

2 | TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX ANTI-VIH

- 2.1 Conseil, traitement, encadrement**
- 2.2 Thérapie antirétrovirale**
- 2.3 Effets secondaires possibles
de la thérapie antirétrovirale**
- 2.4 PEP-VIH: empêcher la contamination
après une situation à risque**
- 2.5 Médicaments par classe de substances**

2.1 | Conseil, traitement, encadrement

A ce jour, l'infection par le VIH demeure incurable. Cependant, les traitements visant à combattre la maladie s'optimisent sans cesse. Ainsi la compare-t-on parfois aujourd'hui à d'autres affections chroniques, comme par exemple le diabète (*diabetes mellitus*) ou l'hypertension (hypertension artérielle). Pour ces maladies, la prise de médicaments selon les instructions fournies et sous contrôle régulier de leur action ainsi que des éventuels effets secondaires permet d'éviter l'apparition de complications. L'effet à long terme d'une thérapie généralement plutôt simple de ces affections connues et répandues est prouvé. Le traitement de l'infection par le VIH est quant à lui compliqué, et l'expérience des thérapies combinées anti-VIH est encore limitée à un petit nombre d'années. Les personnes séropositives et atteintes du sida sont souvent inquiètes à cet égard. Elles craignent rechutes et effets secondaires. **Il est essentiel d'en tenir compte dans l'accompagnement des personnes vivant avec le VIH ou le sida.**

La qualité de vie des personnes vivant avec le VIH ou le sida est aujourd'hui sensiblement meilleure que voici encore quelques années; preuve en est par exemple la diminution du nombre et de la durée des hospitalisations. Les thérapies combinées anti-VIH inhibent la prolifération virale et accordent un répit aux défenses immunitaires. L'état général du patient s'améliore, et il n'est plus du tout vulnérable aux agents pathogènes opportunistes et à certaines formes de cancer. La majorité des patients accorde une importance beaucoup plus grande aux effets souhaités qu'aux restrictions et aux effets secondaires liés à la prise des substances thérapeutiques. En plus des progrès réalisés dans le traitement de l'infection à VIH, il faut signaler l'adaptation réussie de la prophylaxie ainsi que du traitement des infections opportunistes aux besoins des personnes vivant avec le VIH ou le sida. La plupart des thérapies peuvent s'effectuer de manière ambulatoire, c'est-à-dire sans hospitalisation. La prévention et le traitement des maladies opportunistes a toutefois perdu de son importance en raison des succès remportés par les thérapies rétrovirales.

Un grand nombre de personnes vivant avec le VIH ou le sida s'efforcent d'améliorer leur état général au travers de mesures telles qu'une alimentation équilibrée, par le recours à la médecine complémentaire, un accompagnement psychothérapeutique, etc. Bien que l'évolution de l'infection par le VIH n'en soit pas modifiée de manière quantifiable, ce type d'efforts s'avère judicieux lorsqu'il contribue à améliorer la qualité de vie.

On sous-estime bien souvent l'importance que revêt **l'entourage des personnes vivant avec le VIH ou le sida** dans leur qualité de vie. Les amis, collaboratrices et collaborateurs de l'antenne de l'Aide Suisse contre le Sida, membres d'organisations d'entraide, médecins, psychologues, physiothérapeutes, personnel soignant, soutiens spirituels, etc., peuvent de concert reconforter les personnes vivant avec le VIH ou le sida, les aider au quotidien à se sentir bien, et surtout, accepter et respecter.

2.2 | Thérapie antirétrovirale

Depuis que l'on sait que le VIH est responsable du sida, les chercheurs se sont fixé pour but de découvrir des substances actives spécifiques anti-VIH. Ces substances doivent diminuer la multiplication du VIH dans le corps sans pour autant entraver le métabolisme. Résultant des recherches, une série de médicaments anti-VIH sont aujourd'hui à notre disposition. Ils font partie de la classe des inhibiteurs de la fusion, des **inhibiteurs de la transcriptase inverse** ou des **inhibiteurs de la protéase**. Une série d'autres substances qui bloquent la multiplication du VIH en différents points font l'objet de tests cliniques (cf. chapitre 3.2).

Avantages des médicaments anti-VIH

Des études démontrent que l'effet optimal est atteint quand le patient combine la prise d'au moins trois médicaments possédant différents mécanismes d'action. Des études cliniques se proposent aujourd'hui de déterminer quelle association obtient la plus grande efficacité et dans quelles conditions. De manière générale, on peut attendre d'un traitement médicamenteux contre l'infection à VIH les résultats suivants:

- diminution de la quantité de virus dans le sang (diminution de la charge virale) jusqu'au seuil de détection des tests les plus sensibles;
- amélioration de la situation immunitaire (augmentation de la valeur des CD4);
- prolongation de la vie sans maladie révélatrice du sida;
- risque réduit de démence due au VIH;
- plus grande espérance de vie.

Recommandations et thérapies standards

Au cours des dernières années, le traitement de l'infection à VIH s'est sans cesse amélioré. Voici quelques années encore, le premier traitement consistait en règle générale à prendre uniquement de l'AZT, puis suivait un changement pour la ddi ou la ddC. A partir du mois de septembre 1995, lorsque furent publiées de vastes études internationales, l'association d'AZT et de ddi ou d'AZT et de ddC, et bientôt d'AZT et de 3TC, devint la règle. Les découvertes relatives à la vitesse de prolifération virale et à la faculté du patrimoine viral de subir des mutations expliquent – après coup – pourquoi une bithérapie n'était pratiquement jamais parvenue à inhiber, même à long terme, la prolifération du virus.

L'arrivée des inhibiteurs de la protéase (en 1996) et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (en 1998) a apporté une amélioration décisive des options thérapeutiques.

Depuis, le traitement standard est constitué par deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse associés à un inhibiteur de la protéase ou à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Depuis 2000, certains patients font souvent l'objet d'un traitement à base de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et «deux» inhibiteurs de la protéase – en général une petite dose de ritonavir et un autre inhibiteur de la protéase. On exploite ainsi les interactions entre les deux inhibiteurs de la protéase de façon ciblée pour améliorer le taux d'agents actifs d'une substance, et on obtient un taux sérologique plus efficace en ayant réduit la dose et prolongé l'intervalle entre les administrations de la substance. Ce procédé est aussi appelé «boosting au ritonavir».

En cas d'efficacité insuffisante du traitement standard sur un(e) patient(e), on administre de façon concomitante des substances actives (une ou plusieurs) provenant des trois classes de substances ainsi que, le cas échéant, un inhibiteur de la fusion. On utilise alors le terme de **salvage therapy** (thérapie de secours).

Par **ART**, on entend une «Anti-Retroviral Therapy», à savoir un traitement contre le VIH, qui fait partie des rétrovirus. Par **HAART** («Highly Active Anti-Retroviral Therapy»), certains entendent toute trithérapie possible, d'autres un traitement associé de trois substances contre le VIH avec deux mécanismes d'actions différents comprenant un inhibiteur de la protéase, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou un inhibiteur de la fusion. Quand plus de cinq substances sont combinées, comme c'est le cas dans la thérapie «salvage», certains l'appellent **Mega-HAART**.

But du traitement

Le but du traitement combiné anti-VIH est la suppression, aussi complète et durable que possible, de la réplication du VIH dans tous les liquides et les tissus de l'organisme. La charge virale permet de savoir à quelle distance du but le patient se situe.

Considérations

Un traitement combiné anti-VIH se base sur les considérations suivantes:

- La prolifération persistante du VIH commence par aggraver le déficit immunitaire et finit par causer le sida. De manière générale, l'infection par le VIH représente un danger.
- La charge virale fournit une indication sur l'ampleur de la prolifération du VIH et, ainsi, sur la rapidité d'évolution de l'infection.
- La valeur des CD4 reflète l'importance du déficit immunitaire.
- Un traitement combiné anti-VIH efficace inhibe la multiplication du VIH et freine ainsi la destruction du système immunitaire. Celui-ci peut se remettre en grande partie et éviter l'apparition du sida ou, du moins, la retarder.
- Un traitement combiné aussi efficace que possible contre le VIH entrave la constitution de souches résistantes du virus.
- Même une thérapie optimale ne peut éradiquer le virus de l'organisme, mais seulement le tenir en échec.

Conséquences

- Il est essentiel de déterminer régulièrement la charge virale et la valeur des CD4 du patient, afin d'évaluer l'efficacité de l'association anti-VIH administrée.
- La meilleure façon d'inhiber la prolifération du VIH complètement et de manière durable est de commencer par un traitement combiné anti-VIH comprenant plusieurs des médicaments existants.
- Tous les médicaments doivent être pris aux intervalles indiqués et selon les posologies prescrites.
- Les personnes séropositives sont contagieuses même quand leur charge virale se situe en dessous du seuil de détection, c'est pourquoi les mesures de prévention demeurent applicables.

Des questions sans réponse

Un grand nombre de questions demeurent sans réponse précise. Ce sont en premier lieu celles portant sur l'utilisation optimale des médicaments existants: quand commencer un traitement? Quelle association de médicaments administrer au début du traitement? Vers quel traitement combiné se tourner en cas d'échec de la première association? Peut-on simplifier, voire interrompre une thérapie combinée qui s'est révélée efficace pendant des années?

■ Le bon moment pour démarrer un traitement

Le moment idéal pour commencer un traitement anti-VIH n'est pas défini. De manière générale, une personne infectée par le VIH devrait systématiquement faire l'objet d'un traitement. Les options thérapeutiques existant à l'heure actuelle ne permettent pas d'éradiquer le virus, c'est pourquoi **l'observance thérapeutique** (observance, voir le paragraphe qui lui est consacré dans ce chapitre) est une condition nécessaire à la réussite du traitement. De plus, il faut compter avec des effets secondaires non négligeables à moyen et à long terme. Pour ces raisons, il semble justifié de différer un traitement et d'observer l'évolution de l'infection chez les personnes dont les contrôles de laboratoire sont favorables.

Dans sa publication «Recommandations pour le traitement antirétroviral du VIH 2001» (Bulletin de l'Office fédéral de la santé publique n° 51/00 du 28.12.2000), la Sous-commission clinique de la Commission fédérale pour les problèmes liés au sida préconise de recourir à un traitement combiné anti-VIH quand la valeur des CD4 est inférieure à 350 cellules par microlitre de sang ou quand elle se situe entre 350 et 500 et que la charge virale excède 50 000, ou bien lorsque se manifestent des maladies susceptibles d'être affectées au stade CDC B ou C (cf. chapitre 1.3).

Bon nombre d'experts se montrent aujourd'hui encore plus réservés et préconisent de n'entamer un traitement que s'il est prévisible que le niveau de CD4 soit prochainement inférieur à 200 cellules par microlitre de sang.

Etant donné qu'une bonne «observance thérapeutique» est une condition sine qua non de la réussite du traitement antiviral, il est préférable de ne s'y atteler que lorsque le patient se sent vraiment prêt.

■ Durée du traitement

A la question de savoir si un traitement combiné anti-VIH suivi pendant un laps de temps prolongé peut un jour s'interrompre, il faut aujourd'hui répondre par la négative. Quiconque commence un traitement doit être conscient qu'il devra s'y tenir pendant plusieurs décennies, vu les moyens existants actuellement.

