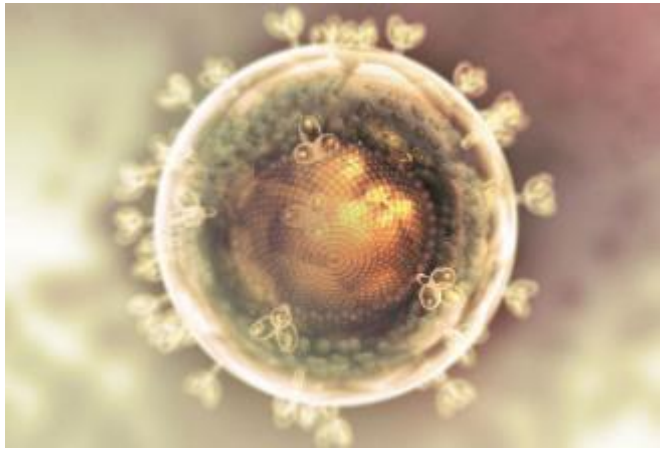
RÔLES ET IMPLICATIONS DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH EN 2020



Elaboré et validé par le groupe
Médicament/Pharmaciens SFLS

Version actualisée mars 2020

Abréviations et Acronymes

ADVIH	Autotest de Dépistage du VIH
AES	Accident d'Exposition au Sang/Sexuelle
ALD	Affection Longue Durée
ARV	Antirétroviraux
AT VIH	Autotest de dépistage du VIH
CAARUD	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
CDAG	Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit
CE	Communauté Européenne
CeGIDD	Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CROI	Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
CV	Charge Virale
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DCI	Dénomination Commune Internationale
DMDIV	Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro
DP	Dossier Pharmaceutique
EI	Effet Indésirable
EPP	Evaluation des Pratiques Professionnelles
ETP	Education Thérapeutique du Patient
HAS	Haute Autorité de Santé
HPV	Human Papilloma Virus
HSH	Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes
HTA	Hypertension Artérielle
IA	Intra Artérielle
INI	Inhibiteur d’intégrase
IE	Inhibiteur d’Entrée

INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (Santé Publique France)
INTI	Inhibiteur Nucléosi(ti)dique de la Transcriptase Inverse
InVS	Institut de Veille Sanitaire (Santé Publique France)
IP	Inhibiteur de Protéase
IST	Infection Sexuellement Transmissible
IV	Intra Veineux (ou In Vitro)
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
KC	Cancer
LGV	Lymphogranulomatose Vénérienne
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PIH	Prescription Initiale Hospitalière
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PrEP	Pre-Exposition Prophylaxis (Prophylaxie Pré-Exposition)
PVVIH	Personne Vivant avec le VIH
SA	Semaines d'Aménorrhée
SAU	Service d'Accueil des Urgences
SFLS	Société Française de Lutte contre le SIDA
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SMIT	Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
TPE	Traitement Post-Exposition
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostique
UDI	Usagers de Drogues Injectables
UE	Union Européenne
VHA	Virus de l'Hépatite A
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

CONFLITS D'INTÉRÊTS

A personnaliser par l'orateur

Genèse: 2015 > création du groupe MP SFLS

Arrivée de **l'autotest VIH** (AAZ) en officine = **1er outil de dépistage VIH accessible en pharmacie de ville** > besoins identifiés de **formation des pharmaciens** ; Constitution par la **DGS, d'un groupe de travail pluridisciplinaire, incluant la SFLS**.

DGS: Groupe de travail « Autotest VIH »

- **Associations (AIDES, MDM…)**
- **ANSM INSERM INVS**
- **SIS INPES**
- **HAS**
- **SFLS (Groupe MP)**
- **Ordre des pharmaciens**

Mission : facilitation de la formation des pharmaciens d'officine

→Supports de formation ADVIH
(diaporamas, elearning, fiche pratique, annuaire…)
disponibles en ligne depuis septembre 2015

DGS: Direction Générale de la Santé
HAS: Haute Autorité de Santé
INPES: Institut National de Prévention et d'Education à la Santé (Santé Publique France depuis mai 2016)
INVS: Institut National de Veille Sanitaire (Santé Publique France depuis mai 2016)
MDM: Médecins du Monde
SIS: Sida Info Service

http://www.sfls.aei.fr/Commission-pharmaciens-medicaments

Formation des pharmaciens à la dispensation des autotests VIH

Annuaire pour la formation des pharmaciens à la dispensation des autotests VIH
Mis à jour le 06/01/16

Cet annuaire a été élaboré par le groupe MP SFLS pour accompagner les COREVIH dans la mise en œuvre de formations à la dispensation des autotests VIH dans leur localité. Il se veut le plus complet possible mais n'est pas exhaustif car basé sur des données recensées par la SFLS à un moment donné. Il sera régulièrement mis à jour en ligne et est ouvert aux corrections (adresser un email au secrétariat SFLS).

Premier module : 'Autotests VIH à l'officine : guide pratique'

- Rôles et implication du pharmacien dans le dépistage du VIH en 2016
  Mis a jour : 09/2016
- Cas de comptoir : "dépistage et autotests VIH à l'officine"
  Mis à jour 10/11/2015

Un module « autotests VIH » en e-learning est également disponible gratuitement via le lien http://www.maformationofficinale.com/VIH
Il a été co-construit par le groupe M/P SFLS et l'équipe Ma Formation Officinale.
Il s'adresse aux pharmaciens et préparateurs en pharmacie et reprend de façon synthétique le contenu du premier module « autotests VIH à l'officine: guide pratique ».
Télécharger la communication orale du congrès 2015 de la SFLS

Outil complémentaire aux supports de formation, **une fiche pratique « Accompagner la dispensation d'un autotest de dépistage du VIH »** est proposée par le Cespharm en téléchargement libre sur son site :
http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Fiche-pratique-Accompagner-la-dispensation-d-un-AUTOTEST-de-depistage-du-VIH-brochure

2016: diaporama Traitements ARV

L'évaluation du dispositif de formation sur les AT VIH montre que:

- Les formations sur la dispensation des AT VIH ont été **appréciées et jugées efficaces** par une grande majorité des répondants à l'enquête (90% des 300 répondants)

- Les trois quarts des officinaux ayant répondu à l'enquête (70% des 300 répondants) sont intéressés pour être **formés sur les traitements antirétroviraux (ARV)** et sur **l'accompagnement des personnes qui prennent ces traitements**

Le groupe MP SFLS poursuit sur la lancée de la formation sur les AT VIH à l'officine en proposant ici un **support de formation sur la dispensation des traitements ARV à l'officine**: diaporama théorique et diaporama 'cas cliniques' en ligne, à disposition des formateurs.

