H	
Halcion®	triazolam
Haldol®	halopéridol
Halopéridol®	halopéridol
Hémi-daonil®	glibenclamide
Hémipralon®	propranolol
Holoxan®	ifosphamide
Hydrocortancyl®	prednisolone
Hypnasmine®	théophylline
Hypnovel®	midazolam
Hyzaar®	losartan
I	
Icaz®	isradipine
Ikaran®	dihydro-ergotamine
Imodium®	lopéramide
Imossel®	lopéramide
Imovane®	zopiclone
Indiaral®	lopéramide
Indocid®	indométacine
Inflaced®	piroxicam
Inipomp®	pantoprazole
Insomnyl®	prométhazine
Intelence®	étravirine
Invirase®	saquinavir
Isentress®	raltégravir
Isépalline®	isépamicine
Isobar®	triamtèrene
Isoptine®	vérapamil
Isorythm®	disopyramide
Ivadal®	zolpidem
J - K	
Josacine®	josamycine
Kaletra®	lopinavir + ritonavir
Kanamycine®	kanamycine
Kaneuron®	phénobarbital
Kapanol®	morphine
Kerlone®	betaxolol
Kessar®	tamoxifène
Kétoprofène®	kétoprofène
Kétum®	kétoprofène
Klipal®	codéine

Noms commerciaux	DCI
L	
Lamaline®	morphine
Lamictal®	lamotrigine
Lamprène®	clofazimine
Lanzor®	lanzoprazole
Largactil®	chlorpromazine
Lariam®	méfloquine
Laroxyl®	amitriptyline
Ledertrexate®	méthotrexate
Léponex®	clozapine
Lescol®	fluvastatine
Leucomax®	molgramostime
Lévitra®	vardénafil
Librax®	chlordiazépoxyde
Lidocaïne®	lidocaïne
Lipanthyl®	fénofibrate
Lipur®	gemfibrozil
Lodales®	simvastatine
Logécine®	érythromycine
Logiflox®	loméfloxacin
Logimax®	métoprolol
Logimax®	féلودipine
Logroton®	métoprolol
Logryx®	minocycline
Lomexin®	fenticonazole
Longacor®	quinidine
Lopelin®	lopéramide
Lopéramide®	lopéramide
Loperium®	lopéramide
Lopressor®	métoprolol
Lorazépam®	lorazépam
Loxen®	nicardipine
Ludiomil®	maprotiline
Lysanxia®	prazépam
Lysocline®	métacycline
M	
Macrolin®	aldesleukine
Malocide®	pyriméthamine
Megace®	mégestrol
Melleril®	thioridazine
Mésocaïne®	lidocaïne
Mestacine®	minocycline
Metfirex®	metformine
Metformine®	metformine
Méthergin®	méthyl-ergométrine
Méthotrexate®	méthotrexate

Noms commerciaux	DCI
Métoprolol®	métoprolol
Mexitil®	méxilétiline
Microdoïne®	nitrofurantoïne
Miglucan®	glibenclamide
Migpriv®	métoclopramide
Migwell®	ergotamine
Minidiab®	glipizide
Minipress®	prazosine
Minocycline®	minocycline
Minolis®	minocycline
Moclamine®	moclobémide
Modécate®	fluphénazine
Moditen®	fluphénazine
Moducren®	timolol
Monazol®	sertaconazole
Mono-tildiem®	diltiazem
Monocline®	doxycycline
Monoflocet®	ofloxacin
Mopral®	oméprazole
Morphine®	morphine
Moscontin®	morphine
Mosil®	midécamycine
Myambutol®	éthambutol
Mycolog®	nystatine
Mycostatine®	nystatine
Myk®	sulconazole
Mynocine®	minocycline
Mysoline®	primidone
N	
Nabutil®	lopéramide
Nalone®	naloxone
Nalorex®	naltrexone
Naloxone®	naloxone
Naprosyne®	naproxène
Narcan®	naloxone
Natisédine®	phénobarbital
Nautamine®	diphénylhydramine
Navelbine®	vinorelbine
Naxy®	clarithromycine
Nebcine®	tobramycine
Néoral®	ciclosporine
Nétromicine®	netilmicine
Neupogen®	filgrastime
Neurocalcium®	phénobarbital
Neurontin®	gabapentine
Neuropax®	phénobarbital
Neutrexin®	trimetrexate

Noms commerciaux	DCI
Nidrel®	nitrendipine
Nifédipine®	nifédipine
Nimaz®	lopéramide
Nimotop®	nimodipine
Nitrendipine®	nitrendipine
Nivaquine®	chloroquine
Nizaxid®	nizatidine
Nizoral®	kétoconazole
Noctran®	clorzébate
Nolvadex®	tamoxifène
Normison®	témazépam
Noroxine®	norfloxacine
Norvir®	ritonavir
Novatrex®	méthotrexate
Novazam®	diazépam
Noxafil®	posaconazole
Nozinan®	lévo- mépromazine
Nuctalon®	estazolam
O	
Ocadrik®	vérapamil
Oflocet®	ofloxacine
Ogast®	lanzoprazole
Olcam®	piroxicam
Oncotam®	tamoxifène
Oncovin®	vincristine
Orap®	pimozide
Oravir®	famciclovir
Orimetene®	amino- glutéthimide
Ozidia®/glipizide	
P	
Palfium®	dextromoramide
Paludrine®	proguanil
Pantestone®	testostérone
Paraplatine®	carboplatine
Pariet®	rabéprazole
Parlodel®	bromocriptine
Paxeladine®	prométhazine
Pectipar®	morphine
Péflacine®	péfloxacin
Pégasys®	peg-interféron alpha

Noms commerciaux	DCI
Pentacarinat®	pentamidine
Pepcidac®	famotidine
Pepdine®	famotidine
Peracel®	lopéramide
Périactine®	cyproheptadine
Pertofran®	désipramine
Péthidine®	péthidine = mépéridine
Pévaryl®	econazole
Phénergan®	prométhazine
Physiomycline®	métacycline
Pirilène®	pyrazinamide
Piroxicam®	piroxicam
Pneumogéine®	théophylline
Pranfil®	phénobarbital
Precyclan®	médroxy- progestérone
Prépuksid®	cisapride
Prestole®	triamtèrene
Prezista®	darunavir
Priméran®	métoclopramide
Prodasone®	médroxy- progestérone
Profénid®	kétoprofène
Prograf®	tacrolimus
Prokinyl®	métoclopramide
Propecia®	finastéride
Propiocrine®	érythromycine
Propofan®	dextro- propoxyphène
Propranolol®	propranolol
Prostadirex®	flutamide
Proxalyc®	piroxicam
Prozac®	fluoxétine
Q	
Questran®	colestyramine
Quinidurule®	quinidine
Quinimax®	quinidine + quinine + cinchonine + cinchonidine
Quinine®	quinine
Quitaxon®	doxépine

Noms commerciaux	DCI
R	
Raniplex®	ranitidine
Ranitidine®	ranitidine
Rapamune®	sirolimus
Rapifen®	alfentanil
Rébétol®	ribavirine
Rétrovir®	zidovudine
Revia®	naltrexone
Reyataz®	atazanavir
Rhinathiol- prométhazine®	carbocystéine + prométhazine
Rifadine®	rifampicine
Rifater®	isoniazide + pyrazinamide
Rifinah®	isoniazide + rifampicine,
Rimactan®	rifampicine
Rimifon®	isoniazide
Risperdal®	rispéridone
Rivotril®	clonazépam
Roaccutane®	isotrétinoïne
Rodogyl®	spiramycine
Roféron-A®	interféron alpha
Rovamycine®	spiramycine
Rovalcyte®	valganciclovir
Rulid®	roxithromycine
Rupton®	bromphéniramine
Rythmodan®	disopyramide
Rythmol®	propafénone
S	
Saccolène®	lactoprotéines
Sandimmun®	ciclosporine
Sandostatine®	octréotide
Savarine®	proguanil
Scopolamine®	scopolamine
Sebivo®	telbivudine
Sédatoryl®	phénobarbital
Sédibaïne®	phénobarbital
Séglor®	dihydro- ergotamine
Seloken®	métoprolol
Serdolect®	sertindole
Sérécor®	hydroquinidine
Séréno®	phénobarbital
Séresta®	oxazépam
Séromycin®	cyclosérine

Noms commerciaux	DCI
Sevredol®	morphine
Skénan®	morphine
Smecta®	diosmectite
Soludécadron®	dexaméthasone
Solupred®	prednisolone
Solupsan®	carbasalate
Sophidone®	hydromorphone
Spanor®	doxycycline
Spasmidéнал®	phénobarbital
Spasmosédine®	phénobarbital
Spicline®	minocycline
Sporanox®	itraconazole
Stagid®	metformine
Staltor®	cérvastatine
Stilnox®	zolpidem
Stimycine®	érythromycine
Stomédine®	cimétidine
Streptomycine®	streptomycine
Subutex®	buprénorphine
Surgam®	tiaprofénate
Surmontil®	trimipramine
Surquina®	quinine
Sustiva®	efavirenz
Sympaneuro®	phénobarbital
Synergon®	progestérone
T	
Tagamet®	cimétidine
Tahor®	atorvastatine
Tamik®	dihydro- ergotamine
Tamofène®	tamoxifène
Tamoxifène®	tamoxifène
Tarka®	vérapamil
Tavanic®	lévofloxacine
Taxol®	paclitaxel
Taxotère®	docétaxel
Tédralan®	théophylline
Tégrétol®	carbamazépine
Témesta®	lorazépam
Temgésic®	buprénorphine
Ténordate®	nifédipine
Terfluzine®	trifluopérazine
Testostérone®	testostérone

Noms commerciaux	DCI	Noms commerciaux	DCI
Tétracycline®	tétracycline	Vira-MP®	vidarabine
Tétralyso®	limécycline	Viracept®	nelfinavir
Tétranase®	oxytétracycline	Viraféron®	interféron alpha
Théolair®	théophylline	Viraféron-PEG®	interféron alpha
Théophylline®	théophylline	Viramune®	névirapine
Théostat®	théophylline	Viread®	ténofovir
Tibéral®	ornidazole	Viskaldix®	pindolol
Tildiem®	diltiazem	Visken®	pindolol
Timacor®	timolol	Vistide®	cidofovir
Tiorphan®	acétorphan	Vitravene®	fomivirsen
Tobramycine®	tobramycine	Voldal®	diclofénac
Tocogestan®	progestérone		
Tofranil®	imipramine		
Tolexine®	doxycycline	W - X - Y	
Topalgic®	tramadol		
Topféna®	kétoprofène	Wellcoprim®	triméthoprime
Toprec®	kétoprofène	Wellvone®	atovaquone
Trandate®	labétalol	Xanax®	alprazolam
Tranxène®	clorazépate	Xanthium®	théophylline
Trecator®	ethionamide	Xenid®	diclofénac
Triflucan®	fluconazole	Xifaxan®	rifaximine
Trilifan®	perphénazine	Xylocaïne®	lidocaïne
Trobicine®	spectinomycine	Xylocard®	lidocaïne
Tussisédal®	prométhazine	Xylonor®	lidocaïne
U - V		Z	
Ulcirex®	ranitidine	Zacnan®	minocycline
Ultra-levure®	Saccharomyces boulardii	Zagam®	sparfloxacin
Unicordium®	bépridil	Zarontin®	ethosuximide
Utrogestan®	progestérone	Zeclar®	clarithromycine
		Zeffix®	lamivudine
Valium®	diazépam	Zélitrex®	valaciclovir
Valproate de sodium®	acide valproïque	Zentel®	albendazole
Vasten®	pravastatine	Zerit®	stavudine
Velbé®	vinblastine	Ziagen®	abacavir
Vépéside®	etoposide	Zicaïne®	lidocaïne
Vérapamil®	vérapamil	Zidac®	ranitidine
Véricardine®	phénobarbital	Zithromax®	azithromycine
Vésadol®	halopéridol	Zocor®	simvastatine
Vfend®	voriconazole	Zofora®	piroxicam
Viagra®	sildénafil	Zoloft®	sertraline
Vibramycine®	doxycycline	Zoltum®	oméprazole
Videx®	didanosine	Zophren®	ondansétron
Vinblastine®	vinblastine	Zopiclone®	zopiclone
Vincristine®	vincristine	Zovirax®	aciclovir
		Zyban®	bupropion

XI

Viroses

XI - 1 Co-infection VIH et VHB

Epidémiologie

- 350 millions de personnes dans le monde sont atteintes d'hépatite chronique due au virus VHB.
- L'OMS a délimité 3 zones géographiques en fonction de la prévalence :
 - faible : pays développés (Europe du Nord, USA, Canada) ;
 - intermédiaire : pays d'Asie du sud est et du Moyen Orient, Maghreb ;
 - élevée : Afrique subsaharienne, avec un taux variant entre 10 et 20 % en régions ouest africaine et centrale. Or dans ces zones, la prévalence de l'infection à VIH varie de 6 à 10 % et la co-morbidité pose ainsi un réel problème de santé publique, avec un portage chronique actif du VHB deux à trois fois plus élevé dans la population de patients co-infectés.
- En Afrique subsaharienne, les génotypes A et E sont les plus fréquents.

Transmission du VHB et impact sur le VIH

- Transmission verticale mère-enfant ou transmission familiale :
 - principal mode de transmission en Afrique et en Asie ;
 - en Afrique subsaharienne, la transmission se fait surtout au cours des 5 premières années de vie ; ce risque de transmission inter-individuelle est d'autant plus important que la promiscuité est grande.
- Transmission sexuelle : le VHB est fortement transmissible par voie sexuelle, avec un risque plus élevé que pour le VIH.
- Transmission par voie sanguine :
 - la toxicomanie IV est un mode de transmission fréquent du VHB dans les pays développés, dont le risque a été réduit par les campagnes de prévention ;
 - en Afrique subsaharienne, la transfusion de sang et de dérivés ne respectant pas les procédures de sécurité transfusionnelle représente un mode de contamination.
- En Afrique subsaharienne : la transmission du VHB :
 - se fait surtout avant l'âge de 5 ans, par utilisation de matériels non sécurisés, pratiques rituelles ou traditionnelles (scarifications), contact avec des enfants infectés ; elle est surtout horizontale ;
 - de mère à enfant : 15 à 30 % des infections par VHB de l'enfant.
- Dans les pays à prévalence élevée du VHB :
 - la majorité des adolescents et adultes VIH+ et porteurs chroniques du VHB ont été contaminés par le VHB dans la petite enfance ;
 - mais en cas de co-infection, le risque de transmission des 2 virus est augmenté de façon exponentielle.
- Au cours de la co-infection VIH-VHB :
 - la vitesse de progression vers la cirrhose semble accélérée (par rapport à des sujets mono-infectés VHB) malgré une moindre activité histologique ;
 - l'Ag HBe est plus fréquent et l'ADN viral B plus élevé ; traduisant une répllication virale intense ;
 - la disparition spontanée de l'Ag HBe et la séroconversion anticorps anti-HBe apparaissent moins fréquentes ;
 - l'immunodépression induite par le VIH favorise la répllication du VHB dont l'intensité n'est pas corrélée au taux de lymphocytes CD4 circulants, mais dépend essentiellement de l'ancienneté de l'infection par le VHB.

Diagnostic biologique

L'hépatite B est dite **chronique** lorsque le portage de l'**antigène HBs** est **> 6 mois**. En fonction des marqueurs viraux, on distingue :

1) Portage chronique inactif (anciennement porteur « sain ») :

Antigène HBs	Antigène HBe	Anticorps anti-HBe	Charge virale B
+	-	+	< 5 log*

Sont normales :

transaminases, gamma globulines, échographie hépatique.

=> Surveillance semestrielle des transaminases et lorsque les conditions le permettent, mesure annuelle de la charge virale VHB.

2) Portage chronique actif :

Antigène HBs	Antigène HBe	Anticorps anti-HBe	Charge virale B
+	+	-	> 5 log*

Transaminases souvent élevées (3 à 5 fois supérieures à la valeur normale)

mais peuvent être normales.

3) Hépatites chroniques à virus mutants :

Antigène HBs	Antigène HBe	Anticorps anti-HBe	Charge virale B
+	-	+	> 100*

Signifie une persistance de la répllication virale

malgré la négativité de l'antigène HBe. Une anomalie génétique sur le gène codant pour l'Ag HBe empêche la synthèse de cet antigène.