Chez certaines personnes en traitement combiné anti-VIH et dont la charge virale se situait en dessous du seuil de détection de 40 copies du patrimoine viral par millilitre de sang, on a constaté une multiplication du VIH extrêmement réduite. On a trouvé également des cellules CD4 au repos ^① dans le génome desquelles le VIH était intégré. Il s'agit de cellules à grande longévité dont le temps de demi-vie atteint plusieurs années. Le patrimoine génétique du VIH introduit dans le génome de ces cellules CD4 était capable de se multiplier et ne présentait aucune modification par rapport au génome viral décelé dans le sang avant le traitement. La longévité

① Une cellule est dite au repos lorsqu'elle contient le provirus (c'est-à-dire le «plan de construction»), mais qu'elle ne produit pas (encore) de nouveaux virus.

des cellules CD4 au repos implique que même un traitement combiné efficace dans la durée et appliqué pendant plusieurs décennies ne serait pas en mesure d'éliminer complètement les VIH. Il n'est toutefois pas exclu qu'à l'avenir, des vaccins pourront rendre le système immunitaire capable de maîtriser un petit nombre de ces cellules ou virus libérés, même si le traitement est interrompu après des années. On peut aussi envisager d'activer les cellules CD4 par des «cytokines» (cf. chapitre 3.3), dans l'espoir de raccourcir fortement leur temps de demi-vie. Mais ici aussi, de nombreuses questions se posent encore.

Ces dernières années, le traitement s'est simplifié pour de nombreux patients.

De **nouveaux développements** (par exemple emtricitabine, ténofovir, atazanavir, tipranavir, darunavir), de nouvelles formulations (par exemple fosamprénavir, Videx EC[®], Kivexa[®], Truvada[®], Atripla[®]) et **l'exploitation des interactions entre les substances administrées** (Kaletra[®] et autres inhibiteurs de la protéase au ritonavir) permettent de prendre un plus petit nombre de comprimés à une fréquence moins élevée. Il est permis d'espérer que cette évolution se poursuivra. Actuellement cependant, il semble impossible de simplifier le traitement en passant simplement de trois à deux médicaments.

■ Pauses thérapeutiques

Dans le cadre d'un traitement combiné anti-VIH, il faut absolument se conformer aux prescriptions sur l'administration pour ne pas risquer un accroissement de la charge virale, d'une chute de la valeur des CD4 et de l'émergence et du développement de variantes résistantes du VIH.

Des études ont porté sur ce qui pouvait se passer si, pendant une durée déterminée, l'on interrompait totalement un traitement combiné systématique et efficace. Les chercheurs se sont demandé si l'on peut envisager, dans certaines conditions, des pauses thérapeutiques («drug holidays») sans pour autant que le système immunitaire continue à en souffrir? Est-ce que dans certaines conditions, des pauses thérapeutiques peuvent améliorer la réponse immunitaire contre le VIH, de sorte que les médicaments puissent être durablement réduits? Y a-t-il une influence positive sur les effets secondaires à moyen et à long terme, par exemple sur la lipodystrophie?

Les espoirs ne sont malheureusement pas devenus réalité. Les pauses dites structurées, c'est-à-dire bien contrôlées et définies (Structured Therapy Interruptions, STI), ne se sont révélées efficaces ni en présence d'un traitement optimal réussi ni avant une thérapie de sauvetage au terme de plusieurs échecs thérapeutiques.

Une des nombreuses difficultés réside dans le fait que les substances utilisées pour lutter contre le VIH présentent des durées de demi-vie différentes et qu'elles sont donc éliminées à des vitesses différentes. Il en résulte que certaines substances présentent encore dans l'organisme des concentrations qui inhibent la prolifération virale, alors que d'autres se présentent à des concentrations inefficaces. Le traitement avec une ou deux substances – présentes à des concentrations suffisantes – favorise toutefois l'apparition et la diffusion de variantes résistantes du VIH.

Les patients présentant une bonne réponse thérapeutique ont vu la concentration virale de nouveau augmenter dans le sang à chaque pause – la

plupart du temps une à deux semaines après l'interruption. Le système immunitaire n'a donc pu se renforcer. Des études prévoyant l'administration d'un vaccin parallèlement à la meilleure thérapie possible – au lieu des interruptions thérapeutiques – sont prévues.

Il en va tout autrement des patients du **deuxième groupe**, qui présentent des variantes du VIH résistantes aux substances utilisées. Les pauses dans le traitement laissent espérer que le type de VIH sensible aux agents (et plus apte à se multiplier) s'imposerait de nouveau par rapport à la variante devenue résistante. Cet espoir ne s'est malheureusement pas souvent réalisé, ou alors le succès était de courte durée. De plus, il n'était pas rare que l'interruption du traitement entraîne une chute sensible du niveau des CD4.

Une étude internationale de grande ampleur (étude SMART) vise à établir si les interruptions thérapeutiques «motivées par la valeur CD4» donnent d'aussi bons résultats que la thérapie continue. Il pourrait en résulter une réduction des coûts et une diminution des effets secondaires. **Il est déconseillé de procéder à des pauses non contrôlées en dehors de ces études.**

Composition d'un traitement combiné

La composition médicamenteuse idéale pour commencer une thérapie combinée n'est pas connue. Le grand nombre des médicaments autorise une multitude de combinaisons.

Un traitement combiné se compose aujourd'hui, en règle générale, de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et de soit un inhibiteur de la protéase soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. En plus de l'inhibiteur de la protéase, on a presque toujours recours à de petites doses de ritonavir en guise de «booster». Les interactions entre les deux inhibiteurs de la protéase sont ainsi exploitées, de sorte que la concentration de l'inhibiteur en plus du ritonavir reste assez élevée plus longtemps.

De nombreuses combinaisons sont envisageables. Pour diverses raisons toutefois, les combinaisons comprenant de la ddC ne sont pas recommandées, tout comme l'emploi d'un inhibiteur de la protéase non renforcé au ritonavir (boosting) avec de l'éfavirenz ou de la névirapine, ainsi que les combinaisons suivantes: AZT et d4T, 3TC et FTC, d4T + ddl et EFV avec NVP. Selon le cas, les combinaisons avec du d4T, ainsi que les combinaisons ABC et TDF, de même que TDF et ddl, parmi d'autres, peuvent poser des problèmes.

Dès le premier traitement, qui a les plus grandes chances d'être efficace, il convient de prévoir aussi systématiquement des **variantes de traitement** qui prennent en compte les résistances croisées connues (cf. chapitre «Comment le virus devient résistant»): en cas d'échec thérapeutique (par exemple un abaissement insuffisant de la charge virale), il faut procéder à une modification sensée du traitement.

En outre, lors du choix des substances, il y a lieu de prendre en considération:

- leurs effets secondaires;
- la nécessité d'observance, c'est-à-dire le nombre de doses à prendre par jour, la prise avec ou sans alimentation, ou le nombre de comprimés;

- ainsi que les interactions prévisibles avec les médicaments que le patient doit prendre pour d'autres raisons.

La hiérarchie des substances ou classes de substances récemment développées n'est pas encore suffisamment clarifiée. Il est en conséquence souhaitable que dans le cadre d'études, le plus grand nombre de patients possible reçoivent des traitements combinés standardisés, afin que l'on puisse répondre bientôt aux nombreuses questions qui se posent.

Modification de la thérapie

La plupart du temps, le patient voit sa thérapie modifiée pour simplifier le schéma thérapeutique (passage de deux prises à une prise quotidienne du médicament par exemple), parce qu'il ne tolère pas l'un des médicaments ou qu'un traitement ne s'avère pas assez efficace (échec thérapeutique). On parle d'**échec thérapeutique** lorsqu'un traitement appliqué pour la première fois ne parvient pas à bloquer la prolifération du virus. Cela signifie en clair que malgré la thérapie, la charge virale n'est pas descendue en dessous du seuil de détection en l'espace de 6 mois ou qu'elle a augmenté pour dépasser cette limite.

L'échec thérapeutique est bien souvent dû à un manque d'observance (voir paragraphe suivant) de la part du patient. A l'origine d'un échec thérapeutique et d'une modification de la thérapie, on trouve toutes sortes de causes menant à des concentrations trop basses de substances actives (par exemple absorption trop faible du médicament par le sang à partir de l'appareil gastro-intestinal ou interactions entre médicaments) ou des souches virales résistantes déjà présentes dans l'organisme.

Dans le cas où l'association agit favorablement, une substance mal tolérée peut s'échanger contre une autre substance équivalente. En revanche, si le traitement doit être modifié, parce qu'il manque d'efficacité, il se peut que la combinaison médicamenteuse choisie fasse place à de nouvelles substances excluant toute résistance croisée pour permettre une réussite thérapeutique durable. **Il est faux d'ajouter simplement une nouvelle substance à un traitement inefficace.**

En cas d'échec thérapeutique de plusieurs traitements combinés anti-VIH, la poursuite d'une thérapie antirétrovirale semble profitable tant du point de vue *immunologique* (par rapport au niveau des CD4) que *virologique* (par rapport à la charge virale). Apparemment, le VIH devenu résistant aux substances utilisées est moins performant (et donc moins apte à se multiplier) que le type extrarésistant, qui semble à nouveau se diffuser après une interruption du traitement. Il reste toutefois à analyser l'importance de cette observation à long terme.

Selon toute attente, de nouvelles découvertes modifieront sans cesse les modes de traitement.

Plus le nombre de médicaments contre le VIH présents sur le marché augmentera, plus nombreuses seront les possibilités de les combiner et plus grandes les chances de mettre au point des traitements efficaces et personnalisés.

Adhésion – compliance – observance thérapeutique

Adhésion – tout comme «compliance» – signifie suivre une recommandation du médecin. En se référant au traitement, on parle aussi de «adherence to therapy» ou observance thérapeutique. En d'autres termes, cela signifie «la disponibilité et la capacité de suivre les prescriptions thérapeutiques» ou «la mesure de la conformité de la prise effective de médicaments avec la thérapie médicale optimale».

Pour les patients qui doivent prendre des médicaments pendant un laps de temps prolongé, il est capital de constamment se comporter de manière «compliante» (conforme), c'est-à-dire de prendre les médicaments toujours suivant les instructions reçues. C'est pourquoi il est important que le médecin et son patient discutent des conditions nécessaires au traitement médicamenteux.

Tous ceux qui ont affaire au VIH sont appelés à entreprendre ce qui est en leur pouvoir pour permettre une observance thérapeutique optimale:

- **Les patients** par exemple, en posant à leur médecin les questions qui leur tiennent à cœur, en adaptant leurs habitudes, en appliquant les «petits trucs» dont ils bénéficient et en faisant usage des moyens auxiliaires à leur disposition, etc.
- **Les entreprises pharmaceutiques** par exemple, en développant des produits plus faciles à prendre et efficaces plus longtemps.
- **Les médecins ainsi que le personnel de santé** par exemple, en examinant avec attention les questions relatives aux médicaments anti-VIH, en effectuant des contrôles constants, en donnant des réponses précises aux questions posées et en interrogeant régulièrement les patients.

Faire preuve d'observance thérapeutique («adherence») ne signifie pas seulement prendre le médicament, mais aussi respecter la posologie et l'horaire des prises. Les instructions concernant les traitements combinés anti-VIH comprennent toujours des indications relatives:

- à une dose unique;
- aux intervalles de temps à respecter entre la prise des doses uniques;
- au délai à observer entre les prises et les repas; si un médicament doit être pris «à jeun», cela signifie que le patient doit l'avalier au plus tard une heure avant ou au plus tôt deux heures après le repas.

Les instructions visent à obtenir des concentrations optimales des substances dans le sang. Cela s'avère particulièrement important lors du traitement anti-VIH: si la concentration efficace d'une substance n'est pas atteinte, des souches résistantes du VIH (cf. section «Comment le virus devient résistant») risquent de se multiplier.

Le **degré d'observance thérapeutique** s'évalue en général par la comparaison entre le nombre des médicaments prescrits et le nombre des médicaments effectivement pris. En présence d'une combinaison triple avec un inhibiteur de la protéase non boosté au ritonavir, une observance thérapeutique de 95% au moins était requise pour que la charge virale se situe généralement en dessous du seuil de détection après une période d'observation de 6 mois. Lorsqu'elle était inférieure à 80%, l'objectif thérapeutique n'a pratiquement jamais été atteint. Les «combinaisons triples

modernes» offrent au moins une plus grande souplesse horaire pour leur administration.