2018 > formation elearning

https://www.maformationofficinale.com/boutique/dpc/a0e5700000mGjgiAAC

MAFORMATION OFFICINALE.COM

ESPACE APPRENANT | SOUSCRIRE | 0

NOS FORMATIONS | LE DPC | NOTRE OFFRE E-LEARNING | NOTRE ÉQUIPE

VIH : Prise en charge des personnes vivant avec le VIH

Objectifs

L'infection par le VIH est une épidémie mondiale qui ne peut se maîtriser que par des mesures de prévention et un traitement antirétroviral efficace.

Comment optimiser la prise en charge d'une personne vivant avec le VIH ? Quelle est la stratégie thérapeutique recommandée ? A quels effets indésirables le patient doit-il s'attendre avec son traitement ? Que faire en cas d'oubli de prise ? En cas de décalage horaire ?

Suivez notre formation, réalisée en collaboration avec les membres du groupe Médicament-Pharmaciens de la Société Française de Lutte contre le SIDA. Elle vous permettra de répondre, entre autres, à ces questions, et ainsi de valoriser votre compétence professionnelle.

DÉTAILS

Temps estimé	Note générale	Prise en charge	DPC
4h00	★★★★☆	Actalians et FIFPL	Éligible

Voir le plan de la formation | Voir les auteurs

2018 > formation elearning

MAFORMATION OFFICINALE.COM

https://www.maformationofficinale.com/boutique/dpc/a0e5700000mGjgiAAC

Plan du elearning

Unité 1

Chapitre 1 - Le VIH
1.1 Épidémiologie
1.2 Modes de transmission
1.3 Cycle de multiplication virale
1.4 L'infection par le VIH

Unité 2

Chapitre 2 – Dépistage et suivi biologique de l'infection par le VIH
2.1 Dépistage
2.2 Suivi biologique

Chapitre 3 – Les traitements antirétroviraux
3.1 Historique
3.2 Présentation des différentes classes thérapeutiques
3.3 Particularités de dispensation

Unité 3

Chapitre 4 – Stratégie thérapeutique
4.1 Pourquoi et quand démarrer un traitement ?
4.2 Combinaisons de traitements recommandées

Chapitre 5 – Effets indésirables des antirétroviraux et conduite à tenir
5.1 Effets indésirables à court terme

Unité 4

Chapitre 5 – Effets indésirables des antirétroviraux et conduite à tenir (suite)
5.2 Effets indésirables à moyen et long terme

Chapitre 6 - Interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux
6.1 Toxicités cumulées
6.2 Interactions liées aux médicaments des troubles gastro-intestinaux
6.3 Interactions liées au cytochrome P450
6.4 Autres interactions

Unité 5

Chapitre 7 - Accompagner une personne sous ARV à l'officine
7.1 Dispenser une ordonnance d'ARV à l'officine
7.2 Répondre à des situations particulières

Agence nationale du dpc

Tarif: 149€ par apprenant avec financement ANDPC possible
(tarif préférentiel possible pour les membres du groupe MP SFLS ou de son réseau de pharmacies 'référentes', contacter le secrétariat SFLS sfls@wanadoo.fr pour en savoir plus sur ce tarif)

2019 > bilan des personnes formées en elearning

Formation elearning ADVIH à l'officine	Formation elearning ARV à l'officine
De septembre 2015 à juin 2019: plus de **6200 personnes ont suivi le module** (pharmaciens, préparateurs en pharmacie et autres publics, le module étant accessible en ligne gratuitement pour tout utilisateur). Répartition **à part égale entre pharmaciens et préparateurs** (données MFO auprès de 400 apprenants inscrits chez MFO et ayant suivi la formation autotests VIH entre août 2016 et juin 2019).	De juin 2018 à juin 2019, **72 pharmaciens** et **63 préparateurs** ont suivi la formation.

Ce suivi a permis le **repérage et le maillage des pharmacies formées.**
Le **réseau de pharmaciens du Groupe MP SFLS** est constitué des **pharmaciens et préparateurs** formés et volontaires, **ayant suivi un ou plusieurs modules sur la dispensation officinale des autotests VIH, des antirétroviraux ou des anti VHC**, sous forme de elearning ou de diaporamas.

Source: données d'évaluation post formation partagées par Ma Formation Officinale