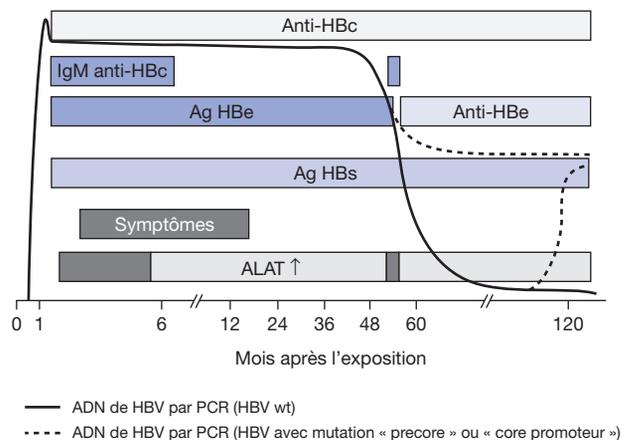
4) Hépatites B occultes :

Antigène HBs	Antigène HBe	Anticorps anti-HBe	Charge virale B
-	-	-	> 100*

Anticorps anti-HBc positif. Présence isolée d'ADN VHB dont le titre est faible.

(*) 5 log = 100 000 ; l'unité de mesure est la copie/mm³.

Evolution des marqueurs biologiques de l'hépatite B



Diagnostic histologique

Il repose sur la ponction biopsie hépatique, qui permet d'apprécier l'activité et l'évolutivité de l'atteinte hépatique grâce au score METAVIR

SCORE METAVIR	
Stade de fibrose (F)	Grade d'activité (A)
F0 Pas de fibrose	A0 Pas d'activité
F1 Fibrose portale	A1 Activité minimale
F2 Quelques septa	A2 Activité modérée
F3 Nombreux septa	A3 Activité sévère
F4 Cirrhose	

Les techniques non invasives d'évaluation de la fibrose

- Des scores calculés à partir de dosages sanguins : FibroTest, Actitest, Apri...
- L'élastométrie impulsionnelle (FibroScan) permet de mesurer la rigidité ou la dureté hépatique pour en déduire le stade de fibrose.
- **Note des auteurs** : aucun de ces marqueurs n'a été évalué chez les patients co-infectés VIH-VHB et les données chez les patients africains sont rares.

Traitement

- **Molécules** :
 - **Interféron alpha 2a** :
5 à 10 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 12 mois.
 - **Interféron alpha 2a pégylé** :
180 µg par semaine par voie sous cutanée pendant 12 mois.
 - **Lamivudine** (3TC) : 300 mg/jour par voie orale.
 - L'ADN viral disparaît 2 mois après le début du traitement, mais celui-ci induit constamment des mutations de résistance du VHB (mutations YMDD).
 - Chez le patient mono-infecté VHB, la posologie la lamivudine est de 100 mg/jour.
 - L'arrêt brutal de la lamivudine sans relais par un autre anti-VHB expose à un risque élevé de réactivation virale associée à un rebond clinique et biologique de l'hépatite => Il est recommandé de ne pas interrompre la lamivudine sans relais par un autre traitement antiviral efficace sur le VHB.
 - **Emtricitabine** (FTC) (Emtriva®) : 200 mg/jour (voie orale).
 - **Adéfovir dipivoxil** (ADV) (Hepsera®) : 10 mg/jour (voie orale).
 - **Ténofovir** disoproxil fumarate (TDF) (Viread®) : 300 mg par jour (voie orale).
 - **Entécavir** (Baraclude®) : (voie orale) :
0,5 mg pour les patients jamais traités par lamivudine,
1 mg pour ceux déjà traités par lamivudine.
 - **Telbivudine** (Sebivo®) : 600 mg par jour (voie orale).
- **Indication** : Portage chronique actif :
 - charge virale VHB supérieure à 100 000 copies/mL
 - lésions d'activité modérées ou sévère du foie (A2, A3)
 - stade de fibrose F2-F3.

En cas de co-infection, deux situations :

1) Patient éligible pour le traitement des 2 infections (VIH et VHB)

- Prescrire une combinaison de 2 inhibiteurs nucléosidiques actifs à la fois sur le VIH et le VHB :
- Si les transaminases (ALAT) sont < 3 fois la valeur normale :
ténofovir + [lamivudine ou emtricitabine] + efavirenz.
- Si les transaminases sont > 3 fois la valeur normale :
ténofovir + [lamivudine ou emtricitabine]
+ [lopinavir/RTV ou atazanavir/RTV].
- Si infection à VIH-2 ou VIH1+2, ou bien chez la femme enceinte :
ténofovir + [lamivudine ou emtricitabine] + lopinavir/ritonavir.
- Si les CD4 sont > 200/mm³ : possibilité de prescrire 3 nucléosides :
ténofovir + [lamivudine ou emtricitabine] + [zidovudine ou stavudine].

2) Patient éligible pour le traitement de l'infection à VHB mais pas pour celui de l'infection à VIH (asymptomatique et CD4 > 350/mm³)

- Interféron alpha classique ou pegylé
- Et un analogue nucléosidique anti-VHB (adéfovir ou entécavir).
- **Notes des auteurs** :
 - choisir de préférence l'interféron, en raison de l'activité potentielle de l'adéfovir et de l'entécavir sur le VIH ;
 - l'interféron pegylé est le choix préférentiel devant les paramètres suivants : élévation des ALAT, ADN-VHB modérément augmenté, génotype A, antigène HBe positif, jeune âge ;
 - chez un patient co-infecté VIH/VHB ayant moins de 500 CD4/mm³ et éligible pour le traitement anti-VHB, en raison de la non accessibilité et disponibilité de l'interféron en Afrique subsaharienne, débiter par une trithérapie contenant :
ténofovir + [emtricitabine ou lamivudine].
+ [efavirenz ou lopinavir/rtv ou atazanavir + ritonavir]

Prévention

- Vaccination anti-VHB chez le sujet infecté par le VIH et séronégatif pour le VHB (Ag HBs négatif et/ou anticorps anti-HBs négatif) si CD4 > 200/mm³.
- Transmission mère-enfant du VHB :
 - Immuno-prophylaxie par injection d'immunoglobulines anti-VHB au nouveau-né de mère co-infectée VIH-VHB ;
 - Pas de données publiées sur l'intérêt pour la prévention de la transmission du VHB au cours de la grossesse de la lamivudine ou d'une bithérapie [ténofovir + lamivudine] ou [ténofovir + emtricitabine].

Co-infection VIH-VHB Ce qu'il ne FAUT PAS faire

- Affirmer un portage chronique actif sur une seule augmentation des transaminases.
- Prescrire de la **névirapine** à un patient ayant un portage chronique actif.
- Prescrire de l'**efavirenz** à un patient dont les **transaminases** sont à plus de 5 fois la valeur normale.
- Arrêter la **lamivudine** chez un patient co-infecté en échec de traitement de 1^{re} ligne de l'infection à VIH.

XI - 2 Co-infection VIH et VHC

Epidémiologie

- En Afrique subsaharienne, la prévalence de l'infection par le VHC varie entre 1 et 3 %.
- Facteurs de risque :
 - transfusion de produits sanguins non contrôlés ;
 - toxicomanie IV (en augmentation en Afrique subsaharienne).
- En cas de co-infection VIH-VHC :
 - la virémie quantitative du VHC est plus élevée, et inversement corrélée au nombre de CD4 et à la charge virale du VHC ;
 - la charge virale VHC est augmentée d'un facteur 2 à 8, avec un risque aggravé de transmission (materno-fœtale, nosocomiale dont les transfusions et sexuelle) du VHC, par rapport aux patients mono-infectés VHC ;
 - la probabilité de la guérison spontanée du VHC est diminuée ;
 - l'infection par le VHC ne semble pas avoir de retentissement sur l'évolution de la maladie VIH (progression de la maladie ou restauration immunitaire sous multithérapie) ;
 - le pronostic de l'infection VHC est aggravé, avec une progression plus rapide de la fibrose et la survenue de formes rares mais graves d'hépatite fibrosante cholestatique ;
 - le taux de cirrhose est multiplié par un facteur 2 à 5 et le délai d'apparition de celle-ci est deux fois plus court (comparées aux patients mono-infectés par le VHC) ;
 - les facteurs de risque de développement de la fibrose sont : la séropositivité VIH, la consommation d'alcool > 50 g/j, la durée estimée de l'infection VHC, l'âge à la contamination, une stéatose plus fréquente d'origine complexe (toxique, métabolique, virale C, médicamenteuse), des CD4 < 200/mm³, une toxicité hépatique plus fréquente des antirétroviraux.

Diagnostic

- La **présentation clinique** est la même chez les patients co-infectés et chez les patients mono-infectés VHC.
- La **cryoglobulinémie** est plus fréquente, rarement symptomatique.
- **Anticorps anti-VHC positifs**
- **ARN-VHC** (« charge virale ») détectable ou positive
- Elévation des **transaminases** (souvent modérée).

Traitement

- A n'envisager qu'après une ponction-biopsie hépatique
- ou une évaluation non invasive (scores biochimiques, élastométrie),
- pour avoir le diagnostic de fibrose et d'activité (voir le score METAVIR 3 pages plus haut).

Molécules : association **interféron alpha + ribavirine**

- Les taux de succès de cette association atteignent :
 - 88 % sur le VHC de génotypes 2 ou 3
 - 48 % sur le VHC de génotypes 1 ou 4.
- Interféron alpha-2a : voie sous-cutanée :
 - 3 millions UI x 3 fois par semaine pendant 24 semaines
- Peg-Interféron alpha-2a (Pegasys®) :
 - 180 microgrammes 1 fois/semaine
- Peg-Interféron alpha-2b (Viraféron®) :
 - 1,5 microgrammes/kg/semaine
- Ribavirine (Rébétol®, Copégus®) : 1 000 à 1 200 mg par jour

Durée de traitement :

- Génotypes 2 et 3 : 24 semaines
- Génotypes 1 et 4 : 48 semaines
- Patient VIH+ : 48 semaines quel que soit le génotype

Précautions à prendre :

- Eviter d'associer la **didanosine** à la ribavirine.
- Eviter la **stavudine** en raison du risque accru d'acidose lactique en cas d'association avec l'interféron.
- Eviter la co-prescription de la **zidovudine** avec l'interféron en raison du risque d'anémie et de neutropénie.
- Perte de poids attendue en début de traitement (10 %)
- L'effet leuco-lymphopéniant de l'interféron pose le problème de l'interaction avec le **cotrimoxazole** en chimioprophylaxie
- Lorsque le nombre de CD4 < 200/mm³ : restaurer l'immunité par une trithérapie antirétrovirale avant d'instaurer la bithérapie anti-VHC interféron + ribavirine.

Indications :

- Stade de fibrose septale (F2).
- Fibrose portale (F1) + activité inflammatoire élevée (A2 ou A3).
- Cirrhose compensée, pour stabiliser la maladie et prévenir le passage au carcinome hépatocellulaire.

XI - 3 Herpès génital

Epidémiologie

- Dû à *Herpes simplex virus*
 - HSV2 est responsable des localisations ano-génitales
 - HSV1 est à l'origine d'infection de la sphère oro-faciale mais aussi responsable de 15 à 40 % des herpès génitaux.
- Transmission par voie sexuelle (grande contagiosité), rôle facilitant dans la transmission du VIH.
- Survient avec des CD4 < 100/mm³.

Clinique

- Ulcérations buccales et génitales caractérisées chez le patient VIH+ par :
 - la grande fréquence des récurrences,
 - des lésions extensives et chroniques (lésions herpétiques ne guérissant pas spontanément en 4 semaines),
 - des formes résistantes à l'aciclovir.
- Formes viscérales :
œsophagites, pneumopathies très rares, encéphalites

Traitement

- Local :
 - éosine aqueuse à 1 % ou solution de Milian : assèchent les lésions,
 - aciclovir en pommade
- Général :
 - Herpès récidivant ou chronique :
le plus tôt possible, dès l'apparition des symptômes :
 - aciclovir (Zovirax®) (cp 200 mg) :
5 à 7 cp/jour pendant 5 jours, puis 2 à 4 cp/j pendant 1 mois
 - valaciclovir (Zélitrex®) (cp à 500 mg) :
1 cp x 2/j pendant 5 jours
 - Herpès cutanéomuqueux extensif ou nécrosant :
aciclovir IV : 15 mg/jour en 3 perfusions IV pendant 7 à 14 jours
relais par voie orale : 4 cp/jour en 4 prises pendant 2 semaines.

XI - 4 Zona

Epidémiologie

- Dû au virus varicelle-zona (VZV).
- S'observe dans 40 à 70 % des cas, par réactivation du VZV, à n'importe quel stade évolutif de l'infection à VIH.

Clinique

- Le plus souvent localisé : thoracique, céphalique notamment ophtalmique.
- Brûlures dans le territoire de l'éruption (au début)
- Eruption :
 - unilatérale, faite de macules puis de vésicules arrondies groupées en bouquet puis en bulles polycycliques confluentes ;
 - se dessèchent, la croûte tombe en 10 à 15 jours, laissant une cicatrice indélébile ;
 - lésion parfois ulcéro-nécrotique étendue pouvant entraîner la perte de la vue dans le zona ophtalmique.

Traitement

- Général :
 - Commencer avant la 72^e heure suivant l'éruption.
 - Si grave avec atteinte oculaire ou complications neurologiques :
 - aciclovir (Zovirax®) : 30 mg/kg/j en 3 perf. IV pendant 10 jours.
 - valaciclovir (Zélitrex®) (cp à 500 mg) : 2 cp x 3/jour pendant 7 jours
 - Si résistance à l'aciclovir : foscarnet (Foscavir®) : 30-40 mg/kg/8 h perfusion IV.
 - Traitement symptomatique de la douleur en phase aiguë :
antalgiques : paracétamol-codéine, paracétamol-dextropropoxyfène.
- Local :
 - bain quotidien à l'eau tiède avec un savon dermatologique
 - éosine aqueuse à 1 % ou solution de Milian
- Antibiothérapie si surinfection.
- Algies post-zostériennes :
 - antalgiques usuels,
 - antidépresseurs : amitriptyline (Laroxyl®), clomipramine (Anafranil®), carbamazépine (Tégréto®)

XI - 5 Infection à cytomégalovirus

Epidémiologie

- Réactivation d'une infection ancienne.
- Survient avec moins de 50 CD4/mm³.

Clinique

- Localisation oculaire : rétinite (80 %)
 - asymptomatique, de découverte fortuite
 - troubles visuels allant jusqu'à la cécité
 - fond d'œil : nécrose hémorragique
- Localisation digestive : œsophagite, gastroduodénite, colite
 - douleurs rétrosternales ou abdominales, vomissements, diarrhée, fièvre, altération de l'état général ;
 - endoscopie : lésions inflammatoires ulcérées ;
 - biopsie : inclusions nucléaires.
- Autres localisations :
neurologiques, hépatospléniques, pancréatiques, surrénaliennes.

Traitement

- ganciclovir (Cymévan®) :
 - attaque : 10 mg/kg/jour en 2 perfusions IV de 1 heure pendant 3 semaines ;
 - entretien : 5 mg/kg/jour en 1 perfusion IV de 1 heure ou 3 g/j *per os*.
 - En raison de la toxicité hématologique et rénale, faire un bilan hebdomadaire comprenant hémogramme et créatininémie.
- foscarnet (Foscavir®) :
 - attaque : 180 mg/kg/jour en 2 perfusions IV de 2 heures
 - entretien : 100 à 120 mg/kg/jour en 1 perfusion IV de 2 heures toutes les 2 semaines.
- cidofovir (Vistide®) :
 - attaque : 5 mg/kg/semaine en 1 perfusion de 1 heure.
 - entretien : 5 mg/kg x 2 fois/semaine.
- valganciclovir (Rovalcyte®) :
 - attaque : 900 mg x 2/j *per os* pendant 3 semaines
 - entretien : demi-dose.

XII

Parasitoses

XII - 1 Toxoplasmose cérébrale

Epidémiologie

- La plus fréquente des infections opportunistes du SNC (15 à 30 % des sujets VIH+ en zone tropicale).
- Survenue tardive (CD4 < 200/mm³) : correspond à la réactivation (du fait du déficit immunitaire) de kystes endogènes latents disséminés dans l'encéphale.