La qualité de l'absorption d'une substance par l'organisme dépend de la faculté de cette substance à se dissoudre dans les graisses ou dans l'eau. Les substances existent le plus souvent sous forme solide. La part de la substance disponible pour l'absorption dépend de la solubilité de la substance et des propriétés de l'appareil digestif. Selon les propriétés de la substance, il est indispensable de tenir compte de l'état de l'appareil digestif et de la composition d'une éventuelle nourriture associée lorsqu'on se propose d'obtenir une concentration sanguine déterminée avec la dose à prendre. De plus, les diverses substances sont dégradées ou transformées (métabolisées) différemment dans le corps. Bon nombre des nouvelles substances actives sont dégradées par le foie au moyen d'enzymes bien définies (le système du cytochrome P450). La vitesse du processus de dégradation diffère d'un individu à l'autre et est soumise à des influences extérieures (cf. chapitre 2.3, «Interactions médicamenteuses»). Lorsque l'élimination est lente, la substance active passe plus de temps dans le sang et sa concentration dans le sang demeure plus longtemps favorable. Et c'est pourquoi, dans certaines situations, on mesure la concentration de certains médicaments dans le sang (taux sanguin ou taux sérologique) (cf. chapitre 1.4).

Il existe sans aucun doute un lien étroit entre la qualité de l'observance thérapeutique et l'efficacité du traitement. Néanmoins, la conclusion inverse serait erronée; si la charge virale ne baisse pas suffisamment, cela n'est pas forcément dû à une mauvaise «observance thérapeutique». Il est clair que, par exemple, une résistance présente au préalable peut être la cause de l'inefficacité d'un traitement.

Des études démontrent que, chez les patients qui prennent leurs médicaments sous surveillance (DOT, Directly Observed Therapy), le traitement combiné présente une plus grande efficacité que dans le cas de patients prenant leurs médicaments sans surveillance.

Comment le virus devient résistant

Lorsque le VIH se multiplie, le patrimoine génétique du virus, son «plan de construction» est aussi copié. Cependant, il arrive souvent que de petites erreurs se glissent dans le processus de copie; c'est ainsi que naissent des virus modifiés à partir des nouvelles copies du génome viral. On parle alors de **mutations**. Celles-ci concernent en principe l'ensemble du patrimoine génétique du VIH et donc également les sites contenant le plan de construction des enzymes et des protéines dont la fonction sera inhibée par les médicaments anti-VIH disponibles (la transcriptase inverse, la protéase et le «heptad repeat one [HR1]» du gp41, élément d'une protéine de l'enveloppe virale, avec lequel se combinent les inhibiteurs de fusion).

Une mutation peut avoir pour conséquence que le médicament qui a jusqu'à présent inhibé l'action d'une enzyme ou le fonctionnement d'une structure ne peut plus s'ancrer parfaitement sur son point d'attaque.

Le médicament n'exerce ainsi plus qu'un effet partiel, voire nul. On dit que le virus a développé une résistance au médicament.

L'apparition de mutations de résistance présuppose un virus qui se multiplie, soit en l'absence de traitement, soit en cas de traitement insuffisamment efficace. Pourtant, les souches résistantes du VIH déjà présentes

avant ou apparues après le début du traitement sont avantagées par les médicaments. Alors qu'elles peuvent se multiplier sans limite, la prolifération d'autres variantes du virus, plus sensibles, est bloquée par le médicament. Petit à petit, les variantes résistantes du virus prédominent.

On parle de **résistance croisée** lorsqu'une variante apparaît qui oppose une résistance à plusieurs médicaments à la fois. Dans ce cas, une modification a eu lieu au niveau d'un point d'attaque commun à plusieurs médicaments, par exemple la protéase.

Pour tous les médicaments visant la transcriptase inverse, la protéase ou le gp41, il faut compter avec la formation ou l'existence de telles résistances. Tout comme pour la tuberculose, seul un traitement combiné de plusieurs substances disposant de divers points d'attaque peut empêcher, ou du moins retarder l'apparition d'une résistance.

2.3 | Effets secondaires possibles de la thérapie antirétrovirale

Néanmoins, le traitement médicamenteux peut aussi comporter des inconvénients. Tous les médicaments connus visant à lutter contre le VIH ont des effets secondaires. Ils se révèlent pour la plupart relativement légers ou temporaires. Parfois cependant, les effets secondaires d'une substance sont tellement lourds que la qualité de vie du patient s'en trouve amoindrie de manière persistante et qu'il faut interrompre le traitement. Etant donné qu'il existe aujourd'hui divers médicaments contre le VIH, le médecin peut en règle générale remplacer par un autre médicament celui que le patient ne tolère pas. Par conséquent, l'intolérance à un médicament n'exclut pas tout traitement.

Le chapitre 2.5 traite des effets secondaires spécifiques des différentes substances; ci-dessous, on trouvera une présentation des problèmes de fond en relation avec un traitement associé contre le VIH.

Troubles du métabolisme

Au cours d'un traitement associé anti-VIH, on constate assez fréquemment, à moyen, voire à long terme, l'apparition de troubles du métabolisme, notamment des hyperlipidémies ou hyperlipémies (taux élevé de lipides dans le sang). On les rassemble en un syndrome qui n'est pas encore défini exactement. La nouvelle répartition des graisses (lipodystrophie) en est un symptôme visible. La cause supposée du syndrome est le chevauchement de l'impact de deux procédés différents.

- **Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse** peuvent porter atteinte aux mitochondries (voir paragraphe suivant «Toxicité mitochondriale»), entraînant ainsi des dysfonctionnements hépatiques, un accroissement de l'élimination des graisses (par exemple dans le visage, les bras et les jambes), une augmentation du taux de lipides et d'acide lactique (allant d'une hyperlactatémie à une lactacidose) et des lésions des cellules nerveuses.

- **Les inhibiteurs de la protéase** peuvent entraîner une augmentation des valeurs des lipides dans le sang y compris du taux de cholestérol; une augmentation du taux des glucides dans le sang au sens du diabète (Diabetes mellitus) en raison de l'insuffisance de l'impact de l'insuline est également envisageable. Les signes manifestes en sont des dépôts graisseux sur la nuque, la poitrine et le ventre.

En principe, les hyperlipidémies (taux accru de lipides dans le sang) peuvent être congénitales (formes dites primaires) ou acquises à la suite de circonstances particulières (formes dites secondaires). Une hypertriglycéridémie acquise (= taux élevé de triglycérides dans le plasma sanguin) s'observe par exemple en cas d'obésité, de consommation excessive d'alcool et de traitement insuffisant du diabète (Diabetes mellitus); une hypercholestérolémie (taux élevé de cholestérol dans le sang) peut résulter de troubles cholestatiques (affections du flux biliaire entre le foie et le duodénum), d'une hyposécrétion de l'hormone thyroïdienne, d'éventuels effets secondaires de médicaments, etc.

Les hyperlipidémies favorisent l'artériosclérose (durcissement des artères), laquelle peut entraîner une maladie cardio-vasculaire et, le cas échéant, un infarctus du myocarde ou une attaque d'apoplexie.

Il existe toute une série d'autres facteurs de risque susceptibles d'accélérer l'artériosclérose:

- **Facteurs de risque non influençables:** tare héréditaire, âge avancé et sexe masculin.
- **Facteurs de risque influençables:** consommation de nicotine, hypertension artérielle, diabète, obésité, hypercholestérolémie, hypertriglycéri-démie, manque d'exercice, manque d'œstrogènes chez la femme après la ménopause, etc.

Pour retarder l'apparition de l'artériosclérose, il convient d'éliminer autant de facteurs de risque que possible. Peut-être sera-t-il possible de suspendre durablement la consommation de nicotine dans le cadre d'un programme de dénicotisation. Un régime et des médicaments permettent de contrôler assez bien l'hypertension et le diabète. Concernant les formes secondaires d'hyperlipidémie, il s'agit de prêter attention à toutes les causes possibles. Dans le cas d'une hypertriglycéri-démie, une réduction de la consommation d'alcool pourrait être envisagée. De toute façon, il importe de modifier son régime alimentaire, en consultant un nutritionniste dans le meilleur des cas. Pour ce qui est de l'obésité, il faut privilégier la réduction du poids en diminuant l'apport calorique. En principe, le cholestérol peut être réduit par un apport moindre d'acides gras saturés (tels qu'ils se présentent, surtout dans les graisses animales et l'huile de coco et la graisse de palme), une plus grande consommation de stérols végétaux (margarine additionnée de phytostérol, par exemple) et une activité sportive.

Le respect d'un régime pauvre en cholestérol requiert une grande discipline, sans pour autant aboutir à d'excellents résultats. La limitation extrême de l'apport en cholestérol est également inopportune dans la mesure où la synthèse du cholestérol interne à l'organisme est alors stimulée, notamment en cas de forte consommation d'hydrates de carbone. Il faut donc souvent recourir à un traitement aux médicaments hypolipémiants. Selon le type d'hyperlipidémie, il s'agira d'utiliser ou de combiner diverses classes de substances (échangeurs d'ions, fibrates, statines, préparations à base d'acide nicotinique). Mais ces substances ne sont pas non plus exemptes d'effets secondaires.

Chez les patients dont la prolifération virale est parfaitement maîtrisée par le biais d'un traitement combiné, incluant un premier inhibiteur de la protéase, le passage («switch») de l'inhibiteur de la protéase à la névirapine ou, dans des conditions bien spécifiques, à l'abacavir peut entraîner une amélioration, voire une normalisation du taux de cholestérol. Néanmoins, en règle générale, la perte de graisse subie au niveau du visage, des fesses, des bras et des jambes ne peut être corrigée de manière significative. Des études montrent que la charge virale demeure favorable, et qu'ainsi le succès du traitement virologique se poursuit. C'est pourquoi le changement de traitement des personnes séropositives doit donc faire l'objet d'une mûre réflexion.

Le traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie chez les personnes séropositives sous traitement combiné avec un inhibiteur de la protéase (ou, le cas échéant, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) exige des précautions particulières. Les statines (classe de médicaments hypolipémiants) provoquent en général une diminution du taux de cholestérol (et de triglycéri-de) et donc du risque de modifications artériosclérotiques. La plupart sont éliminées dans le foie au même titre que les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Ainsi, la concentration de statines dans le sang

peut parfois s'accroître dans une mesure telle que les effets secondaires (lésions musculaires et nerveuses) se font sentir de façon plus fréquente et plus marquée.

Les troubles métaboliques liés à un traitement combiné anti-VIH constituent un problème dont l'importance est encore difficile à évaluer à l'heure actuelle. Sur la base d'analyses effectuées dans le cadre d'une étude à long terme sur les facteurs de risque cardio-vasculaire menée chez des sujets séronégatifs, on estime actuellement qu'un traitement combiné anti-VIH «classique» sur une période de dix ans pourrait entraîner, chez 1 à 2% des patients, des modifications artériosclérotiques d'une importance cruciale au niveau du système cardio-vasculaire. L'exactitude de cette hypothèse est vérifiée dans le cadre d'une étude qui collecte en permanence des informations anonymes sur les événements cardio-vasculaires indésirables observés dans de nombreux pays chez des patients soumis à un traitement anti-VIH combiné.

Toxicité mitochondriale

Les mitochondries sont des organites cytoplasmiques qui ont pour tâche la production d'énergie par oxydation des substances nutritives et la synthèse des matières premières nécessaires à la production de protéines et d'autres molécules. Elles contiennent de l'acide désoxyribonucléique (ADN) – comme le patrimoine génétique humain dans le noyau cellulaire – et des ribosomes d'acide ribonucléique (ARN) qui permettent la synthèse des protéines.