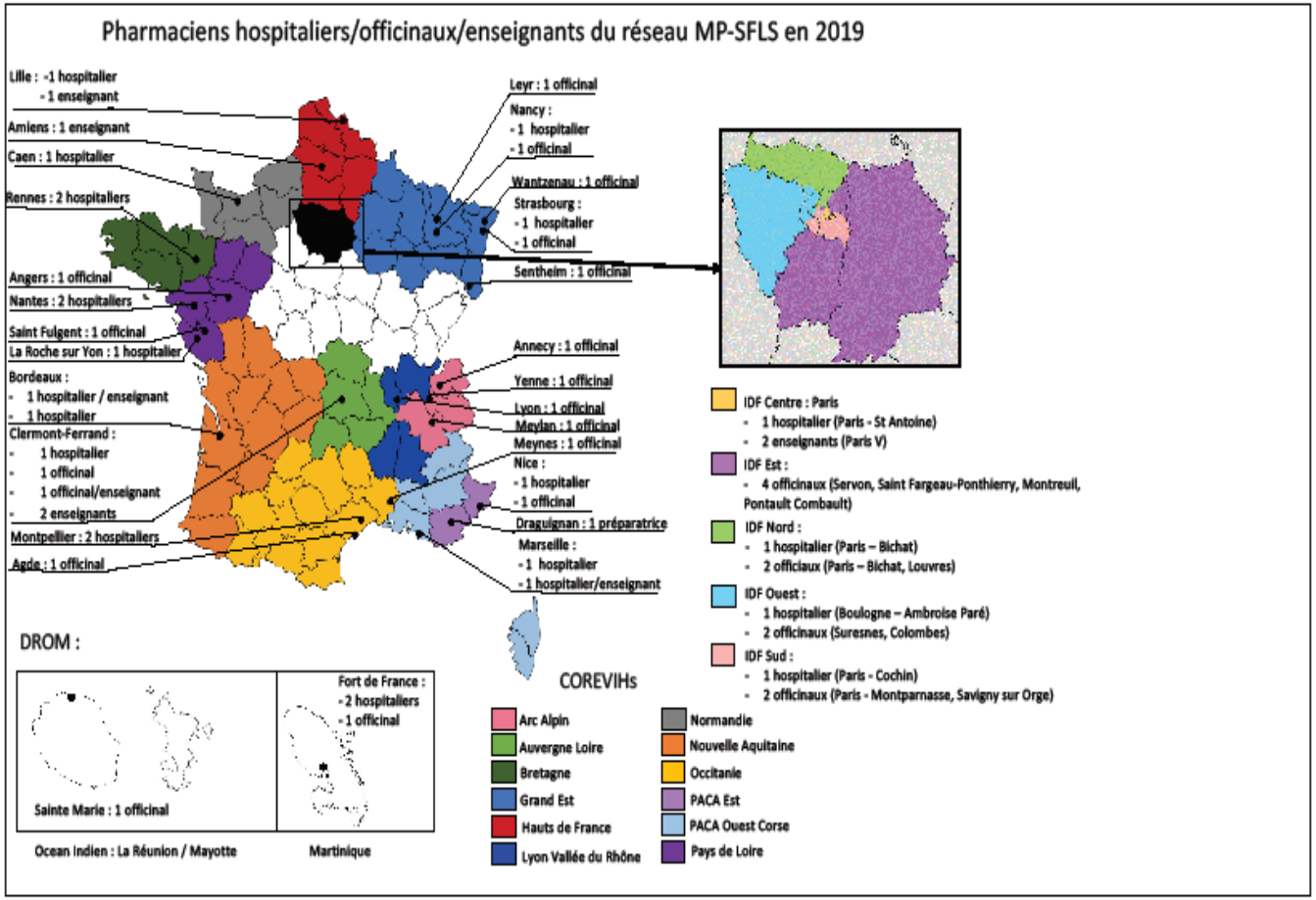
2019 > cartographie du réseau de pharmacies formées sur l'accompagnement des pv VIH

Le réseau de pharmaciens SFLS aujourd'hui:

24 pharmaciens **hospitaliers** (12 régions)
29 pharmaciens ou préparateurs **officinaux** (11 régions)
10 pharmaciens **enseignants** en faculté de pharmacie (6 régions)

Ce réseau est ouvert à tout pharmacien ou préparateur intéressé. N'hésitez pas à contacter le Groupe MP SFLS.

Un **annuaire informatisé** de ce réseau est **partagé avec les COREVIH et les acteurs de prévention et de prise en charge** du VIH et des hépatites, permettant des **échanges au niveau local, régional, national** ; en outre, ces partenaires sont **informés des actualités thérapeutiques** et de formation par le Groupe MP (site et courriels).
Ce dispositif entretient une culture **collaborative** bénéfique à la qualité du parcours de soins.



Source: Poster présenté par Christine Jacomet au Congrès annuel SFLS en octobre 2019 à La Rochelle: "Formation et maillage des pharmaciens en France, pour leur contribution à la prévention et l'accompagnement des personnes en traitement ARV et/ou anti-VHC"

Genèse: mise en garde

Le support de formation qui suit a été conçu par le groupe médicament-pharmaciens de la SFLS.

Le groupe MP SFLS cautionne le contenu correspondant à la version PDF la plus récente mise en ligne sur sa page internet http://www.sfls.aei.fr/Commission-pharmaciens-medicaments .

La SFLS décline toute responsabilité sur des contenus modifiés ou ajoutés par rapport à la version officielle en ligne.

SOMMAIRE

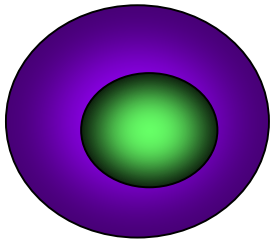
I. Infection par le VIH (dia 14-37)
II. Traitements ARV (dia 38-118)
- Quand traiter
- Comment traiter (1ère et 2nde ligne)
- Toxicités (court terme, moyen/long terme)
- Interactions
- Modalités de prise et conseils pratique

III. ARV utilisés en prévention (dia 119-136)
IV. Rôles du pharmacien (dia 136-152)

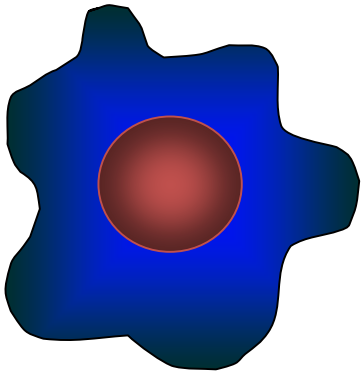
I. L'INFECTION PAR LE VIH

Cellules cibles du VIH = porteuses de récepteurs CD4

- CELLULES RÉSERVOIRS ET PRODUCTRICES
  - Les lymphocytes T CD4+
    - représentent plus de 90% des cellules infectées
    - infection très stable : virus intégré (provirus)
    - activation des cellules infectées ⇒ ↑ réplication virale
    - infection productive
    - corécepteurs CCR5 et CXCR 4



  - Les monocytes / macrophages
    - représentent 5 à 7% des cellules infectées
    - corécepteurs CCR5



- Et des CELLULES RÉSERVOIRS NON PRODUCTRICES

Dans le sang et dans les tissus: tube digestif, ganglions, rate, foie, poumons et système nerveux central notamment.

Cycle de multiplication du VIH

ENTREE La fixation ou attachement : La protéine gp120 du VIH se fixe dans un premier temps sur le récepteur CD4, présent sur la membrane de surface de la cellule cible. Elle change alors de conformation et s'attache à un second récepteur, appelé co-récepteur.