Clinique

- Tableau d'un processus expansif intracérébral (PEIC) :
 - début le plus souvent insidieux, progressif,
 - avec céphalées, fièvre, somnolence, désorientation temporo-spatiale
 - parfois début brutal.
- Tableau complet associant typiquement :
 - un syndrome infectieux,
 - un syndrome d'hypertension intracrânienne (vomissements, céphalées, troubles de la conscience),
 - des signes neurologiques en foyer : hémiparésie, hémiplégie, convulsions, paralysie des nerfs crâniens, ataxie, baisse de l'acuité visuelle ou flou visuel réalisant une triade de Bergman.
- De tels signes neurologiques en foyer chez un sujet VIH+ contre-indiquent la ponction lombaire (risque d'engagement cérébral).

Paraclinique

- Scanner cérébral :
 - pratiqué en urgence ;
 - images d'abcès en cocarde : hypodensité centrale représentant le foyer de nécrose, entourée d'une prise de contraste annulaire, associé parfois à un œdème périlésionnel refoulant les structures médianes du cerveau (effet de masse).
- Scanner : pas toujours accessible ou disponible.
- Sérologie toxoplasmique : négative, elle rend très improbable le diagnostic.

Diagnostic

- La présence d'un syndrome déficitaire d'installation progressive, associé à des céphalées doit faire évoquer une toxoplasmose cérébrale et débiter le traitement spécifique immédiatement.
- Le meilleur argument diagnostique est l'évolution favorable sous traitement d'épreuve. L'absence d'amélioration clinique après 15 jours de traitement antitoxoplasmique bien conduit reste un bon argument pour reconsidérer le diagnostic en faveur d'une autre étiologie de PEIC.
- Diagnostic différentiel :
 - lymphome cérébral,
 - tuberculome,
 - cryptococcome,
 - abcès bactériens intracérébraux.

Traitement d'attaque

- Durée : 6 à 8 semaines.
- Traitement de référence :
 - pyriméthamine : 50 mg/j en 1 prise orale chez l'adulte
 - + sulfadiazine : 100 mg/kg/j (4 à 6 g/j) en 2 prises orales.
- Alternative 1 : en cas d'effets indésirables majeurs aux sulfamides :
 - pyriméthamine : 50 mg/j en 1 prise orale chez l'adulte
 - + clindamycine : 40 mg/kg/j (1,6 à 2,4 g/j) en 2 prises orales.
- Alternative 2 : cotrimoxazole :
 - en perfusion ou IVD : 6 ampoules x 2/jour (ou 4 ampoules toutes les 8 heures)
 - voie orale : 2 cp forme Forte x 3/jour

Traitements adjuvants

- Contre l'œdème cérébral (si hypertension intracrânienne clinique) :
 - glycérol : 30-60 mL x 3 fois/j par voie orale,
 - parfois diurétiques (furosémide 40 à 60 mg/j)
 - corticothérapie en bolus.
- Prévention de l'anémie :
 - acide folinique : 5 mg/jour.
- En cas de crise comitiale :
 - associer un traitement anticonvulsivant.

Traitement d'entretien

- pyriméthamine (25 mg en 1 prise orale par jour ou 1 cp à 50 mg un jour sur deux) + sulfadiazine (2 g/j en 2 prises orales).
- ou : cotrimoxazole Forte : 960 mg (1 comprimé) par jour.

Prophylaxie primaire

- Indication : CD4 < 200/mm³ ou < 15 %.
- Adulte : cotrimoxazole Forte : 960 mg (1 comprimé) par jour ;
- Enfant : cotrimoxazole simple :
 - 1 comprimé/20 kg ou 1 cuillère-mesure/10 kg.
- Alternative : dapsone + pyriméthamine.

XII - 2 Pneumocystose

- **Agent pathogène** : *Pneumocystis jiroveci*
- **Clinique**
 - Tableau de toux sèche peu ou pas productive associée à une dyspnée d'aggravation progressive dans un contexte de fièvre à 38-38,5 °C.
 - Auscultation pulmonaire normale, parfois des râles sous-crépitaux.
 - Parfois tableau d'embée sévère avec insuffisance respiratoire aiguë et cyanose.
- **Cliché radiologique du thorax**
 - forme typique : infiltrat interstitiel fin réticulé, hétérogène bilatéral à prédominance hilair ;
 - pneumothorax spontané ;
 - parfois infiltrat bilatéral simulant une miliaire ;
 - atélectasie ;
 - ou radiographie normale.
- **Examens complémentaires**
 - Gaz du sang : hypoxémie sévère.
 - L'augmentation des LDH a une bonne valeur d'orientation.
 - Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de Pc dans les crachats induits ou dans le lavage bronchoalvéolaire ou l'aspiration trachéobronchique (rarement réalisé en milieu tropical).
 - L'immunofluorescence par la technique des anticorps monoclonaux garde un intérêt.
- **Traitement**
 - cotrimoxazole : 100 mg/kg/j :
par voie IV : 12 ampoules/jour (4 ampoules toutes les 8 heures) ;
ou par voie orale : cotrimoxazole Forte 6 cp/j pendant 3 semaines
 - adjonction de corticothérapie si hypoxémie < 75 mm Hg et d'une oxygénothérapie.
 - En cas d'intolérance au cotrimoxazole, l'alternative peut être :
 - soit l'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) :
IV : 3-4 mg/kg
 - soit l'atovaquone : 750 mg x 2 en suspension buvable dans les formes à gravité moyenne,
à prendre impérativement avec des aliments.
- **Prophylaxie secondaire**
 - cotrimoxazole Forte 1 cp/j
 - ou pentamidine : 300 mg en aérosol/mois.

XII - 3 Prophylaxie par cotrimoxazole

Le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprime) est une association d'un sulfamide et d'une diaminopyrimidine recommandée en prophylaxie primaire des infections opportunistes (IOs). Elle est active sur un nombre important d'agents pathogènes dont *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella non typhiques*, *Isospora*, *Cyclospora*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jiroveci*, *Nocardia*, *Plasmodium falciparum*.

Indications de la chimioprophylaxie par le cotrimoxazole

1) Adultes et les adolescents

- Selon les recommandations 2006 de l'OMS, la prophylaxie par le co-trimoxazole doit faire partie des soins « minimum » accessibles aux personnes VIH+ ayant **moins de 350 CD4/mm³** et/ou étant **symptomatiques** (Stades 2, 3 et 4 de l'OMS ou B, C du CDC 1993).
- En fonction des considérations locales, le seuil de **500 CD4/mm³** pour débiter la chimioprophylaxie peut être retenu.
- Cette chimioprophylaxie cible les infections opportunistes parasitaires et bactériennes ainsi que le paludisme.
- Dans le cas de la **femme enceinte** infectée par le VIH et éligible pour cette chimioprophylaxie, la prescription est recommandée à partir du **deuxième trimestre** de la grossesse
- **Arrêt** de la chimioprophylaxie primaire par cotrimoxazole :
 - Lorsque les **CD4 sont > 350/mm³** après 6 mois au moins de traitement antirétroviral continu.
 - Elle sera reprise si les CD4 rechutent **en dessous de 350/mm³**.
 - En l'absence de mesures des CD4, possibilité d'arrêter la chimioprophylaxie par cotrimoxazole chez les patients sous **antirétroviraux depuis un an**, observant à leur traitement et ne développant pas d'événements cliniques OMS (2, 3 ou 4).

2) Nourrissons et enfants

- **Nourrissons exposés au VIH** (au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement) :
 - chimioprophylaxie dès l'âge de **4 à 6 semaines**,
 - poursuivie jusqu'à possibilité d'exclusion de l'infection à VIH par des tests sérologiques (enfants d'âge > 18 mois) ou virologiques (avant l'âge de 18 mois).
- **Enfants de moins d'un an** chez lesquels une **infection par le VIH** est documentée, indépendamment des symptômes ou du % de CD4.
- **Enfants de plus d'un an** : **infection par le VIH** stade OMS 2, 3, 4 ou CD4 < 25 % si asymptomatiques.
- **Enfants de plus de 5 ans** : suivre les recommandations de l'adulte.
- **Arrêt** de la chimioprophylaxie primaire par cotrimoxazole :
 - **Age < 1 an** : **arrêt non recommandé** en raison du risque d'infections opportunistes quel que soit l'âge.
 - **Entre 1 et 5 ans** : en fonction de la réponse immunitaire sous traitement antirétroviral **depuis au moins 6 mois**, les valeurs de CD4 spécifiques à l'âge pour décider de l'arrêt du cotrimoxazole.

Contre-indications

- Antécédents d'allergie aux sulfamides
- Anémie sévère < 6,5 g/100 mL
- Neutropénie sévère < 750 PNN/100 mL
- Déficit en G6PD

En cas de contre-indications, l'alternative en prophylaxie primaire est la **dapsone**, de spectre moins large, inactives sur *Pneumocystis jirovecii*.

Effets indésirables

- Réaction cutanée : bénigne à type d'urticaire ou de rash, jusqu'à sévère, épidermolyse bulleuse (Syndrome de Stevens Johnson ou de Lyell) imposant l'arrêt immédiat du traitement.
- Hématotoxicité : anémie, neutropénie.
- Plus rares : diarrhée, hépatite cholestatique, insuffisance rénale.

Surveillance

- Toxicité, effets indésirables, adhérence.
- Chez l'enfant : mensuelle.
- Chez l'adulte : mensuelle puis trimestrielle si bonne tolérance.
- Doit comprendre le dosage de l'hémoglobine et des globules blancs : tous les 6 mois (si tests disponibles) ou lorsqu'ils sont indiqués.

Interactions médicamenteuses

- Potentialisation de la **myélotoxicité** (neutropénie) en cas d'association avec la **zidovudine**.
- Possibilité d'**hématotoxicité** aggravée en cas de traitement concomitant par **amodiaquine** dans le cadre d'une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine pour accès palustre.
- Risque potentiel en association avec une molécule **antirétrovirale** dont la **toxicité cutanée** est avérée (névirapine, abacavir)

Note des auteurs : aucune série n'a rapporté un risque accru chez les patients recevant du cotrimoxazole et la névirapine, l'explication la plus plausible étant que les deux médicaments n'utilisent pas les mêmes voies d'hypersensibilité. Néanmoins une surveillance particulière est recommandée chez un patient allergique au cotrimoxazole recevant une trithérapie contenant de la névirapine ou de l'abacavir.

Posologies

1) **Adulte** : par jour : 1 comprimé forme Forte ou 2 cp forme simple.

2) **Enfants** : en une prise par jour :

150 mg/m² de triméthoprime + 750 mg/m² de sulfaméthoxazole.

si le sirop n'est pas disponible, on peut utiliser les comprimés écrasés ; on peut passer du sirop aux comprimés pour s'assurer de la poursuite de l'accès au traitement.

Prises de cotrimoxazole chez le nourrisson et l'enfant (OMS 2006) en fonction de la dose quotidienne recommandée (1 fois par jour)

Age	< 6 mois	6 mois-5 ans	6-14 ans	> 14 ans
SMX + TMP	100 mg + 20 mg	200 mg + 40 mg	400 mg + 80 mg	800 mg + 160 mg
Suspension (5 mL de sirop = 200 mg/40 mg)	2,5 mL	5 mL	10 mL	-
Comprimés pédiatriques (100 mg/20 mg)	1 cp	2 cp	4 cp	-
Comprimés adultes (400 mg/80 mg)	1/4 cp	1/2 cp	1 cp	2 cp
Comprimés adultes (800 mg/160 mg)	-	-	1/2 cp	1 cp

Ce qu'il ne faut pas faire

- Prescrire concomitamment à une femme enceinte VIH+ du cotrimoxazole et de la **sulfadoxine-pyriméthamine** en traitement prophylactique intermittent (TPI) du paludisme.
- Prescrire chez un patient observant à la chimioprophylaxie par cotrimoxazole et présentant un accès palustre une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine contenant un **sulfamide**.
- Prescrire chez un patient observant à la chimioprophylaxie par cotrimoxazole et présentant une affection bactérienne, du cotrimoxazole en traitement **curatif**.
- Poursuivre la chimioprophylaxie par cotrimoxazole, chez un patient recevant un **sulfamide** en traitement d'une parasitose opportuniste.

XII - 4 Parasitoses intestinales

Cryptosporidiose :

- Agent pathogène : *Cryptosporidium parvum*.
- Clinique :
 - Forme intestinale : diarrhée liquidienne aqueuse (10 à 20 selles) profuse type cholériforme
 - Forme à localisation biliaire : responsable de cholécystite alithiasique (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou de cholangite sclérosante (ictère).
- Diagnostic :
 - Mise en évidence d'oocystes dans les selles (3 jours de suite) :
 - par la technique de Ziehl-Nielsen modifiée
 - ou par des anticorps monoclonaux spécifiques dans les biopsies duodénales.

- **Traitement :**
 - Il n'y a pas de traitement spécifique
 - Ont donné des résultats mitigés :
 - la paromomycine (Humatin®) : 2 g/j en 3 prises x 4 semaines
 - le nitazoxanide (Cryptaz®) : 500 mg x 2 fois/j pendant 14 jours.
 - la rifaximine (Xifaxan®) : 200 mg x 2 fois/j pendant 2 à 8 semaines

La prise en charge repose sur le traitement symptomatique : anti diarrhéiques (lopéramide), antisécrétoires, smectines, la réhydratation, l'apport nutritionnel.
Et sur les multithérapies antirétrovirales.

Microsporidiose :

- Agents pathogènes :
Enterocytozoon bienewisi et *Encephalitozoon intestinalis*.
- Clinique :
 - Diarrhée aqueuse 8 à 20 selles/j, non sanglante parfois glaireuse,
 - associée à des nausées, vomissements, météorisme abdominal et douleurs épigastriques.
- Diagnostic :
 - Mise en évidence d'oocystes :
 - dans les selles (techniques Uvitex, Weber, PCR par les anticorps monoclonaux) ;
 - ou sur les biopsies duodénales examinées au microscope optique après coloration au Giemsa, hématoxyline-éosine.

- **Traitement :**
 - Pas de traitement idéal. Selon l'agent pathogène :
 - *Encephalitozoon intestinalis* : ont été proposés :
 - albendazole : 400 mg 2 fois/j pendant 3 semaines
 - ou métronidazole : 1,5 g/j pendant 10 jours.
 - *Enterocytozoon bienewisi* (majorité des cas de diarrhée) :
 - la fumagilline (20 mg x 3 fois/j pendant 14 jours) ;
 - toxicité hématologique : neutropénie et thrombopénie.

- **Prophylaxie :**
 - Elle repose sur la restauration de l'immunité, induite par les multithérapies antirétrovirales.

Isosporose :

- Agents pathogènes : *Isospora belli* et *Isospora hominis*.
- Clinique :
 - Diarrhée d'intensité variable avec selles aqueuses ou glairo-sanglantes, associée à des douleurs abdominales et de la fièvre.
- Diagnostic :
 - Mise en évidence d'oocystes :
 - dans les selles par la technique de Ziehl-Nielsen modifiée ;
 - et sur les biopsies duodénales examinées au microscope électronique.

- **Traitement :**
 - cotrimoxazole : 80 mg/kg/jour pendant 10 à 15 jours (2 comprimés forme Forte à 960 mg x 2/jour) puis à 1/2 dose en traitement d'entretien.
 - En cas d'allergie :
 - ciprofloxacine 500 mg x 2 fois/jour pendant 7 jours puis 500 mg x 3 fois/semaine en entretien.
 - pyriméthamine :
 - 100 mg (associé à 10 mg/j d'acide folinique) pendant 14 jours
 - puis 25 mg/j (associé à 5 mg/j d'acide folinique) en entretien.

Cyclospore :

- Agent pathogène : *Cyclospora cayetanensis*.
- Clinique : cholécystite.
- Diagnostic :
 - Mise en évidence du parasite dans les selles et dans les biopsies duodénales, à l'examen direct par la technique de Ziehl-Nielsen modifiée.

- **Traitement :**
 - cotrimoxazole : 80 mg/kg/jour pendant 10 à 15 jours (2 comprimés forme Forte à 960 mg x 2/jour) puis à 1/2 dose en traitement d'entretien.
 - En cas d'allergie :
 - ciprofloxacine 500 mg 2 fois/jour pendant 7 jours puis 500 mg x 3 fois/semaine en entretien.
 - pyriméthamine :
 - 100 mg (associé à 10 mg/j d'acide folinique) pendant 14 jours
 - puis 25 mg/j (associé à 5 mg/j d'acide folinique) en entretien.