Une cellule contient une quantité de mitochondries allant de quelques-unes à plusieurs centaines, selon la tâche de la cellule. Les cellules à fort besoin énergétique, telles que les cellules musculaires, hépatiques, lipidiques et nerveuses sont particulièrement riches en mitochondries.

Le VIH introduit son patrimoine génétique dans celui de la cellule pour se multiplier. Le patrimoine génétique de la cellule est constitué d'ADN, alors que celui du virus est constitué d'ARN. La transcription du patrimoine du virus doit d'abord être transcrite en ADN pour s'introduire dans le patrimoine de la cellule. Cette opération est exécutée par la transcriptase inverse qui est une enzyme spécifique au VIH.

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse sont appelés nucléosidiques quand ils ont une parenté chimique avec les éléments constitutifs de l'ADN, qui sont les nucléosides.

Chez les patients qui prennent des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, la transcriptase inverse au cours de la transcription d'ARN en ADN introduit assez souvent des éléments contenus dans le médicament au lieu des éléments constitutifs naturels, ce qui interrompt le processus de transcription. Le patrimoine génétique du virus ne peut plus être introduit dans celui de la cellule.

Or, la cellule et ses mitochondries ont aussi une enzyme, la polymérase de l'ADN, qui assemble les éléments constitutifs de l'ADN. Elle est indispensable pour copier l'ADN, notamment lors de la division cellulaire. Malheureusement, au lieu d'assembler uniquement des nucléosides naturels, elle assemble parfois, comme la transcriptase inverse du virus, des éléments nucléosidiques en tant qu'éléments constitutifs, ce qui interrompt la copie.

La polymérase de l'ADN des mitochondries saisit plus rapidement les éléments nucléosidiques que la polymérase de l'ADN de la cellule. En outre,

l'ADN des mitochondries ne dispose pas – au contraire de l'ADN de la cellule – de mécanisme de réparation. Et c'est pour cette raison qu'au bout d'un certain laps de temps se développent des troubles mitochondriaux graves. On parle de la toxicité mitochondriale de certains partenaires d'un traitement combiné anti-VIH.

Les effets secondaires des divers inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont variables quant à leur fréquence, leur importance et les organes qu'ils touchent (cf. chapitre 2.5). La toxicité mitochondriale ne constitue pas un nouvel effet secondaire, mais une tentative d'explication d'effets secondaires connus.

Déficit lipidique et chirurgie esthétique

Les personnes séropositives suivant un traitement combiné contre l'infection à VIH souffrent parfois de troubles métaboliques à moyen ou à long terme. Ceux-ci sont regroupés dans un syndrome qui reste à définir avec précision. Les troubles se caractérisent par une lipodystrophie visible. De nombreuses personnes affectées vivent très mal le déficit lipidique du visage principalement. La maigreur qui en résulte donne une apparence malade. Lorsqu'un changement de thérapie antirétrovirale ne donne pas les résultats escomptés (voir plus haut), la chirurgie esthétique peut apporter un remède.

Trois substances sont principalement utilisées dans ce cas: l'acide hyaluronique, la propre graisse et l'acide polylactique synthétique. Le résultat obtenu auprès des personnes séropositives revêt un caractère passager avec les trois substances.

- Acide hyaluronique: composant naturel du tissu conjonctif surtout présent dans le cartilage. Il est administré par injection sous-cutanée. La substance est bien tolérée. Le résultat esthétique n'est que passager. L'acide hyaluronique est éliminé par l'organisme en l'espace de 6 à 12 mois environ. Des injections périodiques sont nécessaires.
- La graisse implantée est prélevée dans diverses régions du corps (dans la zone abdominale sous-cutanée la plupart du temps). Elle est aspirée, puis injectée sous la peau du visage. La graisse injectée est progressivement éliminée par l'organisme.
- Ces derniers temps, les scientifiques se sont intéressés à l'acide polylactique synthétique, connu depuis un certain temps. Des injections pratiquées sous la peau des joues de plus de 30 patients séropositifs faisant l'objet d'un traitement combiné contre le VIH ont été bien tolérées. Le résultat esthétique n'est que passager. L'acide polylactique synthétique n'est pas autorisé par Swissmedic.

D'autres substances ne sont guère appropriées, voire pas du tout: le polyméthyle-métacrylate, des matériaux de remplissage fermes, l'huile de silicone et le collagène.

- Un matériau de remplissage (synthétique) sous la forme d'une suspension faite de microbilles non biodégradables en polyméthyle-métacrylate (25%) dans une solution de collagène (75%) qui stimule la production de tissu conjonctif par l'organisme (enrobage des billes) était considéré comme prometteur il y a quelque temps. Comme les billes ne sont pas dégradées, l'effet est plus durable. Il est toutefois apparu que certaines des microbilles injectées étaient entraînées vers d'autres organes avant d'être enrobées.

Elles peuvent aussi y provoquer des réactions tissulaires conjonctives et des dommages. Les billes de polyméthyle-métacrylate ne sont pas autorisées par Swissmedic.

- Les substances de remplissage fermes, le Goretex par exemple, ne se prêtent pas bien aux applications pour le visage. Le Goretex est bien toléré par le tissu et peut se retirer facilement, mais il est difficile de façonner les contours fins propres au visage avec ce matériau.
- L'huile de silicone n'est pas adaptée comme matériau de remplissage, car elle ne reste pas en place. Elle peut provoquer des granulomes ou se déposer dans le foie et y déclencher des processus indésirables.
- Le collagène est tiré de la peau des bovins. Il est cher et peut provoquer des allergies.

Diverses méthodes sont employées pour remédier aux problèmes psychologiques pouvant résulter du déficit lipidique de la face. Aucun procédé ne s'est encore imposé. L'intervention est onéreuse et les caisses ne la prennent pas encore en charge à ce jour.

Interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse occasionnent parfois de graves interactions avec d'autres substances actives (médicaments homologués, préparations non enregistrées en Suisse, drogues illégales, extraits végétaux conformes aux prescriptions légales, etc.) éliminées par le foie de la même façon ou d'une manière semblable (notamment par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450). Cela peut mener à une concentration sanguine trop forte ou trop faible tant du médicament anti-VIH que de l'autre substance active. Des concentrations trop élevées sont souvent à l'origine d'effets secondaires. Des concentrations trop basses exercent un effet restreint et, dans le cas des médicaments anti-VIH, peuvent entraîner le développement de virus résistants. Les interactions entre les partenaires d'un traitement associé anti-VIH doivent faire l'objet d'une attention toute particulière.

Il est rare que le commencement d'un traitement combiné anti-VIH doive se reporter jusqu'à ce que soit guérie une affection concomitante ou consécutive, par exemple une tuberculose.

Le VIH peut devenir insensible (résistant) à chacune des substances utilisées. Celles-ci perdent ainsi tout ou partie de leur efficacité et ne peuvent plus dès lors être administrées dans la poursuite du traitement – si ce n'est «au besoin» en cas d'efficacité partielle si aucun autre médicament optimal ne peut agir contre le virus.

En raison de toutes les difficultés qui peuvent survenir, un entretien avec un médecin s'impose avant la prise de substances actives (médicaments autorisés, produits non enregistrés en Suisse, drogues illégales, extraits végétaux conformes aux prescriptions légales, etc.).

2.4 | PEP-VIH: empêcher la contamination après une situation à risque

PEP-VIH signifie «prophylaxie postexposition du VIH». Comme l'exprime le titre ci-dessus, il existe une association de substances utilisables dans un délai limité contre une éventuelle transmission du VIH. Ce traitement **préventif** consiste à empêcher l'infection de cellules cibles du VIH (par exemple les cellules CD4) de même que la prolifération du virus dans l'organisme aussitôt après une transmission du virus.

En 1990, la Sous-commission clinique de la Commission fédérale pour les questions liées au sida recommandait la prise d'AZT à la suite de blessures contractées en milieu médical, dans le sens d'une prophylaxie postexposition du VIH, à savoir par exemple après s'être piqué avec une seringue infectée par le VIH. Environ cinq années plus tard, une étude a démontré que le risque d'une contamination par le VIH avait ainsi été diminué d'à peu près 80%. Autre indication de l'efficacité d'une prophylaxie postexposition du VIH: une étude conduite auprès de femmes enceintes dont il ressort que la prise d'AZT a fait baisser d'environ 70% le taux de contamination de l'enfant par sa mère. Pourtant, seuls 9 à 17% de la diminution du risque s'expliquent par un abaissement de la charge virale dans le plasma sanguin de la mère. Il est vraisemblable qu'une thérapie combinée pour la PEP-VIH en milieu médical (voir paragraphe suivant) est plus efficace qu'un traitement avec un seul médicament anti-VIH (par exemple l'AZT), surtout quand il y a un risque de transmission d'une souche virale résistante. Cependant, aucune donnée n'est disponible à ce sujet. L'efficacité d'une prophylaxie postexposition du VIH suite à un rapport sexuel n'est pas étayée. Néanmoins, par analogie avec les deux études mentionnées, on peut considérer son efficacité comme probable.

La PEP-VIH en milieu médical

Le VIH se transmet d'une personne à une autre lors de rapports sexuels non protégés, lors du partage de seringues usagées ou d'aiguilles destinées à l'injection de drogues, pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement. Dans les milieux médicaux, une transmission peut avoir lieu si par exemple quelqu'un se pique avec une aiguille infectée par le VIH ou (très rarement) si une goutte de sang atteint l'œil du soignant. En cas de blessure, il convient d'appliquer une mesure locale en nettoyant la plaie et en la désinfectant (iodophore PVP, produits à base d'alcool). Si du sang a pénétré dans l'œil, on le rincera avec une solution physiologique ou un désinfectant pour les muqueuses. Si l'accident a lieu à l'hôpital ou dans un centre de soins, la personne concernée doit immédiatement consulter le médecin du personnel ou la personne compétente en matière de soins.

Celle-ci évaluera les risques d'infection. Elle tentera en premier lieu d'établir si le patient source est séropositif ou pas. Dans le cas où la personne est effectivement séropositive, une transmission est plus probable si elle vient de se contaminer ou si son déficit immunitaire est accentué. De plus, le type de blessure détermine le risque de transmission. Les données statistiques indiquent une seule transmission pour environ 300 blessures par une aiguille contaminée.

Dans le cas où une transmission du VIH ne peut s'exclure, on administre immédiatement un traitement combiné anti-VIH. Si les clarifications effectuées établissent que la personne supposée contagieuse n'est pas séropositive, il faut interrompre le traitement; dans le cas contraire, il convient de le poursuivre pendant 2 à 4 semaines. **Une application rapide du traitement est décisive pour sa réussite: une PEP-VIH commencée**

plus de 72 heures après l'exposition est probablement inutile. Il résulte d'analyses effectuées sur des modèles animaux qu'une PEP-VIH est moins efficace si elle débute au-delà de 24 heures après la transmission et qu'elle n'a été effectuée que deux semaines durant, au lieu de quatre.

La PEP-VIH hors de l'environnement médical

On peut supposer qu'une PEP-VIH administrée suite à un rapport sexuel ou un partage de seringue avec risque de transmission du VIH est également efficace.

La problématique est la même que lors d'une éventuelle exposition au VIH en milieu médical.