La fusion : Les membranes du VIH et de la cellule fusionnent créant une discontinuité. La capside du VIH pénètre alors dans la cellule où elle se désagrège, libérant les deux brins d'ARN et les trois enzymes.

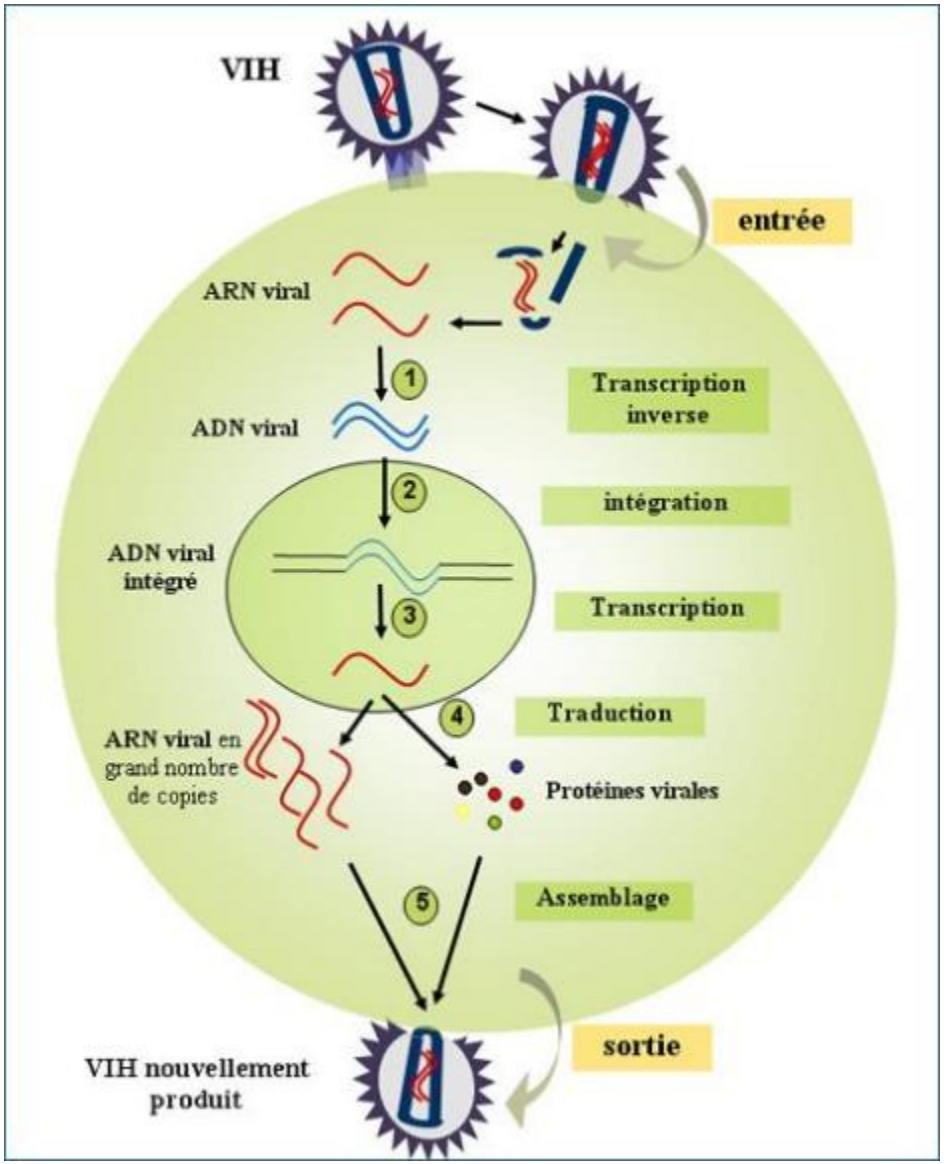
1. La transcription inverse: Cette étape du cycle de réplication caractérise les rétrovirus. Une enzyme virale, la transcriptase inverse, traduit le brin d'ARN viral en ADN puis le duplique pour aboutir à un ADN proviral double-brin, ressemblant à la double hélice de l'ADN humain. La **transcriptase inverse** a la particularité de commettre beaucoup d'erreurs de « traduction ». C'est une des raisons de la grande variabilité génétique du VIH.

2, 3, 4. L'intégration, transcription, traduction : Une deuxième enzyme, **l'intégrase**, intègre le double brin d'ADN proviral à l'ADN du noyau cellulaire. Celui-ci va permettre la fabrication des diverses protéines composant le VIH par l'appareillage cellulaire (réticulum endoplasmique et ribosomes).

5. L'assemblage : La troisième enzyme, la **protéase**, découpe les longues chaines produites pour former les différentes protéines composant le VIH. Des interactions permettent l'assemblage d'une structure globulaire.

SORTIE: Le bourgeonnement : Cette structure globulaire bourgeonne et sort de la cellule infectée.

La maturation : Ces particules issues du bourgeonnement son encore immatures. La dernière étape de maturation, essentielle, aboutit à la formation de la capside et du noyau. Elle rend les virions capables d'infecter d'autres cellules.