Epidémiologie

- Parasitose transmise par la piqure de phlébotomes.
- Fréquente et sévère en cas de co-infection avec le VIH, qui provoque une double immunodéficience augmentant la gravité de la maladie.
- En zone d'endémie, l'infection VIH multiplie par 100 à 1 000 le risque de leishmaniose viscérale ou Kala-Azar, considérée comme facteur majeur de décès chez les sujets co-infectés.

Clinique

- Fièvre désarticulée, anarchique,
- Hépatosplénomégalie, polyadénopathies,
- Pancytopenie : anémie arégénérative, leuconéutropénie, thrombopénie.
- Pronostic sévère : mortalité de 100 % en l'absence de traitement, du fait des complications :
 - surinfections bactériennes (pneumopathies, méningites, septicémies, otites), tuberculose,
 - syndromes hémorragiques (épistaxis, purpura, hémorragies au fond d'œil),
 - atteinte rénale (protéinurie).
- Lors de la co-infection, les manifestations cliniques habituelles ne sont pas toujours présentes.

Diagnostic

- Parasitologique : difficile
 - Ponction de moelle osseuse : technique la plus sûre, plus sensible,
 - Ponction de la rate ou biopsie hépatique, biopsie cutanée,
 - Recherche de leishmanies dans le sang périphérique et au niveau des prélèvements faits par raclage de la périphérie de la lésion.
- Sérologie :
 - souvent négative (40 %) : les patients VIH+ produisent difficilement des anticorps contre les nouveaux agents infectieux, en particulier à un stade avancé ;
 - intérêt de 2 tests sérologiques et d'antigènes fraîchement préparés au laboratoire pour augmenter la sensibilité.

Traitement

Molécules

- antimoniate de méglumine (Glucantime®) IM :
15 mg/kg à J1, 30 mg/kg à J2, 45 mg/kg à J3 et 60 mg/kg J4-J15 ;
plus une deuxième cure après 4 semaines.
Effets indésirables (stibio-intolérance) : fièvre, toux quinteuse, myalgies, vomissements, toxicité rénale, hépatique, cardiaque, pancréatique.
- amphotéricine B (Fungizone®) perfusion IV :
0,7-1 mg/kg toutes les 24 ou 48 heures pendant 2 à 8 semaines.
Effets indésirables : neutropénie, toxicité rénale, thrombophlébite.
Nécessité d'une bonne hydratation.
- amphotéricine B liposomale et formes complexes :
3 mg/kg pendant 15 jours
Meilleure tolérance mais coût élevé (accès compassionnel possible via la firme Gilead).
- pentamidine (Pentacarinat®) perfusion IV :
3-4 mg/kg x 10 jours, associé éventuellement à une deuxième cure.
- miltéfosine :
50 mg x 2/jour pendant 28 jours

Indications

- Traitement curatif :
 - Première intention : antimoniate de méglumine ou amphotéricine B ;
 - Alternative : pentamidine IV.
- Prophylaxie secondaire
 - pentamidine IV : 3-4 mg/kg x 1/15 jours ;
 - amphotéricine B : 1 cure de 2 à 4 semaines tous les 3 mois.

XIII

Mycoses

XIII - 1 Cryptococcose neuroméningée

Epidémiologie

- Infection opportuniste fréquente du SNC, représentant en Afrique subsaharienne 5 à 40 % des formes inaugurales du SIDA.
- L'agent responsable est une levure ubiquitaire : *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*.

Clinique

- Tableau de méningo-encéphalite subaiguë.
- Plus rarement : méningite aiguë fulminante.
- Signes les plus constants : céphalées persistantes, parfois troubles psychiques et fièvre modérée pouvant égarer le diagnostic.
- La présence de ces manifestations cliniques sans signes neurologiques déficitaires chez tout patient VIH+ est une indication de la ponction lombaire pour rechercher une cryptococcose.

Paraclinique

- LCR : clair mais caractérisé par :
 - une hypercellularité faible (10-500 éléments blancs/mm³),
 - une hyperprotéinorachie modérée,
 - et une hypoglycorachie modérée.

Diagnostic

- Mise en évidence du cryptocoque :
 - à l'examen direct, après coloration à l'encre de Chine,
 - en culture sur milieu de Sabouraud.
- Présence de l'antigène cryptococcique dans le sang et/ou le LCR.

Disséminations extraméningées

- pulmonaire,
- cutanée d'aspect molluscoïde,
- tractus génito-urinaire (prostate ++ foyer d'entretien de l'infection),
- moelle et sang.

Traitement d'attaque

- **Ponction lombaire soustractive** (« de décharge ») :
 - Conditions strictes d'asepsie.
 - Si la pression du LCR est entre 200 et 350 mm d'eau : faire 2 ponctions évacuatrices de 20 à 30 cm³ par semaine.
 - Si la pression du LCR est > 350 mm d'eau : faire 1 ponction évacuatrice de 20 à 30 cm³ par jour, jusqu'à une pression intracrânienne stable ou < 200 mm d'eau ou une baisse de 50 % de la pression intracrânienne initiale.

Molécules :

- amphotéricine B :
 - posologie : 0,7-1 mg/kg/jour ou tous les 2 jours en perfusion IV ;
 - seule ou avec de la 5-fluorocytosine (150 mg/kg/j en IV ou *per os*) ;
 - risque de toxicité rénale, hématologique, hydroélectrolytique (hypokaliémie) ;
 - nécessité du bilan hebdomadaire de contrôle ;
 - rééquilibration hydroélectrolytique ;
 - durée du traitement : 6 à 8 semaines.
- fluconazole :
 - par voie orale ou en perfusion IV ;
 - posologie : 400 mg x 1 fois par jour ;
 - durée du traitement : 6 à 8 semaines.

Conduite pratique

- Amphotéricine B pendant 15 jours puis fluconazole jusqu'à la fin du traitement.
- Ce protocole réduit la mortalité en diminuant le risque d'effets indésirables liés à l'amphotéricine B et en améliorant l'observance.
- Dans les formes sévères comateuses, en l'absence d'amphotéricine B ou chez un patient ne la tolérant pas :
 - une dose de charge de fluconazole : 800 mg/jour en 1 à 2 prises, pendant 7 à 10 jours
 - puis 400 mg/jour pendant le reste du traitement d'attaque.
- En cas de prise concomitante de **rifampicine** (anti-tuberculeux), espacer de **12 heures** les prises de fluconazole et de rifampicine.
- Débuter le traitement **antirétroviral 15 jours après** le traitement anti-cryptococcique (pour éviter le syndrome de reconstitution immunitaire).

Traitement d'entretien

- Molécules :
 - fluconazole : 200 mg/jour ;
 - amphotéricine B : 1/2 dose du traitement d'attaque ; pose des problèmes de suivi régulier (perfusions) et de tolérance.
- Durée :
 - à vie, pour prévenir les rechutes ;
 - sous multithérapie antirétrovirale chez un patient ayant des CD4 > 200/mm³ de façon continue pendant 6 mois, on peut envisager l'arrêt de la prophylaxie secondaire.

Epidémiologie

- Mycose profonde habituellement décrite en cas de neutropénie ou de traitement prolongé par des corticoïdes, favorisée par une immunodépression sévère ($CD4 < 50/mm^3$)
- Agents pathogènes : *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*.
- Facteurs favorisants :
 - Broncho-pneumopathies chroniques obstructives (antibiothérapie, stress oxydatif bronchique chronique, glucocorticoïdes, infections virales)
 - Mucoviscidose
 - Antécédent de tuberculose
 - Dénutrition
 - Cirrhose hépatique post-éthylrique
 - Corticothérapie
 - Tabagisme
 - Neutropénie
 - Transplantation d'organe

1) Atteintes broncho-pulmonaires (75 % des cas)

- **Signes cliniques :**
 - peu spécifiques
 - début insidieux : fièvre élevée
 - hémoptysies évocatrices et tardives
 - toux et dyspnée constantes
 - plus rarement : douleurs thoraciques, dyspnée aiguë.
- **Radiologie :**
 - Opacités excavées des sommets (évocatrices)
 - Nodules parenchymateux disséminés
 - Opacités interstitielles localisées ou diffuses
- **Tomodensitométrie thoracique :**
 - avec injection de produit de contraste ;
 - signe du halo au centre d'une zone de verre dépoli ;
 - correspondant à une extravasation d'exsudat hémorragique péri-lésionnel.

2) Atteintes extra-respiratoires (environ dans 25 % des cas)

Fréquence de l'atteinte du SNC et du cœur.

Diagnostic

- Souvent porté tardivement, basé sur :
 - Mise en évidence de l'*aspergillus* en culture.
 - Culture positive dans 60 % des cas après endoscopie bronchique ou sur le liquide de lavage broncho-alvéolaire.
 - Examen anatomopathologique de la biopsie pulmonaire.
 - Examen direct sur liquide de lavage broncho-alvéolaire (filaments aspergillaires).
 - Sérologie aspergillaire : négative dans plus de 50 % des cas chez les patients au stade SIDA.

Traitement

Voriconazole :

6 mg/kg x 2 fois/jour à J1 puis 4 mg/kg x 2 fois par jour est le traitement de première ligne.

Amphotéricine B :

en perfusion intraveineuse : 0.7-1 mg/kg/jour est l'option thérapeutique de première ligne ou une alternative de choix.

Itraconazole :

600 mg/jour par dose de charge pendant 48 heures puis 400 mg/jour
durée du traitement d'attaque 4-6 semaines
traitement de deuxième intention

Amphotéricine B liposomale :

en cas d'atteinte rénale

- Chez les patients VIH(+), le traitement sera poursuivi :
 - jusqu'à correction de l'immunité ($CD4 > 200/mm^3$)
 - et jusqu'à guérison clinique, biologique et radiologique.
- En cas d'aspergillose réfractaire :
 - Caspofungine
 - Association d'antifongiques comme traitement de sauvetage, dont le choix est à déterminer.

Epidémiologie

- Germes :
 - *Candida albicans* : 70 à 75 % des cas.
 - *Candida tropicalis*, *krusei*, *pseudotropicalis*, *glabrata*, etc.
- Atteint 30 à 90 % des personnes infectées par le VIH ayant entre 200 et 500 CD4 par mm³.

Clinique

Localisation préférentielle oropharyngée et digestive :

- Le muguet oral :
 - Sensation de brûlures dans la bouche, taches blanchâtres
 - Lorsque la candidose s'étend à l'œsophage : dysphagie et douleur rétrosternale qui, chez l'enfant, entraînent un refus de s'alimenter.

Traitement

- Local :
 - gargarisme par solution de bicarbonate à 14 % 4 à 8 fois par jour ;
 - nystatine (Mycostatine[®]) : comprimé à sucer 500 000 UI x 4/jour ou miconazole (Daktarin[®]) : 4 cuillères mesures x 3/jour.
- Général :
 - amphotéricine B (Fungizone[®]) :
2 gélules x 2/jour ou 1 mL/2 kg/jour per os pendant 15 jours.
 - kétoconazole (Nizoral[®]) :
200 mg x 2/jour per os pendant 15 jours.
 - fluconazole (Triflucan[®]) :
50 -100 mg/jour (3 à 5 mg/kg) en 1 prise per os pendant 15 jours.
 - itraconazole (Sporanox[®]) :
100 mg/jour en 1 prise pendant 21 jours.

XIV

Mycobactérioses et infections bactériennes

XIV - 1 *Mycobacterium tuberculosis*

Epidémiologie

- Complication majeure, la plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH en Afrique subsaharienne.
- Rencontrée chez 40 à 50 % des adultes infectés par le VIH.
- Environ un tiers des tuberculeux sont infectés par le VIH.
- L'infection à VIH entraîne une augmentation du pourcentage des tuberculoses pulmonaires à frottis négatif et extrapulmonaires => augmentation de la mortalité chez les patients co-infectés, liée à un retard dans le diagnostic et la prise en charge.
- Taux de mortalité : entre 23 et 50 % selon la prévalence du VIH.

Définitions des cas chez le patient infecté par le VIH

(adapté de : OMS 2007, WHO/HTM/2007.379)

- **Tuberculose pulmonaire à frottis positif :**
examen de frottis d'expectorations positif révélant la présence de bacilles acido-alcool résistants (BAAR)
- **Tuberculose pulmonaire à frottis négatif :**
 - au moins 2 échantillons d'expectorations négatifs pour les BAAR et :
 - anomalies radiologiques évoquant une tuberculose pulmonaire active
 - réponse favorable à une cure d'antituberculeux complète
 - ou mise en évidence de *M. tuberculosis* à la culture (expectorations).
- **Tuberculose extrapulmonaire :**
 - preuve clinique forte ou preuve histologique compatible avec la présence d'une tuberculose extrapulmonaire active
 - ou échantillon provenant d'un site extrapulmonaire et donnant une culture positive de *Mycobacterium tuberculosis*
 - réponse favorable à une cure d'antituberculeux complète.

Clinique

1) Tuberculose pulmonaire

- Symptomatologie :
 - fièvre prolongée, amaigrissement important,
 - toux sèche ou ramenant une expectoration muco-purulente,
 - dyspnée, douleurs thoraciques,
 - examen physique : en général pauvre.
- Radiographie pulmonaire :
 - infiltrats, miliaire, opacités réticulo-nodulaires,
 - foyers alvéolaires systématisés,
 - rareté des lésions caverneuses,
 - contrastant avec la fréquence élevée des adénopathies médiastinales, des miliaires et des épanchements pleuraux par rapport aux lésions observées chez le sujet VIH négatif,
 - parfois radiographie pulmonaire normale.

2) Tuberculoses extrapulmonaires

- Ces localisations classent le patient au stade 4 de l'OMS.
- Tuberculoses extrapulmonaires ou disséminées souvent tardives et associées à un déficit immunitaire plus profond ($CD4 < 200/mm^3$).

- Tuberculose pleurale :
 - forme la plus courante de la tuberculose extrapulmonaire chez le patient infecté par le VIH ;
 - syndrome d'épanchement pleural liquidien confirmé par la radiographie du thorax et par la ponction pleurale :
 - liquide clair, coagulant au repos, en faveur d'une teneur élevée en protéines (exsudat) évocatrice d'une tuberculose.
- Méningite tuberculeuse :
 - syndrome méningé fébrile d'évolution subaiguë,
 - présence de signes basilaires,
 - LCR clair, lymphocytaire avec hyperprotéinorachie, hypoglycorachie et hypochlorurorachie,
 - souvent associée à des anomalies à la radiographie thoracique.
- Tuberculose ganglionnaire :
 - adénopathies superficielles d'apparition précoce,
 - adénopathies profondes, médiastinales ou abdominales, mises en évidence par l'échographie abdominale, la radiographie thoracique et par la tomodensitométrie abdominale et thoracique.
 - intérêt d'une ponction, avec examen cytologique et recherche de BAAR : mise en évidence de *M. tuberculosis* à la culture.
- Autres localisations :
 - péricardiques, péritonéales, osseuses.

Diagnostic

1) Tuberculose pulmonaire

Mise en évidence du bacille de Koch dans les crachats, le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou de tubage gastrique.

2) Tuberculoses extrapulmonaires

- Prélèvements multiples, biopsies, hémocultures, LCR, urines qui doivent être mis en culture.
- Examen direct, culture sur milieu de Löwenstein-Jensen : isolement et identification du germe après 4 à 6 semaines.
- Système Bactec : résultats de la culture après 2 à 3 semaines.
- PCR : utile en cas de doute clinique et examen direct négatif.
- Cas de tuberculose non confirmés bactériologiquement :
 - en Afrique subsaharienne : 20 à 40 % ;
 - diagnostic basé sur la réponse favorable au traitement antituberculeux d'épreuve.
- Intérêt de l'IDR à la tuberculine (10 UI) :
 - apport relatif dans le diagnostic car négative chez 30 à 75 % des patients tuberculeux infectés par le VIH.
- Tests immunologiques (Elispot-Test, Quantiféron) :
 - détectent l'interféron gamma synthétisé par les lymphocytes spécifiques de *M. tuberculosis* ;
 - permettent ainsi la mise en évidence d'une réponse immunitaire contre *M. tuberculosis* ;
 - intérêt pour le diagnostic des tuberculoses latentes ;
 - apport limité chez les patients sévèrement immunodéprimés ($CD4 < 200/mm^3$) ;
 - à la différence de l'IDR, ne nécessitent pas de 2^e consultation ;
 - mais ne pose pas le diagnostic de tuberculose maladie.