En matière sexuelle, les mesures locales ne permettent pas d'éviter une infection. Pourtant, il y a lieu de penser qu'elles réduisent un peu le risque d'une transmission du VIH. Après un rapport vaginal, on recommande parfois une douche vaginale, et après un rapport anal l'application d'un désinfectant pour les muqueuses (avec une solution tampon adaptée). Important: la muqueuse ne doit en aucun cas être blessée pendant le processus. Si du sang, du sperme ou des sécrétions vaginales parviennent sur la muqueuse buccale ou nasale ou sur la conjonctive de l'œil, il convient de la rincer abondamment à l'eau. Si les liquides corporels cités se retrouvent sur une peau lésée, il faut la laver à l'eau et au savon, puis la nettoyer au moyen d'un désinfectant.

Pour évaluer les risques d'infection, il est essentiel de savoir si la personne source est véritablement séropositive. Des rapports sexuels et le partage de seringue avec une personne séropositive comportent un risque semblable à celui encouru suite à une blessure avec une aiguille souillée par du sang contaminé et s'élève – dans une grande zone de dispersion – en moyenne à environ 1 sur 300, ainsi qu'il l'a été mentionné plus haut. Le risque d'infection par le VIH lors de blessure avec l'aiguille d'un toxico-mane abandonnée est minime en comparaison (cf. fin du chapitre 2.4).

L'administration préventive d'une PEP-VIH est envisagée dans les cas suivants:

- rapport sexuel anal ou vaginal non protégé;
- rapport sexuel oral non protégé avec éjaculation ou pendant les règles;
- partage de seringue ou d'aiguille, en cas de certitude ou de forte probabilité que le ou la partenaire est séropositif.

Quand il n'est pas certain que la personne en question soit séronégative, il faut l'encourager à se soumettre au test de dépistage du VIH.

Les personnes qui se soumettent à une PEP-VIH doivent savoir qu'elles réduisent le risque d'une contamination sans pour autant l'exclure. Une prophylaxie postexposition du VIH ne peut en aucun cas remplacer des rapports protégés et l'utilisation de matériel d'injection stérile (cf. chapitre 1.2). Les médicaments administrés dans le cadre de la PEP-VIH étant les mêmes que ceux utilisés pour le traitement de l'infection à VIH, il faut s'attendre aux mêmes effets secondaires. On peut supposer que certains médicaments ont un effet nocif sur l'embryon et le fœtus. Il ne faut pas les utiliser si un cas de grossesse est envisageable ou avéré. Un effet nocif des autres médicaments n'est pas exclu.

Mesures de précaution

Il faut encore et toujours prendre toutes les dispositions nécessaires, afin d'empêcher une transmission du VIH (respect des directives d'hygiène, optimisation des procédures au poste de travail, rapports protégés et utilisation de matériel d'injection stérile). Si malgré tout, une situation à risque se présente, il convient de consulter un médecin. Car il ne s'agit pas seulement d'évaluer le risque d'une transmission du VIH, mais aussi d'autres agents, tels que les virus de l'hépatite (cf. chapitre 4.6) ou les agents des maladies vénériennes, ou, lors de blessures avec une aiguille abandonnée par un toxicomane, de l'infection par la bactérie tétanique.

Il s'agit d'expliquer les circonstances qui ont donné lieu à cette situation. S'il s'agit d'une rupture de préservatif, celle-ci est-elle due:

- à sa mauvaise qualité (pas de label de qualité);
- à une conservation inadaptée (température trop élevée);
- au dépassement de la date de péremption;
- à un déballage trop brusque;
- à un lubrifiant gras;
- à l'absence d'un réservoir pour recevoir le sperme?

Le médecin traitant devrait dans tous les cas prendre contact avec un centre de traitement du VIH. Afin de pouvoir procéder à des observations plus précises concernant la prophylaxie postexposition du VIH, tous les patients devront remplir un questionnaire anonymisé. Selon les cas, les frais de la PEP-VIH seront pris en charge par l'assurance-accidents ou l'assurance-maladie obligatoire.

Des indications plus précises concernant la PEP-VIH figurent dans les publications suivantes:

- «Recommandation en matière de prophylaxie postexposition en dehors du milieu médical», mise à jour 2006, Bulletin OFSP 36/2006 du 4.9.2006.
- «Prévention des maladies infectieuses transmises par voie sanguine dans le secteur sanitaire», N° de commande 2869/30.f, SUVA/CNA, Médecine du travail, case postale, 6002 Lucerne.
- «Recommandations actualisées 2002 sur l'exposition professionnelle par le biais du sang ou de liquides biologiques», publiées par la commission Clinique et thérapie VIH/Sida, Bulletin OFSP 10/2002 du 4.3.2002.

Centres de traitement anti-VIH en Suisse	
Aarau	HIV-Sprechstunde, Ambulatorium Medizin, Haus 7, Kantonsspital, 5000 Aarau, Tel. 062 838 68 12
Baden	Sprechstunde für Infektionskrankheiten, Kantonsspital, 5404 Baden, Tel. 056 486 25 84
Bâle	Medizinische Poliklinik, Universitätsspital, 4031 Basel, Tel. 061 265 50 05
Berne	HIV-Sprechstunde, Medizinische Poliklinik, Inselspital, 3010 Bern, Tel. 031 632 25 25
Genève	Division des maladies infectieuses, HCUG, 1211 Genève, tél. 022 372 96 17
Lausanne	Division des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne, tél. 021 314 10 23
Lugano	Ambulatorio di malattia infettiva, Sede Civico, 6900 Lugano, tel. 091 805 60 21
Saint Gall	Infektiologische Sprechstunde, Kantonsspital, 9007 St. Gallen, Tel. 071 494 10 28
Zurich	Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital, 8091 Zürich, Tel. 044 255 33 22 Zentrum für Infektionskrankheiten, Klinik Im Park, 8038 Zürich, Tel. 044 209 20 60

Blessure provoquée par des aiguilles sur les lieux publics

Il peut arriver que des seringues ou des aiguilles usagées soient abandonnées par les toxicomanes sur le lieu de la consommation. Les éventuelles blessures provoquées par ces seringues sont souvent très préoccupantes, bien que, dans le monde, aucun cas de transmission du VIH résultant de seringues ou d'aiguilles abandonnées n'ait été répertorié. Une PEP-VIH n'est pas recommandée en principe. Le Groupe sida pédiatrique suisse (PAGS) et la Sous-commission clinique de la Commission fédérale pour les questions liées au sida (Bulletin OFSP 17/01 du 23. 4. 2001) recommandent par contre de consulter un médecin pour:

- préciser les circonstances (lieu, heure, état de la seringue) et le type de blessure; en général, il n'est pas opportun de conserver la seringue, ni de soumettre le matériel à des analyses de laboratoire;
- effectuer un vaccin de rappel contre le tétanos, au cas où le dernier vaccin daterait de plus de cinq ans, ou pour compléter la vaccination de base chez des enfants dont la protection serait encore incomplète;
- procéder à des analyses régulières concernant les trois virus VIH, hépatite B et hépatite C;
- commencer une vaccination active contre l'hépatite B chez les sujets non encore vaccinés ou effectuer un vaccin de rappel chez les sujets déjà vaccinés;
- offrir une thérapie à l'interféron aux personnes chez lesquelles une hépatite C aiguë aurait été décelée à l'occasion de contrôles.

2.5 | Médicaments par classe de substances

Nous présentons ci-après les médicaments contre le VIH déjà admis en Suisse ainsi que ceux qui seront prochainement enregistrés auprès de Swissmedic.

Des médicaments capables d'inhiber les trois étapes nécessaires à la prolifération du VIH sont disponibles à l'heure actuelle: les inhibiteurs de la fusion, les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase. Deux classes de médicaments inhibent la fusion, et trois classes de médicaments inhibent la transcriptase inverse (voir le tableau). A l'avenir aussi, des médicaments qui entravent le développement du virus seront commercialisés, ainsi que des substances entravant les mécanismes subséquents du développement viral, des inhibiteurs de l'intégrase par exemple, c'est-à-dire le système enzymatique à même d'insérer dans la cellule affectée l'acide ribonucléique (ARN) du virus transcrit en acide désoxyribonucléique (ADN).

Médicaments anti-VIH actuellement disponibles en Suisse

Inhibiteurs d'entrée: antagonistes de CCR5 (CCR5A)					
Nom de marque	Principe actif	Posologie mg/jour	Présentation	Effets indésirables fréquents	Remarques
	Maraviroc (MVC)		Comprimés		Non autorisé
	Vicriviroc (VVC)		Comprimés		Non autorisé

Inhibiteurs d'entrée: inhibiteurs de la fusion (FI)					
Nom de marque	Principe actif	Posologie mg/jour	Présentation	Effets indésirables fréquents	Remarques
Fuzeon™	Enfuvirtide (T-20)	2 × 90	Ampoules	Réactions au site d'injection	Remboursé par les caisses-maladie

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI)

Nom de marque	Principe actif	Posologie mg/jour	Présentation	Effets indésirables fréquents	Remarques
Retrovir® AZT®	Zidovudine (ZDV, AZT)	2×250 ou 2×300	Comprimés Gélules Sirop Ampoules	Anémie Nausées	Remboursé par les caisses-maladie
Videx® EC	Didanosine (ddl)	1×250 (<60 kg) ou 1×400 (>60 kg)	Gélules	Diarrhées Pancréatite	Remboursé par les caisses-maladie A prendre à jeun
3TC® (EpiVir®)	Lamivudine (3TC)	2×150 ou 1×300	Comprimés Solution	Nausées Céphalées	Remboursé par les caisses-maladie
Zerit®	Stavudine (d4T)	2×30 (<60 kg) 2×40 (>60 kg)	Gélules Poudre	Neuropathies	Remboursé par les caisses-maladie
Ziagen®	Abacavir (ABC)	1×600 ou 2×300	Comprimés Solution	Réactions d'hypersensibilité Céphalées	Remboursé par les caisses-maladie
Emtriva®	Emtricitabine (FTC)	1×200	Gélules	Nausées Diarrhées	Remboursé par les caisses-maladie
Combivir®	Zidovudine/ lamivudine	2×300/150	Comprimés	Cf. zidovudine et lamivudine	Remboursé par les caisses-maladie
Trizivir®	Zidovudine/ lamivudine/ abacavir	2×300/150/300	Comprimés	Cf. zidovudine, lamivudine et abacavir	Remboursé par les caisses-maladie
Kivexa®	Lamivudine/ abacavir	1×300/600 2×150/300			Remboursé par les caisses-maladie

Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (NtRTI)

Nom de marque	Principe actif	Posologie mg/jour	Présentation	Effets indésirables fréquents	Remarques
Viread®	Ténofovir (TDF)	1×300	Comprimés	Nausées Diarrhées	Remboursé par les caisses-maladie
Truvada®	Ténofovir-DF/emtricitabine	1×300/200	Comprimés	Voir ténofovir et emtricitabine	Non remboursé par les caisses-maladie
Atripla®	Ténofovir-DF/emtricitabine/ éfavirenz	1×300/200/600	Comprimés	Voir ténofovir, emtricitabine et éfavirenz	Non autorisé, pas pendant la grossesse

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI)

Nom de marque	Principe actif	Posologie* mg/jour	Présentation	Effets indésirables fréquents	Remarques
Viramune®	Névirapine (NVP)	2×200	Comprimés	Eruption cutanée Réaction d'hypersensibilité	Remboursé par les caisses- maladie, dosage progressif
Stocrin® (Sustiva®)	Efavirenz (EFV)	1×600	Gélules Comprimés Sirop	Vertiges Eruption cutanée	Remboursé par les caisses-maladie A éviter en cas de grossesse