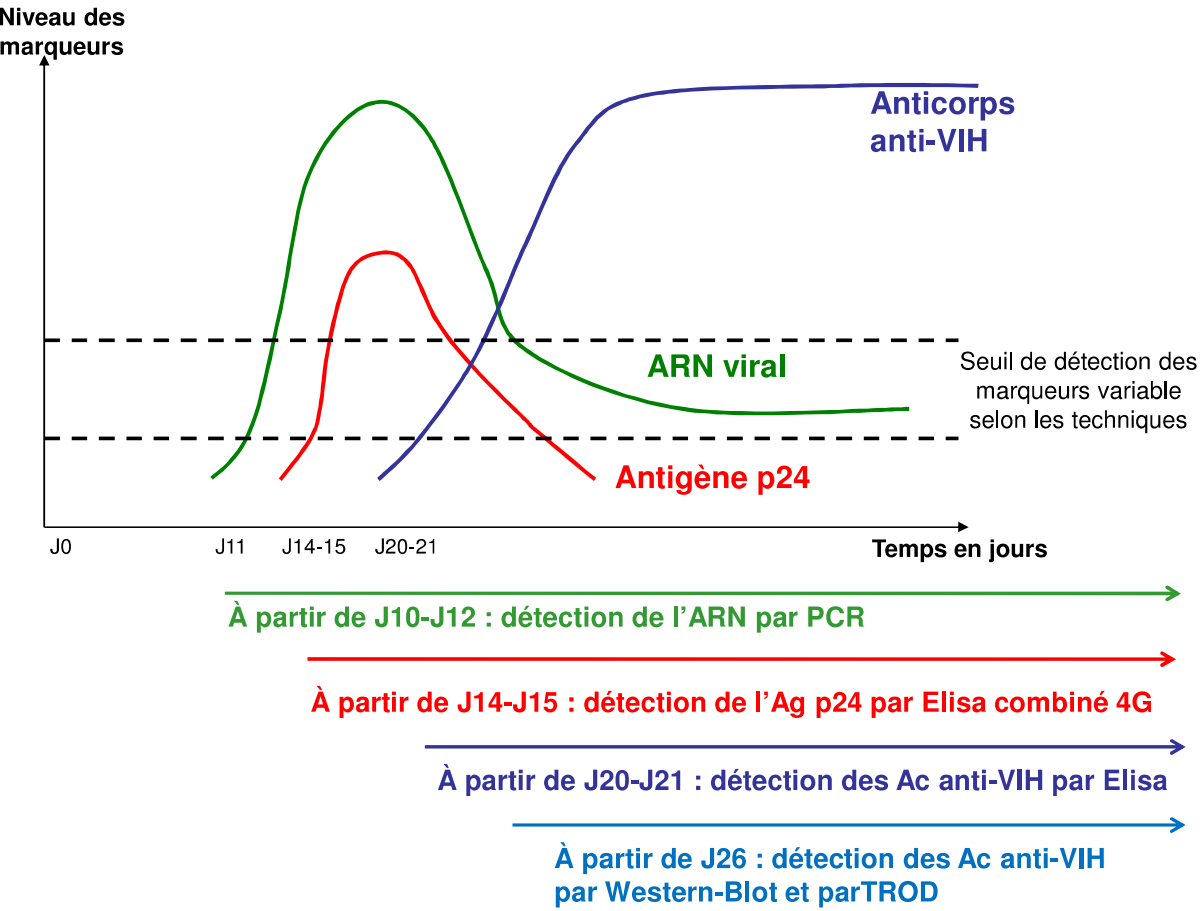
http://lenalongford.skyrock.com/3082600473-Le-mode-de-reproduction-du-VIH-toujours-legerement-simplifiee.htmL, 30/09/2016

Physiopathologie

- Infection virale chronique potentiellement **mortelle**
- La gravité de l'infection dépend du degré **d'altération immunitaire** (CD4)
  - **Si CD4 et Nadir CD4 > 500/mm^3: survie = population générale**
- Le risque de dégradation immunitaire est lié à la multiplication du virus (charge virale)
- En l'absence de traitement, la diminution des lymphocytes est progressive, jusqu'au stade de SIDA après environ 10 ans d'évolution
- Il existe des progresseurs rapides et lents

Cinétique des marqueurs dans les 1ères semaines (ARN, Ag, Ac)

Evolution des marqueurs biologiques et délais d'apparition en fonction des différentes techniques



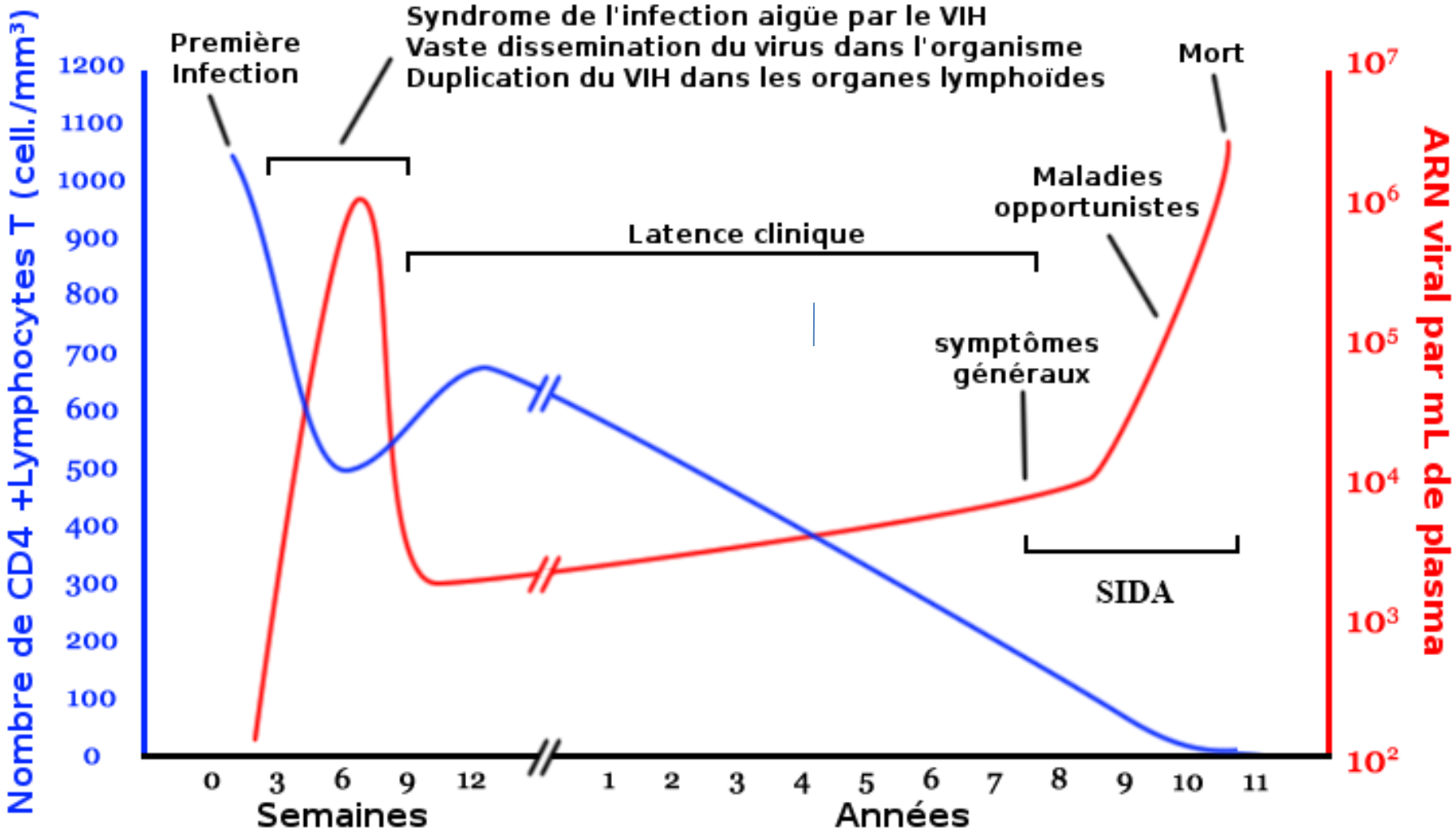
Sérologie VIH se positive au minimum 2-3 semaines après contamination ***Conclure sur absence contamination 6 semaines après risque*** *(en l'absence de ré-exposition durant cette période)*