Tests immunologiques de diagnostic de la tuberculose		
	IDR	Quantiferon-TB et T-SPOT.TB
Réalisation	Test cutané	Détection IFN-gamma (sang)
Antigènes	Tuberculine (mélange 200 Ag)	Ag spécifiques complexe Tub (ESAT-6, CFP-10, ±Tb 7.7)
Réactivité croisée au BCG et MNT	Oui	Non
Spécificité	35 - 100 %	89 - 100 %
Inconvénients	Anergie cutanée, Nécessite 2 visites	- Quantiferon-TB : immunocompétence (CD4 > 350/mm ³) - T-SPOT.TB : isolement PBMCs

Traitement curatif

Molécules :

- Aucune spécificité par rapport à celui du patient VIH négatif :

- rifampicine (R) : 10 mg/kg/jour
- isoniazide (H) : 5 mg/kg/jour
- pyrazinamide (Z) : 35 mg/kg/jour
- ethambutol (E) : 20 mg/kg/jour

- En cas de résistances du BK à l'isoniazide et à la rifampicine :

- streptomycine : 0,5 à 1,5 g/jour
- ethionamide : 0,5 à 1 g/jour
- capréomycine : 1 g/jour IM
- kanamycine : 15 mg/kg/jour
- PAS (para-amino-salicylate de sodium)
- rifabutine 450-600 mg/jour
- ofloxacin 600-800 mg/jour
- ciprofloxacine 1 000-1 500 mg/jour

Durée : 6 à 9 mois

- quadrithérapie (RHZE) pendant 2 mois
- puis bithérapie (RH) pendant 4 à 7 mois

Indications :

- Formes sensibles :
 - Suivre les recommandations nationales basées sur les directives de l'OMS ;
 - Si traitement d'épreuve : ne pas utiliser la rifampicine car active sur les cocci Gram négatif.
- Formes résistantes (MDR, XDR) :
 - Traitement non codifié, choix en milieu spécialisé, basé sur les données de l'antibiogramme ;
 - Durée du traitement 18-24 mois.
- En cas de traitement présomptif :
 - évaluation de la réponse clinique au bout d'un mois : en absence d'amélioration, envisager un diagnostic différentiel ;
 - n'arrêter le traitement que si l'on dispose de preuves cliniques fortes, bactériologiques et histologiques en faveur d'une autre pathologie.

Note des auteurs

- Possibilité d'une co-morbidité pulmonaire, telle que tuberculose + pneumocystose ou tuberculose + pneumopathies bactériennes.
- En cas de pneumopathies bactériennes :
 - prescrire une antibiothérapie à large spectre (céphalosporines de 2^e, 3^e génération),
 - éviter les fluoroquinolones en raison de leur effet antimycobactérien pouvant compromettre la détection des mycobactéries.

Conduite pratique

1) Traitement de première ligne du patient tuberculeux VIH-1 +

- efavirenz 600 mg/jour + 2 inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse : [lamivudine ou emtricitabine] + [zidovudine ou stavudine ou ténofovir]
- Possibilité d'associer 3 nucléosides si CD4 > 200/mm³, patient VIH-1, VIH-2, VIH1+2, femme enceinte au 1^{er} trimestre de grossesse (ne pouvant recevoir d'efavirenz)
- Pour prévenir le syndrome de restauration immunitaire, (IRIS) : débiter le traitement antirétroviral, en fonction du nombre de CD4 :
 - < 200/mm³ : 30 jours après le début traitement antituberculeux
 - 200/mm³ : 60 jours après le début traitement antituberculeux
- En cas de survenue d'une tuberculose (IRIS) chez un patient VIH-1 en succès thérapeutique sous névirapine et si le traitement antituberculeux choisi comporte de la rifampicine :
 - arrêter immédiatement la névirapine ;
 - la remplacer par efavirenz ;
 - après 7 à 10 jours de bithérapie de 2 nucléosides ;
 - possibilité de retour à la névirapine après l'arrêt du traitement antituberculeux (rifampicine).

2) Enfant de 4 mois à 3 ans VIH-1 +

- L'efavirenz est contre-indiqué.
- Proposer une association de 3 INRT : zidovudine + lamivudine + abacavir.

3) Patient co-infecté VIH/TB

recevant un inhibiteur de protéase avec du ritonavir

- Circonstances : VIH-2, ou VIH-1+2, 2^e ligne VIH-1, femme enceinte.
- Lorsque le traitement antituberculeux contient de la rifampicine : la trithérapie sera de 2 INTI + [saquinavir ou lopinavir] + ritonavir augmenté à la dose de 200 mg x 2/jour.
- Note des auteurs : cette augmentation de la posologie du ritonavir pose des problèmes de tolérance (troubles gastro-intestinaux), en particulier avec LPV/RTV => dans ce cas choisir plutôt le saquinavir.

Surveillance clinique et biologique :

- Efficacité du traitement : apyrexie, reprise de l'appétit, prise pondérale
- Tolérance :
 - ictère,
 - réactions cutanées (rash, prurit),
 - neuropathies périphériques (plus fréquentes si association INH avec D4T ou ddl et en cas de dénutrition),
 - troubles visuels (éthambutol),
 - cytolysse hépatique, hyperuricémie liée au pyrazinamide.

Stratégie DOTS (OMS) : *Directly Observed Therapy Short Course*

- Objectifs : optimiser l'observance, garantir le succès du traitement, prévenir l'émergence de résistances.
- Cinq composantes :
 - Engagement politique : la tuberculose peut être traitée et l'épidémie renversée si tous les gouvernements l'accordent comme première priorité, fournissent les ressources proportionnées et une assistance administrative pour la commande des antituberculeux.
 - Diagnostic de bonne qualité : fondé principalement sur les bacilloscopies positives.
 - Médicaments antituberculeux de bonne qualité : un approvisionnement non interrompu est essentiel pour le succès du traitement.
 - Chimiothérapie (schéma court) donnée sous l'observation directe : un agent de santé formé observe et aide le patient à avaler les anti-tuberculeux en sa présence.
 - Surveillance et responsabilité systématiques : le succès du traitement est surveillé par la négativité des bacilloscopies, à la fin du traitement ; le système nécessite une notification régulière des cas.

Ce qu'il ne faut pas faire

- Débuter concomitamment le traitement anti-tuberculeux et le traitement antirétroviral.
- Augmenter l'efavirenz à la dose de 800 mg sous traitement anti-tuberculeux comportant de la rifampicine.
- Prescrire de la névirapine sous anti-tuberculeux comportant de la rifampicine.

Traitement préventif

Molécules :

- isoniazide : 5 mg/kg/j pendant 6-12 mois : recommandation OMS
- pyrazinamide 20 mg/kg/j + rifampicine 10 mg/kg/j pendant 2 mois (risque d'hépatites sévères)
- isoniazide 2 fois/semaine pendant 9 mois
- pyrazinamide + rifabutine pendant 2 mois
- rifampicine + isoniazide + pyrazinamide pendant 3 mois

Indications de la prophylaxie primaire :

- CD4 < 350/mm³ ;
- IDR > 5 mm si absence de vaccination ;
- IDR > 10 mm si patient vacciné ;
- Eliminer avant tout une tuberculose active : demander une radiographie pulmonaire devant un test tuberculinique positif.

Limites de la prophylaxie primaire par l'INH chez les sujets VIH+ :

- hépatotoxicité : favorisée par l'âge, l'association à d'autres molécules hépatotoxiques, la consommation d'alcool ; peut être fatale ;
- non observance du traitement ;
- résistance primaire à l'INH ;
- difficultés opérationnelles :
 - besoin de tests tuberculiques ;
 - accessibilité et disponibilité des examens pour éliminer une tuberculose active ;
 - obligation d'un test VIH+ pour débiter ;
- coûts : pour la réduction de l'incidence de la tuberculose, la chimio-prophylaxie serait coût-efficace mais nettement inférieure à une intervention incluant une trithérapie à large échelle.

Note des auteurs :

Intérêt possible de la chimioprophylaxie primaire en cas de restauration immunitaire satisfaisante (CD4 500/mm³) sous traitement antirétroviral après 6-9 mois d'isoniazide.

Vaccination

En raison du risque potentiel de bécégite, le BCG est contre-indiqué chez le patient VIH+ symptomatique ou avec des CD4 < 200/mm³ (ou < 15 % chez l'enfant).

(Source : OMS 2007)

Epidémiologie

- Les mycobactérioses atypiques sont dominées par l'infection à *Mycobacterium avium intracellulare* ou *Mycobacterium avium complex* (MAC).
- Elles surviennent en général lorsque les CD4 sont < 50/mm³.

Signes

- Symptomatologie non spécifique
- Début insidieux : altération de l'état général, fébricule ou fièvre intermittente, sueurs, anorexie, amaigrissement, asthénie, diarrhée, hépatosplénomégalie, adénopathies.
- Biologie : anémie, hypoalbuminémie, phosphatases alcalines élevées.

Diagnostic

- Hémocultures sur milieux spéciaux type tube Isolator : positivité en 2 à 5 semaines.
- Anatomopathologique :
 - biopsies hépatique, médullaire, cutanée, ganglionnaire ;
 - aspect histologique caractéristique : inflammation faite d'histiocytes spumeux, présence de BAAR+ à la coloration de Ziehl ;
 - biologie moléculaire par amplification génique.

Traitement

1) Traitement d'attaque :

- Il est nécessaire d'associer 3 à 4 molécules, parmi :
- rifabutine (Ansatipline[®]) PO : 150-300 mg/jour**
 - ethambutol (Myambutol[®]) PO : 15-25 mg/kg/jour**
 - clarithromycine (Zéclar[®]) PO : 500 mg x 2/jour**
 - azithromycine (Zithromax[®]) PO : 500 mg-1 g/jour
 - ciprofloxacine (Ciflox[®]) PO : 750 mg x 2/jour
 - amikacine (Amiklin[®]) IV ou IM : 15 mg/kg/jour

** Association de référence

2) Prophylaxie primaire : (CD4 < 75-100/mm³)

- azithromycine (Azadose[®]) PO 1 200 mg/semaine (produit de choix)
- clarithromycine (Zéclar[®]) PO 500 mg x 2/jour
- rifabutine (Ansatipline[®]) PO 300 mg/j (alternative)

- Interruption d'une prophylaxie primaire : si les CD4 > 100/mm³ sous multithérapie efficace depuis plus de 3 mois,
- Reprise si CD4 < 75/mm³.

3) Prophylaxie secondaire :

- Traitement d'attaque poursuivi jusqu'à l'obtention de CD4 > 100/mm³ sous multithérapie ARV et maintenu pendant plus de 6 mois.
- Reprise de la prophylaxie si CD4 < 100/mm³.

Epidémiologie

- Infections opportunistes indicatrices de SIDA ;
- Peuvent survenir à tous les stades de la maladie ;
- Agents pathogènes : *Salmonella typhimurium* et *S. enteritidis* les plus fréquents
- Incidence en diminution de par l'utilisation de la prophylaxie par le cotrimoxazole.

Clinique

- Signes non spécifiques : diarrhées aiguës fébriles ou diarrhées glairo-sanglantes, souvent associées à des douleurs abdominales ;
- Evolution prolongée ;
- Formes septicémiques.

Diagnostic

- Coproculture
- Hémocultures

Traitement

- Fluoroquinolones :
 - ofloxacine PO : 200 mg x 2/j pendant 10 jours
 - péfloxacine PO : 400 mg x 2/j pendant 10 jours
 - ciprofloxacine PO : 500 mg x 2/j pendant 10 jours
- amoxicilline + acide clavulanique
PO ou IV : 50-100 mg/kg/j pendant 10 jours.
- Céphalosporines de 3^e génération :
ceftriaxone : 50 mg/kg/jour IVD pendant 5 à 10 jours.

XV

Tumeurs

Epidémiologie

- la plus fréquente des tumeurs observées chez les patients VIH+,
- retrouvée chez 10-30 % des patients au stade SIDA maladie,
- endémique en Afrique centrale,
- devenue épidémique sur tout le continent avec l'avènement du VIH/SIDA,
- touche principalement les hétérosexuels masculins (contrairement à l'Europe où elle touche essentiellement les homosexuels masculins),
- causée par le virus herpès humain type 8 (HHV 8), identifié depuis 1994 comme agent responsable.

Symptômes

1) Atteinte cutanéomuqueuse :

- Atteinte cutanée :
 - Lésion élémentaire : macule +++, papule, nodule, plaque, tumeur bourgeonnante, ulcérovégétante sessile ou pédiculée ;
 - Lésion initiale bien limitée, angiomateuse, érythémateuse, violacée, hyperpigmentée par rapport à la peau sous-jacente ;
 - Lésions indolores, non prurigineuses ;
 - Taille : quelques millimètres à une vaste plaque recouvrant un segment de membre ;
 - Lésions généralisées ou localisées ;
 - Peut s'accompagner d'un œdème lymphatique, réalisant l'éléphantiasis kaposien.
- Atteinte muqueuse :
 - Muqueuses oculaires, buccales ou génitales ;
 - Lésions angiomateuses.

2) Atteinte viscérale :

- Localisations digestives :
 - Le plus souvent asymptomatiques ;
 - Lésions angiomateuses visualisées à la fibroscopie œsogastroduodénale ou à la colonoscopie.
- Localisations pleuro-pulmonaires
 - Coexistent dans 95 % avec l'atteinte cutanéomuqueuse ;
 - Symptomatologie non spécifique : toux, dyspnée, crachats hémoptoïques, fièvre au long cours ;
 - Radiographie pulmonaire :
 - opacités réticulo-nodulaires faisant évoquer une miliaire,
 - épaississements péri-broncho-vasculaires diffus,
 - épanchement pleural ;
 - Ponction pleurale : épanchement sérohémorragique ;
 - Fibroscopie bronchique : lésions bronchiques angiomateuses.
- Autres viscères :
 - Os, ganglions lymphatiques ;
 - Le système nerveux central semble épargné.

Diagnostic

- Le diagnostic de certitude est histologique ;
- Biopsie cutanée : double prolifération vasculaire, endothéliale et de cellules fusiformes siégeant dans le derme superficiel et moyen ;
- Diagnostic plus difficile dans les formes viscérales car infiltration généralement sous-muqueuse.

Traitement

Le traitement de la MK se conçoit dans un schéma thérapeutique incluant une multithérapie antirétrovirale : le contrôle de l'infection rétrovirale permet habituellement une stabilisation et même une régression de la MK.

1) Traitements locaux :

- radiothérapie,
- laser CO²,
- cryothérapie, cryochirurgie,
- vinblastine ou bléomycine intralésionnelle,
- altirétinoïne (gel 0,1 %) en applications locales,
- bêta-HCG intralésionnelle.

2) Traitements généraux :

- Interféron alpha-2b recombinant
- Chimiothérapie cytotoxique
 - bléomycine : 10-15 mg IM ou IV, tous les 14 jours,
 - vinblastine : 0,1 mg/kg IV, tous les 14 jours,
 - vincristine : 2 mg IV, tous les 14 jours,
 - doxorubicine : 20-30 mg/m² IV, tous les 14 à 21 jours.

Indications :

Forme clinique	Déficit immunitaire (CD4/mm ³)	Indications thérapeutiques
MK cutanéomuqueuse		Traitement local
MK cutanéomuqueuse extensive	> 200/mm ³	• interféron
	< 200/mm ³	• bléomycine • bléomycine + vincristine • vincristine + vinblastine
MK mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel		• doxorubicine + bléomycine + vincristine • doxorubicine + bléomycine + vinblastine

XV - 2 Cancer du col utérin

Epidémiologie

- Chaque année, plus de 490 000 nouveaux cas de cancers invasifs du col de l'utérus sont diagnostiqués dans le monde, dont 80 % surviennent dans les pays à ressources limitées.
- Ce cancer est la néoplasie la plus fréquente et la cause principale de décès lié au cancer chez la femme vivant en Afrique subsaharienne.
- 80 % des cas sont diagnostiqués à un stade incurable.
- Il est favorisé par certains types de papillomavirus (principalement HPV 16 et 18), qui sont sexuellement transmissibles.
- L'âge du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'historique des infections sexuellement transmissibles (IST) sont des facteurs de risque d'infection par HPV.
- Autres facteurs favorisants :
 - l'utilisation au long court (≥ 5 ans) de contraceptifs oraux ;
 - le tabagisme actif (> 15 cigarettes par jour) ou passif ;
 - l'existence d'autres IST, en particulier à Chlamydia trachomatis ou à Herpes simplex virus de type 2 ;
 - des facteurs nutritionnels : carence en vitamine B6, B12, en folates (objectivé par une élévation de l'homocystéine).
- L'infection à VIH favorise la survenue de lésions épithéliales du col, mais son impact sur les cancers invasifs est moins net en Afrique sub-saharienne.