Inhibiteurs de la protéase (PI)					
Nom de marque	Principe actif	Posologie* mg./jour	Présentation	Effets indésirables fréquents	Remarques
Invirase®	Saquinavir (SQV-HGC) gélatine dure	2×1000 & RTV 2×100 ou 1×1600 & RTV 1×200	Gélules	Diarrhées Nausées	Remboursé par les caisses-maladie A prendre avec les repas
Crixivan®	Indinavir (IDV)	2×800 & RTV 2×100	Gélules	Nausées Calculs rénaux	Remboursé par les caisses-maladie A prendre à jeun ou avec une collation pauvre en graisses
Norvir®	Ritonavir (RTV)	2×100-200 utilisé seulement comme «boosting au ritonavir»	Gélules Sirop	Diarrhées Nausées	Remboursé par les caisses-maladie Dosage progressif
Viracept®	Nelfinavir (NFV)	2×1250	Comprimés Poudre	Diarrhées Eruption cutanée	Remboursé par les caisses-maladie A prendre avec les repas
Telzir™	Fosamprenavir (FAPV)	2×(700+100 RTV)	Comprimés	Nausées Diarrhées Eruption cutanée	Remboursé par les caisses-maladie A éviter en cas de grossesse
Kaletra®	Lopinavir (LPV) et ritonavir (RTV)	2×500 (400/100)	Gélules	Diarrhées Nausées	Remboursé par les caisses-maladie A prendre avec les repas
Reyataz®	Atazanavir (ATV)	1×300 & RTV 1×100	Comprimés	Yeux jaunes	Remboursé par les caisses-maladie A prendre avec les repas, A éviter en cas de grossesse
Aptivus®	Tipranavir (TPV)	2×500 & RTV 2×200	Comprimés	Diarrhées Nausées	Remboursé par les caisses-maladie A éviter en cas de grossesse
Prezista®	Darunavir (DRV)	2×600 & RTV 2×100	Comprimés	Diarrhées Nausées	Non enregistré A éviter en cas de grossesse

* En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI), la plupart des inhibiteurs de la protéase doivent se doser différemment et ne peuvent se prendre qu'avec une petite dose de ritonavir seulement. Pris avec un second inhibiteur de la protéase, le ritonavir doit être dosé moins fort (2×100 à 200 mg par jour) et le second autrement qu'indiqué dans le Compendium Suisse des Médicaments. La combinaison de ritonavir avec Kaletra® n'est pas recommandée. La combinaison d'une faible dose de ritonavir avec un inhibiteur de la protéase est en principe utile, même s'il s'agit d'une posologie non enregistrée pour certains antiprotéases (*en italique*), et donne des concentrations plus élevées et plus efficaces du second inhibiteur de la protéase. Dans le cas de l'indinavir, du fosamprenavir, du lopinavir, du tipranavir, du darunavir et du saquinavir, l'administration d'une dose quotidienne double est ainsi possible. Dans le cas du fosamprenavir, du lopinavir et du saquinavir selon les circonstances (posologie non enregistrée (*en italique*)), il s'agit d'une dose quotidienne unique pour les patients n'ayant suivi aucun traitement préalable et, dans le cas de l'atazanavir, d'une dose quotidienne unique, même pour les patients préalablement traités. Des concentrations médicamenteuses supérieures recèlent en principe le risque d'accroître les effets secondaires. Ils est conseillé de consulter un expert en la matière.

Inhibiteurs d'entrée

Les inhibiteurs de la fusion appartiennent à la catégorie des substances censées empêcher que le VIH n'entre dans les cellules cibles. A cet égard, au moins trois mécanismes d'action font actuellement l'objet d'examen précis (cf. chapitre 3.2).

Antagonistes de CCR5

Les cellules CD4 ont à leur surface des protéines pouvant servir de corécepteur au VIH. Toutes les variantes de VIH ayant fait l'objet d'investigations à ce jour utilisent les corécepteurs CCR5 (virus R5) ou les corécepteurs CXCR4 (virus R4). Les variantes de VIH qui ne parviennent pas à faire fusionner les cellules attaquées pour qu'elles forment des cellules géantes (syncytium) ont besoin du corécepteur CCR5. Celui-ci se trouve principalement sur les lymphocytes T et les macrophages, et possède comme clé naturelle MIP-1alpha, MIP-1bêta et RANTES. Si le récepteur est occupé par cette clé naturelle ou une substance chimique, le virus R5 ne peut pénétrer dans la cellule. Mais il y a lieu de craindre que l'emploi de substances à même de bloquer le corécepteur CR5 ne favorise les variantes de VIH munies du corécepteur CXCR4. Des études de plus longue haleine portant sur un nombre supérieur de sujets permettront d'établir si ces craintes sont fondées.

Maraviroc (MVR, nom de marque: NN)

A l'heure actuelle, le maraviroc, un antagoniste de CCR5, est uniquement employé dans un traitement combiné contre le VIH dans le cadre d'une étude de phase II/III dosé à 330 mg une fois par jour ou 300 mg deux fois par jour.

Le maraviroc semble être bien toléré par les sujets. Jusqu'à présent, ces derniers ont fait état de maux de tête, de vertige, de nausée, de fatigue et de flatulences. Ces troubles n'étaient toutefois ni plus importants ni plus fréquents que dans le groupe placebo.

Le maraviroc est uniquement efficace contre les virus qui utilisent la molécule CCR5 en guise de corécepteur (virus R5). Aucun effet ne doit être attendu sur les virus utilisant le corécepteur CXCR4, de même que peu d'effet – quand bien même – contre les virus dits dualtropes, c'est-à-dire ceux qui se servent des deux corécepteurs. Il faut donc établir le tropisme coréceptif spécifique du virus avant d'administrer le maraviroc.

Comme de nombreuses autres substances, le maraviroc est métabolisé dans le foie au travers du système enzymatique dit cytochrome 450. Les interactions avec d'autres substances et médicaments sont surtout possibles lorsqu'ils font appel au même système pour leur élimination. Les interactions se traduisent par une concentration trop élevée ou trop faible de maraviroc et/ou d'autres substances dans le sang. Il est conseillé de consulter un médecin pour s'informer des interactions possibles.

En raison de la bonne tolérance, le maraviroc s'est révélé surtout efficace pour les patients n'ayant suivi aucun traitement préalable.

Inhibiteurs de la fusion

Les inhibiteurs de la fusion appartiennent à la catégorie des substances censées empêcher que le VIH n'entre dans les cellules cibles.

Enfuvirtide (T-20, nom de marque: Fuzeon™)

L'enfuvirtide est à l'heure actuelle le seul inhibiteur de la fusion. Il s'administre dans le cadre d'un traitement combiné aux patients ayant fait l'objet d'un ou de plusieurs échecs thérapeutiques et dont la charge virale ne peut donc être supprimée. L'enfuvirtide est injecté sous la peau deux fois par jour à raison de 90 mg chaque fois. Des réactions douloureuses au site d'injection constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Elles se manifestent sous la forme de rougeurs, d'inflammations, d'indurations. En comparaison, d'autres effets secondaires comme la nausée et le vomissement sont rares.

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue.

Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Les médicaments de la classe des inhibiteurs de la transcriptase inverse ou rétrotranscriptase (RT) se subdivisent en trois groupes:

- analogues nucléosidiques (NRTI);
- analogues nucléotidiques (NtRTI);
- analogues non nucléosidiques (NNRTI).

En hiver 2006/2007, six différents inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, deux non nucléosidiques et un nucléotidique étaient autorisés en Suisse. Le mécanisme d'action des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse repose pour l'essentiel sur l'inhibition d'une enzyme spécifique, la **transcriptase inverse**. Lors de la transcription du génome viral, ces substances sont incorporées comme de fausses composantes et le processus de la transcription est interrompu. L'on peut escompter une action comparable de toutes les substances. Néanmoins, leur efficacité présente des différences; elles se distinguent notamment par leurs effets secondaires. Il existe une forte résistance croisée entre divers représentants des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI)

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont utilisés dans les traitements combinés avec d'autres classes de substances (NNRTI ou PI).

On soupçonne la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse d'être à long terme une des causes d'un syndrome qui, en partie du moins, doit probablement être rapporté à une atteinte des mitochondries; il apparaît sous forme de dysfonctionnements hépatiques, d'une augmentation de la dégradation des graisses, d'un accroissement du taux de lipides et d'acide lactique dans le sang ainsi que d'une atteinte des cellules nerveuses (voir chapitre 2.3). Les différents représentants de la classe semblent causer ces effets secondaires dans une proportion variable.

Pour devenir actifs dans la cellule humaine infectée par le VIH, les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse doivent être chimique-

ment modifiés («activés») par une enzyme propre à l'organisme que l'on appelle phosphorylase. Chez certaines personnes, on observe que lors d'un traitement aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, la charge virale remonte, bien que ces personnes présentent des souches du VIH dont la prolifération était inhibée par ces substances en éprouvette. On dispose d'indications selon lesquelles chez ces personnes, la phosphorylase diminue avec le temps. En conséquence, dans ce cas, la nouvelle hausse de la charge virale n'est pas due à l'apparition de souches virales résistantes, mais à une modification des mécanismes métaboliques à l'intérieur des cellules. Pour cette raison, on parle parfois de «résistance cellulaire», terme maladroitement choisi, puisque l'on sait que les cellules ne sont pas résistantes au virus.

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont éliminés par les reins. En cas de dysfonctionnement néphrétique, il faut ajuster la dose.

Zidovudine (AZT, nom de marque: Retrovir® AZT®)

La zidovudine s'administre en traitement combiné contre le VIH à raison de deux fois 250 mg ou 300 mg par jour.

Elle a pour principaux effets secondaires la nausée, le vomissement, l'indisposition, le vertige, la céphalée et la myalgie. Ces effets se produisent fréquemment au début du traitement. Ils sont généralement modérés et disparaissent spontanément après les premières semaines de traitement. Les troubles gastro-intestinaux font l'objet d'un bon traitement symptomatique. L'effet secondaire le plus significatif après un certain temps est l'anémie. Celle-ci se produit régulièrement, mais ne revêt la plupart du temps qu'une signification négligeable. En cas d'anémie grave, la zidovudine est remplacée par un autre médicament.

La zidovudine est aussi disponible en combinaison avec d'autres médicaments administrés deux fois par jour: Combivir® (300 mg de zidovudine et 150 mg de lamivudine), Trizivir® (300 mg de zidovudine, 150 mg de lamivudine et 300 mg d'abacavir).

La zidovudine peut produire des interactions avec d'autres médicaments. Par rapport aux PI ou aux NNRTI, les interactions entre NRTI sont plutôt rares. L'efficacité de la zidovudine et de la stavudine prises ensemble n'est pas équivalente à celle d'autres associations doubles: les deux substances sont antagonistes. Il est conseillé de consulter un médecin pour s'informer des interactions possibles.

Didanosine (ddI, nom de marque: Videx®)

La didanosine s'administre en traitement combiné contre l'infection à VIH à raison d'une dose de 400 mg par jour (poids supérieur à 60 kg) ou d'une dose de 250 mg par jour (poids inférieur à 60 kg). La didanosine se prend à jeun, c'est-à-dire au moins deux heures après le repas ou une heure avant au plus tard.

La didanosine a pour principaux effets secondaires des troubles gastro-intestinaux comme la diarrhée, la nausée ou des maux de tête. Une administration durable peut aussi provoquer une pancréatite. En raison d'un risque aigu de pancréatite chronique, l'administration de didanosine est déconseillée en cas d'alcoolisme.

Une interaction est possible entre la didanosine et d'autres substances ou médicaments. Par rapport aux PI ou aux NNRTI, les interactions entre NRTI sont plutôt rares. Il faut toutefois veiller à ne pas administrer la didanosine avec d'autres médicaments à même d'accroître le risque de pancréatite. Prise en combinaison avec de la stavudine (d4T), la didanosine peut causer une lactacidose dans de rares cas. En outre, la prise conjuguée de didanosine et de ténofovir (TDF) demande un ajustement du dosage de la première. Il est conseillé de consulter un médecin pour s'informer des interactions possibles.