PCR (ARN) = labo spécialisé : fiable à J12

Elisa(Ag+Ac)= CeGGID / labo : fiable à S6

TROD et autotests (Ac) = associations et pharmacies : fiable à M3

Cinétique des marqueurs sur plusieurs années (CD4 et ARN)



Surveillance Biologique

- **Charge virale plasmatique** :
  - Qui traduit la quantité de virus dans le plasma, par la mesure de la quantité d'ARN
  - Qui s'exprime en copies/mL de plasma
  - Plus la charge virale est élevée, plus le risque de transmission du virus est important (en l'absence de protection).
  - Un des buts du traitement ARV est de baisser au maximum cette charge virale, de façon à la rendre « indétectable », ce qui veut dire que le risque de transmission du VIH de cette personne à une autre devient extrêmement faible.
  - On parle de charge virale indétectable si < 50 copies / mL (le seuil minimal de détectabilité étant de 20 copies / mL)

Surveillance Biologique

- **Taux de lymphocytes CD4**
  - ARV → diminution de la réplication virale → augmentation du taux de CD4 et restauration immunitaire à un taux identique à la population non infectée (>500/mm^3).
  - Risque de contracter une infection opportuniste (IO) quand CD4 < 200/mm^3 et/ou <15%.
  - Taux de lymphocytes CD4 exprimé en % des lymphocytes totaux (33 – 58 %)*
  - Chiffre absolu de CD4 qui s'exprime /mm^3 (500 – 1500 cellules/mm^3)*

** Valeurs usuelles*

- NB : Le taux de lymphocytes CD8 et/ou le rapport CD4/CD8 sont deux mesures également intéressantes pour évaluer le niveau d'immunité et l'état inflammatoire chronique lié à l'infection à VIH.

Clinique de l'infection virale chronique

- **Stade A**
  - **Primo-infection** : quelques jours, à quelques semaines après la contamination
    - symptomatique dans 50% des cas (angine, éruption, diarrhée, « grippe », …)
    - Ganglions généralisés
    - ATTENTION : asymptomatique dans 50% des cas mais **risque transmission +++.**
  - **Phase asymptomatique**. Durée médiane de 7-10 ans.

    En fait : **phase inflammatoire chronique (atteintes endothéliales, cardiaques, cérébrales, rénales, osseuses, risque accru de tumeurs…).**

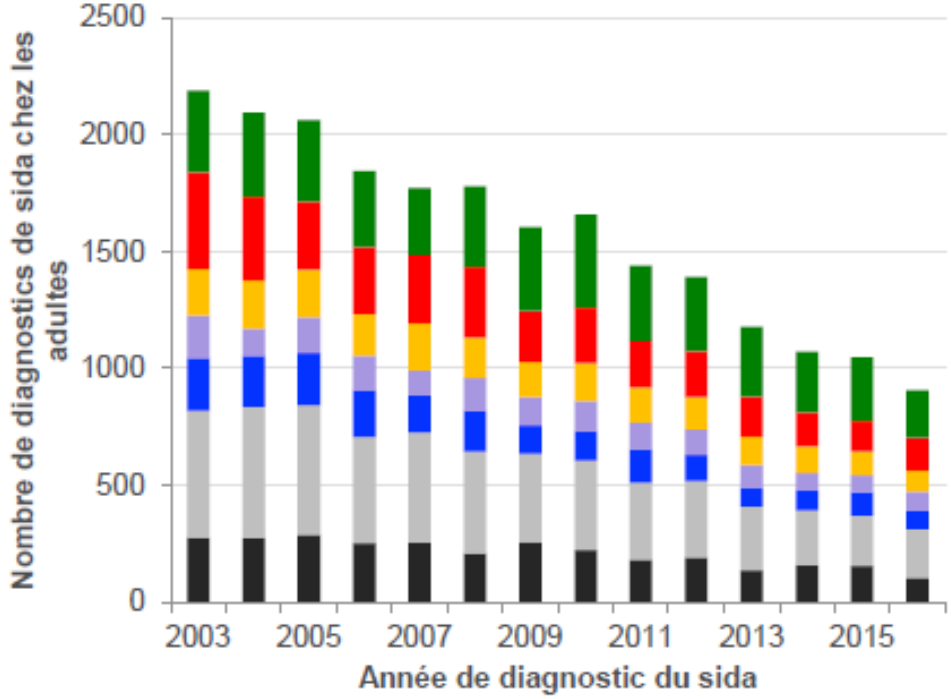
    Risque transmission +.

- **Stade B**
  - Signes (zona, mycoses à répétition, dysplasie du col, carcinome *in situ*, purpura idiopathique, …)

- **Stade C = SIDA**
  - pneumocystose, toxoplasmose, tuberculose extra pulmonaire, Kaposi, lymphome …

LA PNEUMOCYSTOSE RESTE EN 2016 LA PATHOLOGIE INAUGURALE DE SIDA LA PLUS FRÉQUENTE

Santé publique France



En 2016 :

22% pneumocystose isolée

15% tuberculose isolée

10% toxoplasmose cérébrale isolée

9% Kaposi isolé

9% candidose œsophagienne isolé

23% autres pathologies isolées

11% pathologies multiples

La pneumocystose, la toxoplasmose cérébrale et les pathologies multiples sont plus fréquentes chez les personnes n'ayant pas reçu d'ARV avant le sida.