Signes cliniques

- Ménométrorragies
- Dyspareunies
- Syndrome anémique
- Amaigrissement
- Fistules vésico-vaginales
- Découverte fortuite lors d'un examen gynécologique ou du bilan étiologique d'une tumeur pelvienne
- Découverte à la suite d'un frottis cervico-vaginal.

Diagnostic

Il est basé sur l'examen anatomopathologique du prélèvement biopsique du col : coloscopie-biopsie, curetage de l'endocol, conisation diagnostique, biopsie du col.

Traitement curatif

- Stade précoce ou tumeur de petite taille sans envahissement ganglionnaire : chirurgie ou radiothérapie ou association radiochirurgicale.
- Formes avancées (envahissement ganglionnaire ou extension locale) : radiothérapie externe, en association à la curiathérapie.

Prévention

- Dépistage précoce par le frottis cervico-vaginal.
- Traitement des lésions précancéreuses.
- Restauration immunitaire par une multithérapie antirétrovirale.
- Les patientes sous antirétroviraux doivent bénéficier d'un frottis cervico-vaginal annuel.
- Vaccination anti-HPV : indication : jeunes filles en âge de procréer n'ayant jamais eu de rapports sexuels ou dans le mois suivant le premier rapport sexuel.

Deux vaccins contre les *Papillomavirus* humains (VPH)

- **Gardasil®** :
 - Vaccin recombinant dirigé contre les génotypes 6, 11, 16 et 18.
 - Administration intramusculaire stricte.
 - Trois injections à 0, 2 et 6 mois.
 - Indications : adolescentes et femmes de 9 à 26 ans.
- **Cervarix®** :
 - Vaccin recombinant bivalent contre les génotypes 16,18.
 - Voie d'administration intramusculaire stricte.
 - Trois injections à 0,1 et 6 mois.
 - Indications : particulièrement les préadolescentes et adolescentes.
- **Notes des auteurs** :
 - Idéalement le vaccin devrait être administré avant l'exposition aux VPH de type 6, 11, 16 et 18 donc avant d'avoir eu des rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le premier rapport.
 - Le vaccin permet une réduction du cancer du col plutôt que son élimination et il ne protège pas contre tous les *Papilloma virus*.
 - Les préservatifs sont peu efficaces pour la prévention du VPH.

XV - 3 Lymphomes

Epidémiologie

- La fréquence des lymphomes non hodgkiniens au cours de l'infection VIH est de 200 à 500 fois plus élevée que dans la population générale.
- Un lymphome est retrouvé chez moins de 5 % des malades, mais cette fréquence croît avec l'amélioration de la survie.

Symptômes

1) Lymphome de Burkitt :

- survient à un stade précoce de l'infection VIH ($CD4 > 200/mm^3$) ;
- est principalement ganglionnaire.

2) Lymphome immunoblastique

ou lymphome malin non hodgkinien :

- survient à un stade très évolué ($CD4 < 100/mm^3$) ;
- est surtout extraganglionnaire, tube digestif et cerveau.
- tableau clinique :
 - fièvre non expliquée malgré un bilan infectiologique complet,
 - baisse de l'état général,
 - adénopathies,
 - élévation des LDH et de la bêta-2-microglobuline.

3) Maladie de Hodgkin : plus rare.

Diagnostic

Il repose sur la biopsie ganglionnaire, médullaire ou viscérale.

XV - 4 Autres cancers

Chez les malades infectés par le VIH, s'observe une fréquence accrue des cancers épithéliaux, en particulier :

- Cancers ano-rectaux liés aux *Papillomavirus*.
- Cancer bronchique.
- Hépatocarcinome liés aux virus des hépatites B et C.

XVI

Traitements
symptomatiques

a) Composante permanente			
Types de molécules	DCI - Nom commercial Laboratoire - Conditionnement	Posologies	Précautions d'emploi
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine Anafranil® (Ciba-Geigy) • Cp à 10 mg, 25 mg, 75 mg • Amp. à 25 mg (IM ou IV)	Débuter à 25 mg, jusqu'à 200 mg/24 h, en dose unique le soir.	Prudence dans l'insuffisance coronarienne ou hépatique. Renforcent la propriété analgésique des antalgiques majeurs. Contre-indications : - association aux IMAO non sélectifs ; - risque de glaucome par fermeture de l'angle ; - risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique. Effets indésirables : sécheresse de la bouche ; constipation ; hypotension orthostatique, prévenue par heptaminol (Heptamyl®) : 2 à 3 fois/j : 1-2 cp (cp à 190 mg) ou 20-40 gouttes (gouttes à 305 mg/mL).
	Amitriptyline Laroxyl® (Roche) • Cp 25 mg, 50 mg • Gouttes à 4 % (1 goutte = 1 mg) • Amp. à 50 mg (IM ou IV)		

b) Paroxysmes			
Anticonvulsivants	Clonazepam Rivotril® (Roche) • Cp quadrisécable à 2 mg • Gouttes (1 gtte = 0,1 mg) • Amp. 2 mL = 1 mg	1 à 6 mg/j, en 2 à 3 prises 10-15 mg/kg/j, en 2 à 3 prises • 2 semaines : 25 mg 1 j sur 2 • 2 semaines : 25 mg/j • puis 100 à 200 mg/j. • 5 jours : 400 mg • puis augmenter de 400 mg tous les 5 jours	Contre-indications : - clonazépam : insuffisance respiratoire, apnée du sommeil, myasthénie ; - carbamazépine : bloc auriculo-ventriculaire ; association aux IMAO ; - lamotrigine : hypersensibilité au produit, insuffisance hépatique sévère ; - gabapentine : hypersensibilité au produit ; - lévomépromazine : risque de glaucome par fermeture de l'angle ; risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique. Effets indésirables : - tous : somnolence, vertiges, sensations ébrieuses, céphalées, ataxie, agitation, confusion mentale ; - lamotrigine : intolérance cutanée pouvant être sévère (jusqu'au syndrome de Lyell) ; Précautions d'emploi : - Augmenter et diminuer les doses progressivement ++ - lamotrigine : après le 1 ^{er} mois, augmenter la posologie progressivement jusqu'à 200 mg/j. - gabapentine : augmenter la posologie par paliers de 400 mg tous les 5 jours jusqu'à 1 800 mg/j (600 x 3), voire 2 400 mg/j (800 x 3). Interactions : voir Vidal. NB : la morphine peut aussi être utilisée parfois contre ce type de douleurs.
	Carbamazépine Tégréto® (Ciba-Geigy) • Cp sécable 200 mg • Suspension : 100 mg/mesure		
	Lamotrigine Lamictal® (Glaxo-Wellcome) • Cp 5 mg, 25 mg, 50 mg, • Cp 100 mg, 200 mg (hors AMM)		
	Gabapentine Neurontin® (Parke-Davis) • Cp 600 mg, 800 mg • Gel 100 mg, 300 mg, 400 mg		
Neuroleptique	Lévomépromazine Nozinan® (RPR-Spécia) • Cp 2 mg, sécable 25 mg, 100 mg • IM : 1 amp. = 25 mg	25 à 200 mg/j, en 2 à 4 prises	

XVI - 1 – Douleurs (suite)

XVI - 1 - 2 – Douleurs nociceptives

<i>a) Intensité modérée (palier 1 de la classification de l'OMS)</i>			
DCI	Nom commercial et conditionnement	Posologies	Précautions d'emploi
Paracétamol	<ul style="list-style-type: none"> Comprimés ou gélules à 500 mg (voir <i>Vidal</i>) Voie IV : Prodafalgan® : flacon de 1 g/5 mL 	500 mg à 1 g par prise x 3/24 h	Espacer les doses d'au moins 4 h (8 si insuffisance rénale). Contre-indication : insuf. hépatique.
Aspirine	<ul style="list-style-type: none"> Comprimés à 500 mg, 1 g (voir <i>Vidal</i>) 	jusqu'à 2 g/prise 6 g/j en 3-4 prises	Contre-indications : ulcères gastroduodénaux, hémorragies digestives, insuffisance rénale ou hépatique sévère. Le diflunisal est un dérivé salicylé de meilleure tolérance gastrique.
Carbasalate	Solupsan® : comprimés à 500 mg, 1 g		
Diflunisal	Dolobis® : cp à 250 mg	500 mg x 2/j	
Kétoprofène	- Profénid® : gélule à 50 mg, suppo. à 100 mg, cps LP à 200 mg, flacon pour inj. IM à 100 mg.	75 à 300 mg /24 h	Contre-indications : ulcères gastroduodénaux, hémorragies digestives, insuffisance rénale ou hépatique sévère. Associations déconseillées : AINS entre eux, anticoagulants, salicylés, méthotrexate, lithium, sulfamides hypoglycémiants.
Diclofénac	- Voldal®, Voltarène®, Xenid® : cps (25 et 50 mg), cps LP (100 mg), suppo. (25 et 100 mg), amp. inj.		
Tiaprofénate	- Surgam® : cps à 100 mg, suppo. à 300 mg		
Naproxène	- Apranax® : cps à 275 et 550 mg - Naprosyne® : cps et suppo. à 250 et 500 mg		Effets indésirables : allergies, nausées, gastralgies.

b) Intensité moyenne (palier 2 de la classification de l'OMS)

DCI	Nom commercial - Laboratoire Conditionnement - Posologies				Précautions d'emploi
Dextro-propoxyphène	Antalvic® (Houdé) Cp. sécable à 65 mg : jusqu'à 6 cp/24 h.				Contre-indications : - insuffisance rénale ou hépatique sévère. - association au ritonavir (Norvir®, Kaletra®) Effets indésirables : - Somnolence, nausées, vomissements. - Anorectites si plus de 2 suppositoires/jour pendant plus de 10 j.
Dextro-propoxyphène + paracétamol	Di-Antalvic® (Houdé) <ul style="list-style-type: none"> • Gélule à 30/400 mg : jusqu'à 6/j, en 3-4 prises ; • Suppo. à 60/800 mg : 2 suppositoires/j. 				
Dextro-propoxyphène + paracétamol + carbasalate + caféine	Propofan® (Merrell Dow) Cp à 27/120/320/30 mg : Jusqu'à 6 cp/24 h, en 3 prises.				Contre-indications : - insuffisance hépatique, traitement anticoagulant. - association au ritonavir (Norvir®, Kaletra®) Effets indésirables : - ulcérations gastriques.
Paracétamol + codéine	Spécialité	Codéine	Para-cétamol	Effer-vescent	Effets indésirables : nausées, vomissements, constipation, sensations vertigineuses, excitation. Contre-indications : insuffisance hépatique. NB : au-delà de 180 mg/24 h de codéine, il est préférable de prescrire un antalgique majeur opiacé, avec la correspondance suivante : 30 mg de codéine = 1 mg de morphine.
	Panadol-codéine®	6	500	Oui	
	Codoliprane®	20	400	Non	
	Claradol-codéine®	20	500	Non	
	Oralgan-codéine®	25	300	Non	
	Algésidal®	25	400	Non	
	Lindilane®	25	400	Non	
	Dafalgan-codéine®	30	500	Non	
	Efferalgan-codéine®	30	500	Oui	
	Klipal®	50	600	Non	
	Posologie maximale : 180 mg de codéine/24 h, en 3 prises.				
Dihydro-codéine	Dicodin® (Asta-Medica) Cp à 60 mg : 2 cp/24 h (maximum) en 2 prises, sans croquer.				
Tramadol	Topalgic® (Hoechst Houdé) Contramal® (Grünenthal) Zamudol® Gélule à 50 mg Comprimés LP à 50, 100, 150, et 200 mg Solution injectable à 100 mg/2 mL.				Adaptation des doses : Si insuffisance hépatique ou rénale : augmenter 2 fois l'intervalle entre les prises. Si clairance de la créatinine < 10 mL/min : utilisation déconseillée. Effets indésirables : ceux des opiacés, anaphylaxie, convulsions.
	<ul style="list-style-type: none"> • Gélules : 50 ou 100 mg, puis 50 ou 100 mg toutes les 4 à 6 h, sans dépasser 400 mg/24 h. • Comprimés LP : 100 mg x 2 fois par jour (matin et soir), sans mâcher et sans dépasser 400 mg/24 h. • Solution injectable (voie IV lente ou perfusion) : 50 ou 100 mg puis doses complémentaires (voir <i>Vidal</i>). 				Contre-indications : hypersensibilité au produit, grossesse, allaitement, insuffisance respiratoire sévère, insuffisance hépatique grave, épilepsie non contrôlée, traitement récent par IMAO, intoxication aiguë par dépresseurs du SNC.

c) Intensité sévère (palier 3 de la classification de l'OMS)		
DCI	Nom commercial - Laboratoire Conditionnement - Posologies	Précautions d'emploi
Buprénorphine	<p>Temgésic® (Schering-Plough)</p> <ul style="list-style-type: none"> Glosette sublinguale (0,2 mg) : 1 glosette/8 h ; jusqu'à 5 glosettes/8 h (= 1 mg/8 h = 3 mg/24 h max) Sol. inj. (IV, SC, IM) : amp. 0,3 mg (hôpital) : 1-2 amp. toutes les 6 à 8 h <p>NB : buprénorphine 0,3 mg = morphine 10 mg.</p>	<p>Ne pas associer à d'autres morphiniques. Au-delà de 3 mg/24 h, il n'y a plus d'effet analgésique. Attendre 8 h avant de commencer un opiacé. Réglementation : ordonnances protégées pour 28 jours.</p> <p>Contre-indications : syndrome abdominal aigu d'étiologie indéterminée, hypertension intracrânienne, association aux IMAO.</p> <p>Effets indésirables : somnolence, nausées, vomissements.</p>
Soluté de chlorhydrate de morphine voie orale	<p>Préparation magistrale :</p> <ul style="list-style-type: none"> Dose initiale : 5 mg/prise, puis 0,5 à 1 mg/kg/24 h (1 prise toutes les 4 h). Augmenter les doses par étapes croissantes : 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 100 mg, puis par paliers de 20 à 30 mg. 	<p>Contre-indications de la morphine :</p> <ul style="list-style-type: none"> insuffisance rénale (90 % éliminés par le rein) : => adapter la posologie (risque de sédation) ; insuffisance hépatique ; hypertension intracrânienne ; insuffisance respiratoire majeure.
Sulfate de morphine à libération immédiate	<ul style="list-style-type: none"> Sevredol® (Asta Medica) : comprimés enrobés à 10 mg et 20 mg Actiskénan® (Asta Medica) : gélules à 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg <p>Dose initiale : 60 mg par jour Puis augmenter la dose d'environ 50 % : - soit en diminuant l'intervalle des prises, - soit en augmentant la dose de chaque prise.</p>	<p>Indications de la morphine per os à libération immédiate : (durée d'action = 4 heures)</p> <ul style="list-style-type: none"> initiation du traitement : augmentation progressive de la dose jusqu'à obtention du soulagement => permet de connaître la dose totale de morphine LP nécessaire. interdoses pour accès douloureux : en complément d'un traitement par morphine LP (Moscontin®, Skénan®, Fentanyl®) : pour être efficace, l'interdose doit être de 10 % de la dose totale de morphine.
Sulfate de morphine à libération prolongée	<p>Moscontin® (Asta Medica) Comprimés à : 10, 30, 60, 100 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 cp/12 h, à avaler sans croquer ; Augmenter la dose toutes les 12 h, par paliers de 10, 20, 30 mg. En relais de la solution : prendre la 1^{re} prise de Moscontin® avec la dernière prise de solution. <p>Skénan LP® (Upsa) Gélules à : 10, 30, 60, 100, 200 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 gélule/12 h ; Augmenter la dose toutes les 12 h, par paliers de 10, 20, 30 mg. Possibilité d'ouvrir les gélules et de mélanger (sans écraser) les granules dans une alimentation semi-solide ou dans une sonde gastrique. <p>Kapano® LP (Glaxo-Wellcome) Gélules LP à : 20, 50, 100 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 gélule/24 h, à avaler sans croquer ; Possibilité d'ouvrir les gélules et de mélanger (sans écraser) les granules dans une alimentation semi-solide ou dans une sonde gastrique. 	<p>Effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> constipation (95 %) : prévention par lubrifiants (Lansoÿl®, Lubentyl®) ou par laxatifs osmotiques (Duphalac®, Sorbitol®) ou par stimulants du péristaltisme (Senokot®, Modane®) ; nausées, vomissements (30 %) : disparaissent après 10 jours ; prévention par métoclopramide (Primpéran®), chlorpromazine (Largactil®), halopéridol (Haldol®) ; somnolence (20 %), les 5 premiers jours ; confusion, hallucination, cauchemars, détresse respiratoire => modifier les doses. <p>Chez le sujet âgé : commencer par 20 mg/jour.</p> <p>Réglementation :</p> <ul style="list-style-type: none"> voie orale : ordonnances protégées pour 28 jours ; voie orale libération immédiate : ordonnances protégées pour 14 jours ; voie injectable : ordonnances protégées pour 7 jours.