Zalcitabine (ddC, nom de marque: Hivid®)

La zalcitabine est administrée en traitement combiné contre l'infection à VIH à raison de trois doses quotidiennes de 0,75 mg. La zalcitabine se prend avec les repas.

La zalcitabine a pour principal effet secondaire la polyneuropathie, une maladie affectant plusieurs nerfs. En règle générale toutefois, une polyneuropathie provoquée par la zalcitabine se résorbe en quelques semaines après l'arrêt du médicament.

En raison des prescriptions complexes sur son administration, du risque élevé de polyneuropathie et de son faible effet par rapport à d'autres NRTI, la zalcitabine n'est encore que rarement employée dans des traitements combinés. Autorisée en Suisse jusqu'en 2004, la zalcitabine peut encore se commander à l'étranger.

La zalcitabine peut produire des interactions avec d'autres médicaments. Par rapport aux PI ou aux NNRTI, les interactions entre NRTI sont plutôt rares. Il faut éviter son administration avec des substances produisant les mêmes effets secondaires (la stavudine par exemple). Il est conseillé de consulter un médecin pour s'informer des interactions possibles.

Stavudine (d4T, nom de marque: Zerit®)

La stavudine est administrée en traitement combiné contre l'infection à VIH à raison de 40 mg deux fois par jour (plus de 60 kg) et de 30 mg deux fois par jour (moins de 60 kg).

La stavudine a pour principal effet secondaire la polyneuropathie, une maladie affectant plusieurs nerfs. Les troubles, tels que la diarrhée, la nausée, les vomissements et les maux de tête sont rares.

La zidovudine peut produire des interactions avec d'autres substances ou médicaments. Par rapport aux PI ou aux NNRTI, les interactions entre NRTI sont plutôt rares. L'effet combiné de la stavudine et de la zidovudine ne correspond pas à celui d'autres combinaisons doubles: les substances sont antagonistes. Prise en combinaison avec de la didanosine, la stavudine peut causer une lactacidose dans de rares cas. Il faut éviter de prendre en même temps des substances pouvant produire des effets secondaires analogues à ceux de la stavudine (la zalcitabine par exemple). Il est conseillé de consulter un médecin pour s'informer des interactions possibles.

Lamivudine (3TC, nom de marque: 3TC®)

La lamivudine est administrée en traitement combiné contre l'infection à VIH (en partie aussi dans le traitement de l'hépatite B) une fois par jour à raison de 300 mg, ou deux fois par jour à raison de 150 mg.

La lamivudine est généralement bien tolérée. Les effets secondaires, tels que la fatigue, la nausée, le vomissement, la diarrhée, les maux de

tête, l'insomnie, les myalgies et les douleurs du squelette sont relativement rares.

La lamivudine fait aussi partie d'une association médicamenteuse administrée deux fois par jour: Combivir® (150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine), Trizivir® (100 mg de lamivudine, 300 mg de zidovudine et 300 mg d'abacavir) ou Kixeva® (300 mg de lamivudine et 600 mg d'abacavir). Les effets secondaires spécifiés plus haut se doivent généralement aux principes actifs des médicaments associés (voir abacavir et zidovudine).

Si l'administration de lamivudine entraîne des résistances, il suffit d'une résistance à un point unique, le M184V par exemple, pour rendre le virus résistant à la lamivudine et à l'emtricitabine. La lamivudine présente donc un faible seuil de résistance.

La lamivudine peut provoquer des interactions avec d'autres substances ou médicaments. Par rapport aux PI ou aux NNRTI, les interactions entre NRTI sont plutôt rares. Il est conseillé de consulter un médecin pour s'informer des interactions possibles.

Emtricitabine (FTC, nom de marque: Emtriva®)

L'emtricitabine est administrée en traitement combiné contre l'infection à VIH (en partie aussi dans le traitement de l'hépatite B) une fois par jour à raison de 200 mg.

L'emtricitabine est en général très bien tolérée et n'a guère d'effets secondaires. Maux de tête, nausée, diarrhée et légères éruptions cutanées sont les principaux effets secondaires enregistrés. Il faut aussi mentionner l'hyperpigmentation de la paume des mains et de la plante des pieds, des ongles ou de la langue chez quelque 3% des patients traités. Normalement, cet effet secondaire n'est guère prononcé et ne s'accompagne d'aucun autre effet.

L'emtricitabine est aussi disponible en association avec d'autres substances dans des médicaments administrés une fois par jour: Truvada® (200 mg d'emtricitabine et 300 mg de ténofovir) (n'est pas pris en charge par la caisse), ou Atripla (200 mg d'emtricitabine et 600 mg d'éfivarencz) (la préparation n'est autorisée qu'aux Etats-Unis pour l'instant).

Si l'administration d'emtricitabine entraîne des résistances, il suffit d'une résistance à un point unique, le M184V par exemple, pour rendre le virus résistant à l'emtricitabine et à la lamivudine. L'emtricitabine présente donc un faible seuil de résistance.

L'emtricitabine peut provoquer des interactions avec d'autres substances ou médicaments. Par rapport aux PI ou aux NNRTI, les interactions entre NRTI sont plutôt rares. Il est conseillé de consulter un médecin pour s'informer des interactions possibles.

Abacavir (ABC, nom de marque: Ziagen®)

L'abacavir est administré en traitement combiné contre le VIH deux fois par jour à raison de 300 mg, ou une fois par jour à raison de 600 mg.

L'abacavir provoque une réaction hypersensible (HSR) chez 2 à 8% des patients. Celle-ci se produit généralement les six premières semaines de la thérapie et s'accompagne souvent de fièvre et d'éruption cutanée. Ces symptômes peuvent aussi être absents. La HSR peut aussi se signaler par un état fébrile et une impression croissante de maladie. Des troubles gastro-intestinaux comme la nausée, les vomissements, la diarrhée, le mal de ventre et la fatigue peuvent aussi apparaître. La prédisposition à la HSR est d'ordre génétique.

L'abacavir ne doit pas s'administrer aux patients connus pour leur hypersensibilité à la substance ou lorsqu'une HSR ne peut être absolument exclue après une interruption thérapeutique, car une nouvelle réaction peut rapidement mettre la vie en péril.

Les patients présentant au moins deux des symptômes suivant doivent **immédiatement** consulter leur médecin:

- fièvre;
- souffle court, maux de gorge et toux;
- éruption cutanée (rougeur et/ou démangeaisons);
- nausée ou vomissements ou diarrhée ou mal de ventre;
- grande fatigue ou douleurs diffuses ou impression générale de maladie.

L'abacavir est aussi disponible en combinaison avec d'autres substances sous la forme d'un médicament administré deux fois par jour: Trizivir® (300 mg d'abacavir, 100 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine) ou une fois par jour: Kixeva® (600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine).

L'abacavir peut provoquer des interactions avec d'autres substances ou médicaments. Par rapport aux PI ou aux NNRTI, les interactions entre NRTI sont plutôt rares. Il est conseillé de consulter un médecin pour s'informer des interactions possibles.

Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (NtRTI)

Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse sont dérivés de molécules propres à l'organisme à partir desquelles les cellules constituent leur propre information génétique. Ils ne sont activés que par le métabolisme cellulaire. Des groupes phosphorylés s'ajoutent aux molécules, trois aux nucléosidiques, deux aux nucléotidiques, car ils possèdent déjà un groupe. On parle alors de phosphorylation. Dans le cas des nucléotidiques, et au contraire des nucléosidiques, ce processus se déroule aussi dans les cellules non infectées par le VIH. Ces cellules bénéficient ainsi, dans une certaine mesure, d'une protection anti-VIH.

Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse sont éliminés par les reins. En cas de dysfonctionnement néphrétique, la dose doit être ajustée de façon appropriée.

Ténofovir (TDF, nom de marque: Viread®)

Le ténofovir est administré en traitement combiné contre l'infection à VIH (en partie contre l'hépatite B aussi) une fois par jour à raison de 300 mg.

Le ténofovir est en général bien toléré. Il a pour principaux effets secondaires, rares toutefois, des troubles gastro-intestinaux, tels que la diarrhée et la nausée. Des précautions doivent être prises avec les patients dont les reins sont endommagés.

Le ténofovir entre aussi dans la composition de médicaments administrés une fois par jour: Truvada® (300 mg de ténofovir et 200 mg d'emtricitabine) (n'est pas pris en charge par la caisse), ou Atripla® (300 mg de ténofovir, 200 mg d'emtricitabine et 600 mg d'éfivarencz) (autorisé uniquement aux Etats-Unis pour l'instant).

Le ténofovir peut produire des interactions avec d'autres substances ou médicaments. Contrairement aux autres NRTI, le ténofovir produit des interactions considérables, surtout lorsqu'il est pris en même temps que

certaines PI. Par ailleurs, le dosage de la didanosine doit être modifié lorsqu'elle est administrée en même temps que le ténofovir. Il est conseillé de consulter un médecin pour s'informer des interactions possibles.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI)

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) sont des substances qui bloquent la transcriptase inverse. Pourtant, il ne s'agit pas de dérivés chimiques de substances à partir desquelles les cellules construisent leur information génétique (nucléosides). Les NNRTI se caractérisent par leur capacité d'inhibition spécifique de la transcriptase inverse, c'est-à-dire qu'ils ne sont efficaces que contre le VIH-1 (et non contre le VIH-2). Si l'on administre uniquement des NNRTI, des souches résistantes du VIH font leur apparition dans un délai de quelques jours. Les NNRTI sont efficaces dans la cellule sans devoir faire l'objet de transformations («activations») chimiques préalables.

Un **effet secondaire commun** à tous les NNRTI est une éruption cutanée de type variable.

Les NNRTI disponibles en ce moment sont inactivés dans le foie par un système enzymatique spécial (le système du cytochrome P450). Comme pour les inhibiteurs de la protéase, qui seront traités dans ce chapitre plus tard, de fortes interactions peuvent survenir avec d'autres médicaments éliminés de la même manière. En l'occurrence, la concentration dans le sang des NNRTI ou d'une autre substance ingérée peut augmenter ou diminuer. Une concentration médicamenteuse trop élevée pourrait provoquer des effets secondaires; une concentration trop faible une perte d'efficacité. Avant d'administrer un traitement comprenant un NNRTI, le médecin doit par conséquent tenir compte des interactions possibles avec **toutes** les substances actives prises jusqu'alors (médicaments autorisés, produits non enregistrés en Suisse, drogues illégales, extraits végétaux conformes aux prescriptions légales, etc.). Il faut examiner les interactions possibles même si, au cours d'un traitement avec un NNRTI, le patient doit prendre des substances qui n'ont pas fait l'objet d'une observation précise au préalable. Les interactions entre les partenaires d'un traitement associé anti-VIH doivent faire l'objet d'une attention toute particulière.

Névirapine (NVP, nom de marque: Viramune®)

La névirapine est administrée en traitement combiné contre l'infection à VIH une fois par jour à raison de 200 mg les 14 premiers jours, puis deux fois par jour à raison de 200 mg passé ce délai.

La névirapine est en général bien tolérée. Elle a pour principal effet secondaire une éruption cutanée, apparue chez un patient sur cinq dans diverses études. Une augmentation des valeurs hépatiques, voire une hépatite peuvent aussi s'observer. La fièvre, la nausée, la somnolence, les maux de tête et les myalgies sont plus rares. Pour prévenir tout risque d'augmentation des valeurs hépatiques, il est recommandé d'en établir un relevé deux fois par semaine les deux premiers mois. Des contrôles mensuels sont ensuite indiqués, car plus de la moitié des incidents hépatotoxiques se produisent après les quatre premiers mois de traitement à la névirapine.