Source : Santé publique France, DO sida au 30/06/2017, données corrigées pour les délais et la sous déclaration

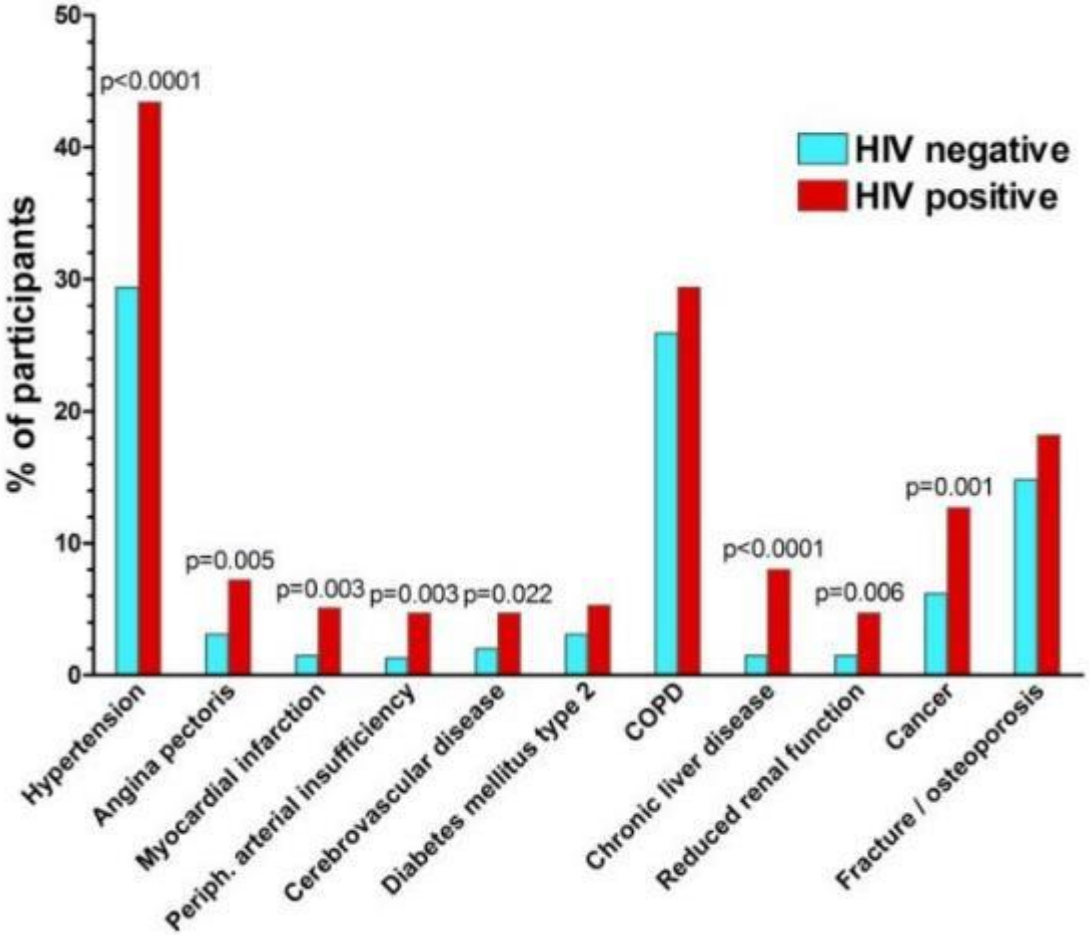
43

http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/

Comorbidités

- Les comorbidités sont **plus fréquentes chez les patients VIH+** que chez les patients non infectés par le VIH d'âge similaire.

- ...et ce, quelles qu'elles soient



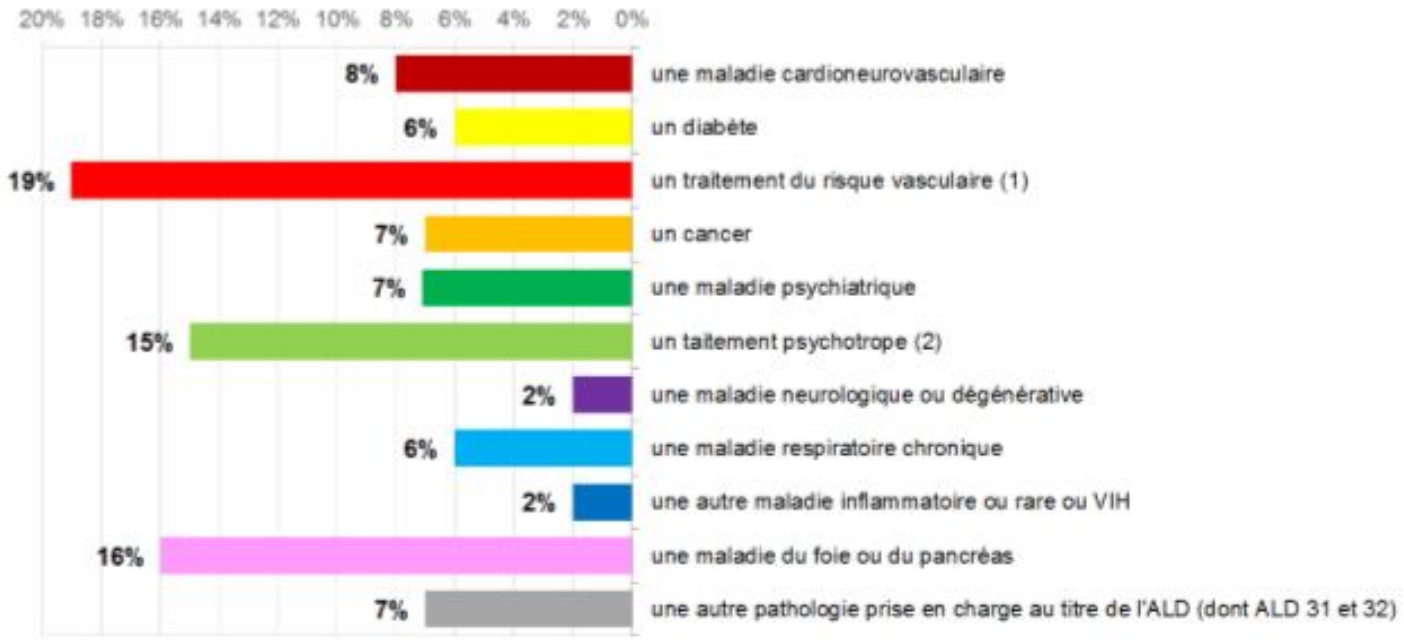
(COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease = bronchopneumopathie obstructive)