c) Intensité sévère (palier 3 de la classification de l'OMS) (suite)

DCI	Nom commercial - Laboratoire Conditionnement - Posologies	Précautions d'emploi																								
Chlorydrate de morphine voie injectable	Chlorydrate de morphine Meram® (RPR-Cooper) ou préparation magistrale : amp. de 10 ou 20 mg • Doses progressives : 5-20 mg (SC toutes les 4 h ou IV en continu sur 4 h). • En relais de PO : dose injectable = 0,5 x dose orale efficace.	Contre-indications, effets indésirables et réglementation de la morphine : voir pages précédentes.																								
Dextro-moramide	Palfium® (Delalande) cp. à 5 mg ; amp. à 5 mg (IM ou sublinguale) Ne pas dépasser 120 mg <i>per os</i> , 50 mg en IM	Indications : agit pendant 2 h => indiqué en prémédication des soins douloureux (escarres, pansements). Voir aussi <i>Vidal</i> . Réglementation : ordonnances protégées pour 7 jours.																								
Fentanyl transdermique	Durogésic® (Janssen-Cilag) Dispositifs transdermiques à : 25 µg/h (10 cm ²) ; 50 µg/h (20 cm ²) ; 75 µg/h (30 cm ²) ; 100 µg/h (40 cm ²). Patient ne recevant pas de morphine : • 1 ^{re} prescription : Durogésic® : dispositif à 25 µg/h + morphine PO à libération rapide : 10 mg/4 h • contrôle après 72 heures : - si dose de morphine orale < 60 mg/24 h : Durogésic® : dispositif à 25 µg/h + morphine PO à libération rapide à la demande - si dose de morphine orale > 60 mg/24 h : Durogésic® : dispositif à 50 µg/h + morphine PO à libération rapide à la demande • contrôle après 72 heures et poursuite de l'adaptation si nécessaire. Patient recevant déjà de la morphine : morphine injectable : convertir la dose totale en morphine PO (20 mg IV = 30 mg SC = 60 mg PO) puis convertir : MPO = morphine orale (en mg/j) DT = dispositif transdermique <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>MPO =></td> <td>DT MPO =></td> <td>DT</td> <td></td> </tr> <tr> <td>< 135</td> <td>25 µg/h</td> <td>495-584</td> <td>150 µg/h</td> </tr> <tr> <td>135-224</td> <td>50 µg/h</td> <td>585-674</td> <td>175 µg/h</td> </tr> <tr> <td>225-314</td> <td>75 µg/h</td> <td>675-764</td> <td>200 µg/h</td> </tr> <tr> <td>315-404</td> <td>100 µg/h</td> <td>765-854</td> <td>225 µg/h</td> </tr> <tr> <td>405-494</td> <td>125 µg/h</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> + si nécessaire : morphine à libération rapide pour les douleurs paroxystiques.	MPO =>	DT MPO =>	DT		< 135	25 µg/h	495-584	150 µg/h	135-224	50 µg/h	585-674	175 µg/h	225-314	75 µg/h	675-764	200 µg/h	315-404	100 µg/h	765-854	225 µg/h	405-494	125 µg/h			Indications : douleurs chroniques, stables, intenses ou rebelles aux autres antalgiques (d'origine cancéreuse). Mode d'emploi : - Appliquer le dispositif transdermique sur une peau propre (ne nettoyer qu'avec de l'eau) et sèche ; couper les poils (ne pas les raser) ; - Changer le dispositif toutes les 72 heures et changer de site ; - Ne pas jeter le dispositif usagé, mais le replier sur lui-même et le placer dans une étiquette adhésive à rendre à la pharmacie. Adaptation des doses : - Le taux d'équilibre de fentanyl n'est atteint qu'entre 12 et 24 h après la pose du dispositif transdermique => conserver le traitement antalgique antérieur pendant les 12 premières heures. - L'adaptation posologique doit ensuite être individualisée jusqu'à obtention d'une analgésie efficace, ce qui peut souvent prendre une semaine de jours. Contre-indications : Insuffisance respiratoire décompensée, douleur après intervention chirurgicale, allergie au fentanyl ou aux adhésifs du dispositif, allaitement, association à la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine, prise d'alcool. Prudence en cas de : Troubles du rythme, insuffisance respiratoire, insuffisance hépatique et cirrhose, insuffisance rénale, faible poids (< 50 kg), personne âgée, hypertension intracrânienne, constipation, fièvre, exposition à une source de chaleur, test antidopage => voir <i>Vidal</i> . Arrêt du traitement : doit être progressif, comme pour tout morphinomimétique. En cas de remplacement par un autre morphinique, la substitution doit être progressive, en commençant par des doses faibles. Réglementation : ordonnances protégées pour 28 jours, mais délivrance fractionnée en 2 fois.
MPO =>	DT MPO =>	DT																								
< 135	25 µg/h	495-584	150 µg/h																							
135-224	50 µg/h	585-674	175 µg/h																							
225-314	75 µg/h	675-764	200 µg/h																							
315-404	100 µg/h	765-854	225 µg/h																							
405-494	125 µg/h																									
Hydromorphone LP	Sophidone® : comprimés à 4, 8, 16, 24 mg durée d'action = 12 h 8 mg d'hydromorphone = 60 mg de morphine LP	Dérivé semi-synthétique de la morphine, agoniste pur sélectif. Métabolisme différent de celui de la morphine, pouvant expliquer une meilleure tolérance et une meilleure efficacité en cas d'échec de la morphine.																								

XVI - 2 – Diarrhées chroniques

Produits

- 1) *Ralentisseurs du transit* : à utiliser en première intention. Dans les diarrhées sévères, sont en général plus efficaces en posologie fixe qu'« à la demande » en fonction des selles.
- 2) *Antisécrétoires* : utilisables en deuxième intention, lorsque les précédents sont insuffisants.
- 3) *Topiques* (pansements inertes et/ou micro-organismes) : ont le mérite de l'innocuité mais doivent être ingérés à distance des autres prises médicamenteuses.

Stratégies

- Les anti-diarrhéiques sont utilisés en complément des agents anti-infectieux ou seuls
- De préférence en prise continue pendant 10 à 15 jours.
- En cas d'échec : attendre 15 jours à 3 semaines avant de conclure à l'échec et de changer de traitement.
- Les utiliser plutôt en association, et commencer par 1 (ou plusieurs ralentisseurs du transit + 1 (ou plusieurs) pansements.

Ralentisseurs du transit

DCI	Nom commercial Conditionnement	Posologie	Précautions d'emploi
Lopéramide	Imodium® - Gélule 2 mg - Solution buvable : 1 mL = 27 gouttes ; 1 cuiller à café = 5 mL = 1 mg = 135 gouttes. nombreuses autres spécialités : gélules à 2 mg Arestal® Comprimé à 1 mg	- A la demande : 4 mg d'emblée, puis 2 mg après chaque selle liquide. - En posologie fixe : 2 à 4 mg avant chacun des 3 repas et au coucher (maximum 16 mg par jour).	Action majorée par la codéine, qui ralentit le transit => meilleure absorption du lopéramide. Contre-indications : poussée aiguë de rectocolite hémorragique ; colite pseudo-membraneuse ; 1 ^{er} trimestre grossesse. Effets indésirables : constipation si posologie trop élevée ; ballonnement abdominal.
Diphénoxylate + Atropine	Diarsed® Cp à 2,5 mg + 0,025 mg	- A la demande : 2 cp d'emblée, puis 1 cp après chaque selle liquide ou molle. - En posologie fixe : 1 à 2 cp par jour (maxi- mum 8 cp par jour)	Surveiller l'association avec des aminosides (dont l'absorption digestive est accrue). Contre-indications : poussée aiguë de rectocolite hémorragique ; colite pseudo-membraneuse ; 1 ^{er} trimestre grossesse. Pour l'atropine : augmentation du risque de glaucome par fermeture de l'angle, et de rétention urinaire (obstacle uréthro-prostatique). Effets indésirables : bouche sèche, somnolence, constipation. Surdosage : dépression respiratoire avec syndrome atropinique.
Teinture d'opium benzoïque	Elixir parégorique® 50 % Solution buvable 23, 625 g dans 45 mL	Jusqu'à 2 cuillères à soupe/jour	Surveillance chez l'insuffisant hépato-cellulaire. Contre-indication : poussée aiguë de rectocolite hémorragique. Effets indésirables : constipation si posologie trop élevée.

XVI - 3 – Prise en charge nutritionnelle

Dénutrition

- Etat pathologique provoqué par l'inadéquation persistante entre les besoins métaboliques de l'organisme et la bio-disponibilité en énergie et/ou micronutriments.
- Peut être liée à une réduction des apports nutritionnels quel qu'en soit le mécanisme et/ou à une augmentation des besoins.
- Se caractérise par une perte de masse maigre et souvent de masse grasse, chez l'enfant comme chez l'adulte.
- Induit des changements mesurables des fonctions physiologiques responsables d'une aggravation du pronostic des maladies.
- La mortalité des patients infectés par le VIH malnutris est 6 fois plus élevée que celle des patients ayant un bon état nutritionnel.

Circonstances de découverte

- Chez le PVVIH, la malnutrition est découverte à l'occasion d'une affection co-morbide dont les signes constituent le principal motif de consultation en milieu hospitalier.
- L'interrogatoire va permettre de rechercher une cause ou un facteur ayant favorisé la perte de poids ou la dénutrition :
 - jeûne motivé par des raisons religieuses ou culturelles
 - diète absolue recommandée par des tradipraticiens
 - pauvreté et prix élevés des denrées alimentaires.
- Rechercher :
 - un contexte de dépression (annonce mal faite...)
 - une stigmatisation
 - une violation de la confidentialité
 - une odynophagie, une dysphagie
 - l'exposition au traitement antirétroviral
 - une diarrhée, des vomissements, de signes de tuberculose
 - une prise de purgatifs traditionnels
 - la consommation chronique d'alcool et de tabac
 - une consommation de produits amaigrissants (traditionnels ou modernes)
 - un contexte socio-économique de pauvreté.
- Faire une enquête alimentaire à la recherche d'une consommation exclusive ou régulière de riz, d'un régime alimentaire peu diversifié, carencé en fruits et légumes.
- Apprécier le niveau d'activité physique (moyens de déplacement, activité sportive, l'activité professionnelle).
- Rechercher une symptomatologie évoquant une co-morbidité comme
 - la tuberculose responsable d'anorexie,
 - une candidose buccale empêchant toute alimentation.

Signes physiques

- Signes carenciels :
 - cutanés : peau sèche et fine, pétéchies, perlèches ;
 - phanériens : ongles striés-cassants, chute des cheveux, sourcils ternes ;
 - muqueux : stomatite, glossite (langue rouge dépapillée) ;
- Rétention hydrosodée : œdèmes des membres inférieurs ;

- Prise du pouls, de la tension artérielle ;
- Recherche d'une hépatomégalie
- Mesures anthropométriques : âge, poids, taille, plis cutanés bicipital et tricipital, tour de taille et de hanches, circonférence de la cuisse.
- Chez l'enfant : courbes poids/âge et taille/âge, périmètre brachial, rapport périmètre brachial/périmètre crânien.
- Signes associés évocateurs d'une affection co-morbide.
- Calcul de l'**index de masse corporelle** (IMC) ou indice de Quetelet (en kg/m²) par le rapport suivant : Poids (en kg)/ Taille² (en m²).

Etat nutritionnel de l'adulte selon l'index de masse corporelle (IMC)	
IMC < 16	Dénutrition
16 < IMC < 18.5	Maigre
18.5 < IMC < 24.9	Normal
25 < IMC < 29.9	Surcharge pondérale
IMC > 30	Obésité IMC
IMC > 35	Obésité morbide

- Peser de préférence le patient en sous-vêtement, vessie vide, par une méthode appropriée à son degré d'autonomie : pese-personne, chaise balance ou système de pesée couplée au lève-malade.
- Le calcul de la perte de poids (en %) sera apprécié par rapport à une valeur antérieure à l'hospitalisation actuelle, mentionnée dans un dossier médical précédent.

Chez l'enfant

- Périmètre brachial (enfant de 1 à 5 ans) :
 - Normal : ≥ 14 cm
 - Malnutrition modérée : entre 12,5 cm et 14 cm
 - Malnutrition grave : < 12,5 cm
- Rapport périmètre brachial sur périmètre crânien :
 - > 0,31 = normal ; < 0,31 = dénutrition
- Dans le tableau suivant : P/T = rapport Poids/Taille
P/A = rapport Poids/Âge (se référer au chemin de la santé)

Classification de l'état nutritionnel des enfants de 0 à 5 ans		
Malnutrition	P/A	P/T
Absente	Pas de poids faible pour l'âge	> 90 %.
Légère	Poids légèrement faible pour l'âge	80 à 89 %
Modérée	Poids faible pour l'âge	70 à 79 %
Sévère	Amaigrissement visible et sévère œdèmes des 2 pieds	< 70 %

- Chez l'enfant de 5 à 15 ans : seul le **rapport poids sur taille** est utilisé (avec les mêmes valeurs que dans le tableau ci-dessus).
- Chez l'adolescent (> 15 ans) : **index de masse corporelle** comme chez l'adulte (voir en haut de la page).

Examens biologiques

- **Dosage de l'albumine plasmatique :**
 - Valeur normale = 35 - 50 g/l
 - Dénutrition modérée : < 35 g/l
 - Dénutrition sévère : < 30 g/l
 - Dénutrition grave : < 25 g/l

Prise en charge nutritionnelle

- Elle est intimement liée à l'affection organique ou fonctionnelle ayant provoqué la dénutrition.
- Dans la majeure partie des cas, la sollicitation des nutritionnistes s'avère décevante en raison de ses implications financières.
- Elle associe :
 - Support nutritionnel ou aide alimentaire
 - Education nutritionnelle
 - Activités génératrices de revenus ou soutien social et économique à travers des associations.

Apport nutritionnel conseillé (ANC)

Valeurs repères pour des groupes de sujets et non pour les individus.

1) Besoins énergétiques :

- Sont fonction du genre et du niveau d'activité physique :

Apports énergétiques quotidiens conseillés chez l'adulte de 40 à 60 ans VIH(-) (en kcal/jour)

Activité :	Hommes	Femmes
- réduite	2 200	1 800
- habituelle	2 500	2 000
- très importante	3 400	2 300

- **NB :** les patients VIH(+) ont des besoins énergétiques plus élevés afin de maintenir le poids corporel et l'activité physique :
 - d'abord + 10 - 15 %, puis + 20 - 30 % au stade maladie (3-4 OMS).

• Besoins caloriques de l'enfant

- pendant les 3 premiers mois : 120 kcal/kg/jour ;
- à la fin de la première année : 100 kcal/kg/jour ;
- puis à l'âge de 5 ans : de 1 500 à 1 800 kcal/jour.
- **Chez les enfants VIH+** symptomatiques, les besoins sont augmentés d'au moins 50 %.

2) Besoins en protéines :

- De l'ordre de **1 g/kg de poids** et par jour chez le sujet VIH(-).
- Les patients VIH(+) ont besoin de **50 à 100 %** de protéines supplémentaires.

Evaluation et suivi de l'état nutritionnel

- Données anthropométriques : poids, taille, IMC (ou courbe poids/taille chez l'enfant).
- Signes généraux : surtout amaigrissement ou maigreur, œdèmes.
- Paracliniques : anémie (NFS), recherche de parasites dans les selles.