Si l'administration de névirapine entraîne des résistances, il suffit d'une résistance à un point unique, le K103N par exemple, pour rendre le virus résistant à la névirapine et à l'éfavirenz. La névirapine présente donc un faible seuil de résistance.

Efavirenz (EFV, nom de marque: Stocrin®)

L'éfavirenz est administrée en traitement combiné contre l'infection à VIH une fois par jour à raison de 600 mg (à prendre de préférence peu avant d'aller au lit).

L'éfavirenz est en général bien tolérée. Elle a pour principaux effets secondaires, au début de la thérapie surtout, des cauchemars, la confusion, le vertige, la lourdeur, la mauvaise humeur, des problèmes de concentration, l'insomnie et d'autres troubles psychiques. Ces symptômes du système nerveux central se résorbent la plupart du temps après quelques semaines. Comme beaucoup d'inhibiteurs de la protéase, Stocrin® accroît le niveau de cholestérol (voir plus bas).

En raison du risque élevé de malformation du fœtus, il ne faut pas envisager de grossesse pendant la durée du traitement à l'éfavirenz et la substance ne doit pas être prise pendant la grossesse. Des interactions avec d'autres médicaments étant possibles, il est conseillé de consulter un médecin à ce sujet.

Si l'administration d'éfavirenz entraîne des résistances, il suffit d'une résistance à un point unique, le K103N par exemple., pour rendre le virus résistant à l'éfavirenz et à la névirapine. L'éfavirenz présente donc un faible seuil de résistance.

Inhibiteurs de la protéase (PI)

Ces substances inhibent la protéase, enzyme spécifique du VIH qui participe à la transformation des constituants du VIH en particules virales infectieuses. Les inhibiteurs de la protéase se distinguent entre eux de par leur disponibilité dans l'organisme, leur efficacité, leurs effets secondaires et leurs interactions avec d'autres médicaments. Il existe une résistance croisée marquée entre les différents inhibiteurs de la protéase.

Depuis l'époque précédant l'utilisation d'inhibiteurs de la protéase, on sait que les personnes séropositives présentent de fortes concentrations lipidiques dans le sang (des triglycérides, mais pas de cholestérol) en comparaison des personnes séronégatives. Plus l'infection du VIH est avancée, plus un nombre élevé de personnes sont touchées et on constate d'autant plus de valeurs élevées. Pendant le traitement aux inhibiteurs de la protéase, on mesure alors aussi des taux élevés de cholestérol et de glucose dans le sang. Or une forte concentration de cholestérol et de glucose favorisent l'apparition de l'artériosclérose (= durcissement vasculaire) comme le font par exemple la consommation de nicotine, l'hypertension et le manque de mouvement. On peut craindre que l'augmentation du taux de cholestérol et de glucose due aux inhibiteurs de la protéase représente un facteur de risque (cf. chapitre 2.3).

Au cours d'un traitement aux inhibiteurs de la protéase, une redistribution plus ou moins visible des dépôts graisseux peut parfois avoir lieu. Cet effet secondaire porte le nom de **lipodystrophie**. La quantité de graisse diminue sur le visage ainsi que dans les jambes et les bras, par contre elle augmente sur la nuque, sur la poitrine et au niveau du ventre. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont probablement également responsables de l'apparition d'une lipodystrophie (voir chapitre 2.3).

Tout comme pour les NNRTI, il faut prendre garde aux **interactions potentielles avec d'autres médicaments**. Elles peuvent mener à une concentration sanguine trop forte ou trop faible, tant de l'inhibiteur de la protéase que d'une autre substance. Des concentrations trop élevées sont souvent à l'origine d'effets secondaires. Des concentrations trop basses exercent un effet restreint. Avant de commencer un traitement avec des inhibiteurs de la protéase, le médecin doit par conséquent tenir compte des interactions possibles avec toutes les substances prises jusqu'alors (médicaments autorisés, produits non enregistrés en Suisse, drogues illégales, extraits végétaux légaux – cf. plus bas –, etc.). Il faut examiner les interactions possibles, même si au cours d'un traitement avec un NNRTI, le patient doit prendre des substances qui n'ont pas fait l'objet d'une observation précise au préalable.

De même, les préparations végétales peuvent jouer un rôle important, par exemple des extraits de millepertuis (*Hypericum perforatum*, St. John's wort); en effet, certaines de ses substances – notamment l'hypéricine – sont décomposées dans le foie par le système du cytochrome P450, donc de la même façon que les inhibiteurs de la protéase et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les substances contenues déclenchent une activation d'enzymes qui causent la décomposition des différentes substances actives contre le VIH, ce qui diminue plus rapidement leur concentration dans le sang. L'hypéricine et d'autres substances contenues dans le millepertuis ne se trouvent pas seulement dans des préparations enregistrées, telles que Valverde® Hyperval, Jarsin 300®, Felis®, Hyperforce®, Hyperplant®, ReBalance®, etc., mais aussi parfois dans des tisanes calmantes ou relaxantes (voir chapitre 7.4). De même, des préparations à l'ail semblent provoquer des interactions dans le système du cytochrome P450 et, partant, une baisse des concentrations de substances actives.

Les interactions entre les partenaires d'un traitement associé anti-VIH doivent faire l'objet d'une attention toute particulière.

Les inhibiteurs de la protéase sont utilisés dans des traitements combinés. Ils ne pénètrent que de manière limitée dans le liquide céphalo-rachidien.

Saquinavir (SQV, noms de marque: Invirase®)

Le saquinavir est administré en traitement combiné contre l'infection à VIH (toujours boosté au ritonavir) à raison de deux doses quotidiennes de 1000 mg, plus 100 g de ritonavir. Il doit être pris avec le repas.

Le saquinavir est relativement bien toléré. Il a pour principaux effets secondaires des troubles gastro-intestinaux comme la diarrhée, la nausée et la satiété – plus rarement des valeurs hépatiques élevées ou des maux de tête.

Ritonavir (RTV, nom de marque: Norvir®)

Depuis l'an 2000, le ritonavir ne s'emploie plus en traitement combiné contre l'infection qu'à faible dose à raison de 100 à 200 mg deux fois par jour pour renforcer l'effet d'autres antiprotéases (booster).

Le ritonavir ne peut guère s'administrer à dose thérapeutique en raison des effets secondaires considérables d'ordre gastro-intestinal qu'il produit. Il n'est donc pratiquement plus ordonné seul. A dose thérapeutique, il provoque souvent la nausée, des vomissements, la diarrhée, des maux de tête, des paresthésies péri-orales (fourmillements dans la bouche). Il entraîne

fréquemment aussi une dyslipidémie, une tolérance limitée du glucose et une lypodystrophie. Ces effets secondaires sont tolérables à faible dose lorsqu'ils servent à renforcer d'autres antiprotéases (PI).

Indinavir (IDV, nom de marque: Crixivan®)

L'indinavir est administré en traitement combiné contre l'infection à VIH – généralement renforcé au ritonavir – à raison de 800 mg deux fois par jour (plus 100 mg de ritonavir avec chaque dose).

Il a pour principaux effets secondaires la nausée, la diarrhée, des maux de ventre, des maux de tête et des calculs rénaux (jusqu'à 25%). Dans de rares cas, l'indinavir peut donner lieu à une néphrotoxicité. Des troubles rénaux provoqués par l'indinavir peuvent généralement se combattre par un apport accru de liquide, de anti-inflammatoires et des antalgiques, ainsi que des anticonvulsifs.

Nelfinavir (NFV, nom de marque: Viracept®)

Le nelfinavir est administré en traitement combiné contre l'infection à VIH à raison de 1250 mg deux fois par jour. Il se prend avec le repas.

Le nelfinavir est un antiprotéase relativement bien toléré (mais dont l'effet est inférieur à celui des PI renforcés au ritonavir). Le nombre de cachets à prendre n'est pas à l'avantage du nelfinavir non plus. Il a pour fréquents effets secondaires la diarrhée et la nausée. La diarrhée est généralement bénigne et peut se maîtriser au moyen de produits constipants; elle n'entraîne que rarement l'arrêt du traitement combiné.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r, nom de marque: Kaletra®)

Kaletra est administré en traitement combiné contre l'infection à VIH à raison de 500 mg (400 mg de lopinavir plus 100 mg de ritonavir) deux fois par jour. La substance est prise avec le repas ou un petit en-cas.

La nouvelle formule de Kaletra sous la forme de cachets (Meltrex) est prise deux fois par jour, deux cachets de chaque à la fois (200 mg de lopinavir et 50 mg de ritonavir), indépendamment des repas.

Kaletra est un antiprotéase relativement bien toléré et un médicament de « sauvetage » efficace, surtout pour les patients présentant de multiples résistances à des PI antérieurement pris. Kaletra a pour effets secondaires fréquents la diarrhée, la nausée et des dyslipidémies. Ces dernières sont peut-être plus prononcées avec Kaletra qu'avec d'autres antiprotéases renforcés au ritonavir. Les maux de tête et les augmentations de la valeur des transaminases sont plus rares par contre.

Atazanavir (ATV, nom de marque Reyataz®)

L'atazanavir est administré en traitement combiné contre l'infection à VIH à raison de 300 mg, renforcé avec 100 mg de ritonavir, une fois par jour. Il se prend avec les repas.

L'atazanavir est un antiprotéase (PI) récent autorisé en Suisse en 2004 pour les patients ayant suivi un traitement antérieur. L'atazanavir possède un effet lipidique plus favorable que les autres inhibiteurs de la protéase. Des études devront prouver s'il en résulte un effet bénéfique pour la lypodystrophie.

L'atazanavir a pour effets secondaires fréquents l'ictère de l'œil (coloration jaune du blanc comme pour la jaunisse) causé par un accroissement de la bilirubine (pigment biliaire) en présence de valeurs hépatiques normales.

Quelques rares cas de maux de tête, de diarrhée et d'éruption cutanée ont été relevés aussi.

Fosemprénavir (FAPV, nom de marque: Telzir®)

Le fosemprénavir est administré en traitement combiné contre l'infection à VIH à raison de 700 mg, plus 100 mg de ritonavir, deux fois par jour.

Le fosemprénavir est en général bien toléré. Il a pour principaux effets secondaires la diarrhée, la nausée, des maux de tête et des éruptions cutanées (jusqu'à 20%). Ces symptômes se déclarent généralement au début du traitement. Ils ne sont guère marqués et apparaissent seulement passagèrement.

Tripanavir (TPV, nom de marque: Aptivus®)

Le tripanavir est administré en traitement combiné contre l'infection à VIH à raison de 500 mg, plus 200 mg de ritonavir, deux fois par jour. Il se prend avec le repas ou un léger en-cas. Le tripanavir donne de bons résultats face à de nombreux virus résistant aux PI.

Il a pour effets secondaires la diarrhée, la nausée, le vomissement, des maux de tête et des douleurs du bas-ventre. Plus rarement, les patients se plaignent de vertige et d'abattement. Il comporte éventuellement un risque accru d'hémorragie intracrânienne.

Duranavir (DRV, nom de marque: Prezista®)

A l'heure actuelle, le duranavir est administré en traitement combiné contre l'infection à VIH en Suisse et en Europe uniquement dans le cadre d'études cliniques ou de programmes dits de compassionate use à raison de 600 mg, plus 100 mg de ritonavir, deux fois par jour.

Le duranavir a donné de très bons résultats lors d'études cliniques de phase II sur des patients présentant des virus multirésistants. Des études de phase II sur des patients n'ayant suivi aucun traitement antérieur et des patients déjà traités sont en cours.

Les patients font état de maux de tête, de diarrhée, de nausée, de vomissement et de douleurs abdominales. Il a aussi été question d'éruption cutanée, 10 jours après le début du traitement de manière typique.