Conseils nutritionnels d'ordre général

- Manger à tous les repas si possible.
- Fractionner les repas si alimentation suffisante (au moins 5 repas par jour).
- Varier l'alimentation en mangeant à chaque repas :
 - des aliments énergétiques : céréales, sucre, huile et autres matières grasses (voir les besoins page précédente) ;
 - des aliments riches en protéines : viande, poisson, œuf, protéines végétales (céréales, manioc, pomme de terre) ; voir les besoins page précédente ;
 - des légumes et des fruits.
- Eviter l'alcool, le tabac, les excitants (café, thé, cola, piment, poivre).
- Faire une activité physique, pour renforcer les muscles et stimuler l'appétit.
- Consommation d'eau ou de liquide :
 - être sûr que l'eau est propre,
 - si possible la faire bouillir 5 à 10 minutes
 - garder l'eau dans un récipient propre
 - toujours se laver les mains
- Veiller à l'hygiène des aliments avant consommation

Conseils nutritionnels en cas de signes de maladie

En cas d'anorexie :

- Manger ses aliments favoris pour stimuler l'appétit
- Manger par petites quantités mais fréquemment
- Sélectionner les aliments riches en énergie
- Eviter les aliments à odeur forte

En cas de diarrhée :

- Boire abondamment pour éviter la déshydratation
- Consommer des aliments riches en fibres pour retenir l'eau (soupe de riz, banane, petits pois et lentilles)
- Boire si possible des infusions (thé léger)
- Eviter les aliments gras, les boissons gazeuses
- Traiter une cause médicale de diarrhée

En cas de nausées et vomissements :

- Boire de la soupe ou des tisanes
- Eviter les aliments salés, épicés, café et thé, alcool, les graisses
- Boire si possible du jus de gingembre

En cas de muguet et/ou de douleur à la gorge :

- Préférer les aliments semi-liquides ou liquides (bouillie, purée, soupe)
- Manger des aliments frais
- Eviter les aliments épicés, salés ou irritant la bouche
- Eviter les aliments sucrés et acides (citron, jus de fruits)
- Eviter l'alcool

En cas d'anémie :

- Manger des aliments riches en fer (foie, poisson, viande, œuf, petits pois, légumes verts)
- Prendre des suppléments en fer (fer folate)
- Si possible, consommer des aliments riches en vitamine C (orange, citron, mandarine)

Conduite pratique chez l'enfant

- Traitement simple, efficace et économique.
- Education nutritionnelle de la mère et/ou de l'enfant : alimentation riche en calories (80 à 150 kcal/kg/jour) et en protides (en moyenne 4 g/kg/jour).
- Correction des autres carences nutritionnelles :
 - supplémentation en vitamine A : une dose unique :
 - de 6 à 11 mois : 100 000 UI
 - plus de 12 mois : 200 000 UI
 - correction d'unr carence en fer : 3 à 5 mg/kg ; et en acide folique : 5 mg x 1 fois par semaine (en cas de diarrhée, attendre la fin de la diarrhée)
 - administration de complexes polyvitaminiques.
- Déparasitage.
- Renforcer le suivi anthropométrique pendant trois mois.
- Malnutrition sévère : adresser dans un service spécialisé.

XVII

Vaccinations du sujet VIH+

XVII - 1 Vaccinations de l'adulte VIH+

Vaccin	Indications	Contre-indications	Efficacité
Tétanos	Pas d'indication spécifique. Le risque de tétanos concerne surtout les personnes n'ayant jamais été vaccinées.	Une activation transitoire de la réplication du VIH a été montrée. Mais l'infection à VIH n'est pas une contre-indication.	Pourrait être atténuée. Rappel vaccinal théoriquement tous les 10 ans.
Poliomyélite	Pas d'indication spécifique.	Ne pas utiliser le vaccin vivant oral.	Absence de données.
Grippe	Pas d'indication spécifique, l'incidence et la morbidité de la grippe ne paraissant pas plus élevées lors de l'infection à VIH. Il paraît cependant prudent de vacciner la plupart des patients ayant plus de 200 CD4/mm ³ , en associant un traitement antirétroviral efficace pendant au moins 1 à 2 mois.	Une activation de la réplication du VIH (d'environ 1 log), transitoire (retour à la valeur initiale en 4 semaines), avec une baisse significative des CD4 (p = 0,03) a été montrée chez moins de 50 % des patients. Ce vaccin n'est donc pas indiqué si les CD4 sont < 200/mm ³ .	Absence de données. Une réponse protectrice paraît moins probable lors du déficit immunitaire. Vaccination annuelle. La vaccination de l'entourage pourrait être plus efficace.
Pneumocoque	1) Avant une splénectomie (en particulier pour thrombopénie profonde non améliorée par le traitement médical). Toujours associer ensuite une prophylaxie par pénicilline orale. 2) Pour la Société américaine de pathologie thoracique : dès le diagnostic d'infection à VIH, du fait de l'incidence plus élevée des infections à pneumocoque lors de l'infection à VIH.	Une activation transitoire de la réplication du VIH a été montrée. Mais l'infection à VIH n'est pas une contre-indication et la réplication du VIH est beaucoup plus stimulée par une infection aiguë. Associer un traitement antirétroviral efficace pendant au moins 1 à 2 mois.	Réponse défectueuse lors de l'infection à VIH, même sans symptômes. Hormis la splénectomie, intérêt non démontré pour réduire l'incidence des infections pneumococques. Vaccination une seule fois, ou au plus tous les 5 à 10 ans.
<i>Haemophilus</i>	Pas d'indication spécifique (incidence modérément augmentée lors de l'infection à VIH).	L'infection à VIH n'est pas une contre-indication.	Une réponse est obtenue.
Hépatite B	Indiqué en l'absence de marqueur sérique témoignant d'un contact antérieur avec le VHB (anti-HBc négatif) et si persiste un risque de transmission.	Une activation transitoire de la réplication du VIH a été montrée, mais l'infection à VIH n'est pas une contre-indication.	L'immunogénicité du vaccin, bien qu'atténuée, est satisfaisante dans la majorité des cas.
Hépatite A	Mêmes indications qu'en l'absence d'infection à VIH : voyage en zone d'endémie, gays/bisexuels, infection chronique par le VHC.	L'infection à VIH n'est pas une contre-indication.	L'immunogénicité du vaccin semble satisfaisante.
BCG	Contre-indiqué, du fait d'un risque de bécégite avec ce vaccin vivant.	Chez l'enfant né de mère VIH+ : vaccin contre-indiqué à la naissance et ultérieurement en cas d'infection par le VIH (sinon : réalisable au 15 ^e mois).	Absence de données.
Typhoïde	Pas d'indication spécifique.	Pas de contre-indication si VIH+.	Absence de données.
Fièvre jaune	Indiqué en cas de séjour en pays d'endémie : admis par l'OMS, malgré un risque (minime et non documenté) avec un vaccin vivant. Si CD4 > 200/mm ³ .	Si les CD4 < 200/mm ³ et le risque de fièvre jaune faible : un certificat de contre-indication peut être fait.	L'immunogénicité du vaccin semble satisfaisante.
Méningocoque	Voyage intertropical en période épidémique.		Absence de données.
Rougeole	Voyage en zone d'endémie, si CD4 > 200/mm ³ .		Absence de données.

- **Maintien du programme élargi de vaccination (PEV).**
- **Les vaccins inactivés ne posent aucun problème :**
 - Les vaccins suivants peuvent être administrés chez les enfants immunocompétents :
 - hépatites A et B
 - diphtérie, tétanos, coqueluche (Dtcoq)
 - anti-*Haemophilus influenzae B*
 - polio injectable
 - Le problème de leur efficacité (réponse vaccinale) se pose en cas de déficit immunitaire prononcé.
- **Les vaccins vivants atténués :**
 - peuvent s'avérer dangereux chez les patients ayant un statut immunitaire compromis ;
 - sont donc contre-indiqués en cas de connaissance d'une infection par le VIH ;
 - Il s'agit de :
 - BCG.
 - Polio oral.
 - ROR (si déficit immunitaire sévère).

XVIII

Infection VIH/SIDA de l'enfant

XVIII - 1 Diagnostic

Introduction

- Environ 80 % des femmes infectées par le VIH vivent en Afrique sub-saharienne. Avec une transmission mère-enfant variant de 25 à 39 % l'infection à VIH de l'enfant représente un réel problème de santé publique. En 2007, on estimait à 420 000 le nombre de nouvelles infections par le VIH chez l'enfant.
- Le diagnostic et le traitement antirétroviral précoce contribuent à une réduction du risque de décès et de progression de la maladie. Le pronostic est amélioré par comparaison à un début des antirétroviraux basé sur les critères cliniques et immunologiques.
- Chez les enfants nés de mère VIH+ ayant reçu de la névirapine monodose pour la prophylaxie de la transmission, l'efficacité du traitement de première ligne à base de névirapine est compromise, en raison de l'acquisition d'une résistance virale.

Diagnostic clinique

1) Evolution précocement sévère :

- Contamination in utéro majoritaire
- Délai d'apparition du sida : 3 à 15 mois
- Infections opportunistes et/ou bactériennes
- Encéphalopathie : 70 à 80 %
- Survie moyenne : moins de 10 % à 5 n.

2) Evolution lentement progressive :

- Contamination per partum majoritaire
- Délai d'apparition du sida : 2 ans à plus de 10 ans
- Infections bactériennes fréquentes
- Pneumopathie interstitielle lymphoïde, parotidite
- Troubles du comportement, retard cognitif possible (10 à 20 %)
- Survie moyenne : 95 % à 5 n, imprécise à plus long terme.

Le statut VIH ou le risque d'exposition de l'enfant sera apprécié ou recherché par l'interrogatoire de la mère sur :

- un dépistage de l'infection à VIH durant la grossesse, le travail ou en post partum ;
- une éventuelle prophylaxie de la transmission mère-enfant (PTME) ;
- l'analyse du carnet de santé de la mère ou de l'enfant.

Diagnostic biologique chez l'enfant

- Il concerne les enfants exposés (nés de mère VIH+ ou allaités par une mère-femme VIH+), avec ou sans présence d'anticorps anti-VIH.
- Dépistage précoce (dès la 4^e-6^e semaine de vie) par des tests virologiques (voir page suivante).
- Lorsque ces tests ne sont pas disponibles, le diagnostic est évoqué sur des arguments cliniques en accord avec les algorithmes nationaux.
- Tests immunologiques (détection des anticorps anti-VIH) :
 - chez l'enfant d'âge < 15 mois, une **sérologie positive** ne peut pas être interprétée du fait de la persistance des anticorps maternels ;
 - en revanche, une **sérologie négative** à partir de 10 mois (en l'absence d'allaitement maternel) et persistante signifie que l'enfant n'est pas contaminé.

Tests de diagnostic virologique précoce de l'infection à VIH chez l'enfant

Tests	Plasma / sérum	DBS, papier buvard (sang total)
ADN VIH (6 semaines d'âge)	+	+
ARN VIH (6 semaines d'âge)	+	à évaluer
Antigène P24 (technique ultrasensible)	+	à évaluer

XVIII - 2 Thérapeutique

Critères d'initiation du traitement antirétroviral :

Age	% CD4	CD4 valeur absolue
< 12 mois (a)	tous	tous
≥ 12 mois < 36 mois (b)	< 20 %	< 750/mm ³
≥ 36 mois < 59 mois (b)	< 20 %	< 350/mm ³
> 5 n (b)	< 15 %	< 200/mm ³
Tout âge si symptomatique (c)	tous	tous

(a) Chez l'enfant âgé de moins de 12 mois chez qui l'infection est prouvée ou chez qui existe une suspicion fondée sur la clinique : débiter le traitement antirétroviral quel que soit le pourcentage ou la valeur absolue des CD4.

(b) Chez l'enfant asymptomatique : débiter le traitement antirétroviral selon les conditions d'âge et de CD4 indiquées dans le tableau ci-dessus.

(c) Chez tout enfant symptomatique (stade 3-4 OMS) : débiter le traitement antirétroviral quel que soit le pourcentage ou la valeur absolue des CD4.

Traitement de Première ligne

- **Enfant âgé de moins de 12 mois :**
 - **jamais exposé** aux inhibiteurs de transcriptase inverse non nucléosidiques (monodose de névirapine chez la mère ou chez l'enfant, ou enfant né d'une mère recevant pour elle-même une trithérapie antirétrovirale comportant de la névirapine ou de l'efavirenz) :
 - zidovudine ou stavudine ou abacavir
 - + lamivudine ou emtricitabine
 - + névirapine
 - **déjà exposé** aux inhibiteurs de transcriptase inverse non nucléosidiques (monodose de névirapine chez la mère ou chez l'enfant, ou enfant né d'une mère recevant pour elle-même une trithérapie antirétrovirale comportant de la névirapine ou de l'efavirenz) :
 - zidovudine ou stavudine ou abacavir
 - + lamivudine ou emtricitabine
 - + lopinavir/ritonavir
- **Enfant d'âge ≥ 12 mois et < 3 ans (36 mois) :**
 - zidovudine ou stavudine ou abacavir
 - + lamivudine ou emtricitabine
 - + névirapine
- **Enfant d'âge ≥ 36 mois :**
 - zidovudine ou stavudine ou abacavir
 - + lamivudine ou emtricitabine
 - + névirapine ou efavirenz

Commentaires :

- La combinaison de nucléosides de choix est l'association **zidovudine + lamivudine**.
- En cas d'**anémie** de grade 3 ou de **neutropénie** de grade 3, on remplacera la zidovudine par la **stavudine** pendant une durée maximale de 6 mois. En pratique, lorsqu'il n'est pas possible de contrôler l'héogramme de façon rapprochée, la stavudine est d'emblée prescrite si l'enfant présente un tableau clinique évocateur d'anémie sévère.
- En cas de **co-infection VIH/VHB** ou **VIH/VHC** : éviter la **névirapine** en raison d'une hépatotoxicité majorée (cf. chapitre co-infections).
- En cas de **tuberculose** (pulmonaire ou extra-pulmonaire) : proposer une association de **3 analogues nucléosidiques**. Chez l'enfant entre 4 mois et 3 ans on privilégiera l'association **zidovudine + lamivudine + abacavir** (cf. chapitre tuberculose).
- Chez l'enfant de **plus de trois ans**, l'option préférentielle est la combinaison **zidovudine + lamivudine + efavirenz**.
- La combinaison de 3 analogues nucléosidiques :
 - zidovudine + abacavir
 - + lamivudine ou emtricitabine (plus de 3 mois)
 est une alternative de choix chez les enfants jamais traités, ayant une immunité relativement conservée et répondant aux situations suivantes : tuberculose, VIH-1, VIH-2, VIH-1+2.

Traitement de Seconde ligne

Si le traitement de 1 ^{re} ligne était :	Prescrire en 2 ^e ligne :
AZT ou D4T + 3TC + NVP ou EFV	abacavir + didanosine + lopinavir/rtv (*) ou atazanavir/rtv
abacavir + 3TC	zidovudine + didanosine
AZT ou D4T + 3TC + lopinavir/rtv	abacavir + didanosine + névirapine (âge < 36 mois) ou efavirenz (âge ≥ 36 mois)
(*) Option de choix car combinaison fixe disponible et excellent profil de résistance.	

Autres situations

- En cas de multiéchecs, utiliser des **tests génotypiques** de résistance avant la mise en route d'un nouveau traitement adapté.
- **Infection à VIH-2 ou VIH-Dual** : Première ligne :
 - AZT + [3TC ou FTC] + LPV/RTV
 - Si déficit immunitaire peu sévère (CD4 > 250/mm³) : AZT + [3TC ou FTC] + ABC possible chez l'enfant > 4 mois.

Observance

- **Déterminants de l'observance chez l'enfant :**
 - l'enfant et ses parents
 - médicaments antirétroviraux et schémas thérapeutiques
 - disponibilité et écoute du personnel de soins
 - insertion scolaire
 - influence des croyances religieuses et des tradipraticiens
 - non disponibilité et manque d'écoute et d'attention des soignants.
- **Obstacles à l'observance :**
 - absence d'accompagnement et/ou d'implication parental
 - absence de formes combinées,
 - statut sérologique ignoré par l'enfant ou par l'un des parents
 - multiplicité des prises, caractéristiques organoleptiques (goût, forme, l'odeur)
 - la crise d'adolescence,
 - l'accessibilité financière et géographique (transport, ordonnances hors antirétroviraux).
- **Méthodes pour optimiser l'observance des enfants :**
 - renforcer le conseil et le soutien à l'observance (éducation thérapeutique, consultations d'observance, écoute attentive des parents, recherche de solutions aux difficultés exprimées par les parents)
 - favoriser les rencontres d'échanges et d'éducation (groupes de parole)
 - améliorer les caractéristiques organoleptiques des molécules
 - assurer le continuum de soins
 - proposer la consultation psychologique.