J. Schouten 2012

Comorbidités

Les comorbidités et les facteurs de risque notamment cardio-vasculaires ou de cancers sont fréquents chez les PVVIH

Figure 5 : Pourcentage de personnes avec au moins une des pathologies listées, parmi les personnes prises en charge pour le VIH



Source : *SNIIRAM / Régime Général + Sections Locales Mutualistes*

Note : *une personne peut être atteinte par plusieurs pathologies (prévalences non sommables)*

(1) Hors personnes identifiées comme ayant une maladie coronaire ou accident vasculaire cérébral - ni aigus ni chroniques - ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs, ou insuffisance rénale chronique terminale traitée, ou diabète.

(2) Hors personnes identifiées comme ayant une maladie psychiatrique.

Morlat 2018

Comorbidités

- Les maladies cardiovasculaires :
  - HTA
  - Insuffisance coronaire liée à prévalence élevée du tabagisme et des troubles métaboliques induits par la trithérapie

- Autres comorbidités:
  - Troubles métaboliques,
  - Maladies rénales,
  - Cancers,
  - Troubles liés au vieillissement de la population VIH+
  - Troubles psychiatriques,
  - Troubles liés aux addictions,
  - Troubles cognitifs.

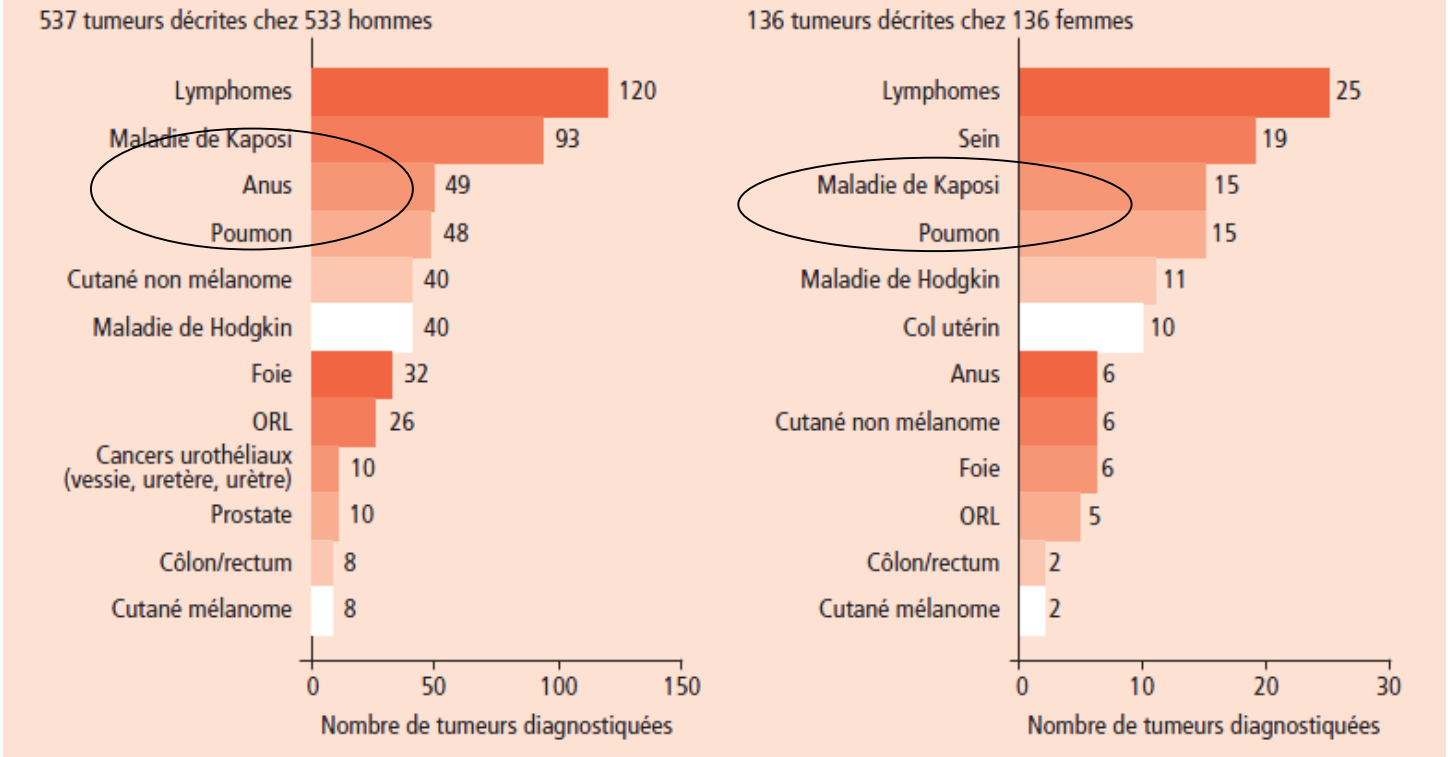
Incidence des cancers

Etude OncoVIH (2006) : l'âge médian au diagnostic de cancer était **de 47 ans** [41-55] (contre 66 ans observé en population générale)

Cancers viro-induits
Cancers du poumon

Lanoy E et al. Cancers chez les patients infectés par le VIH en France en 2006. 2010 BEH 45-46:467-72.

Figure 1 **Répartition selon le sexe des tumeurs diagnostiquées signalées dans l'enquête OncoVIH, France, 2006 /** *Figure 1 Distribution by gender of the diagnoses of malignancies reported in the ONCOVIH survey, 2006, France*



Co-infections par les virus des hépatites

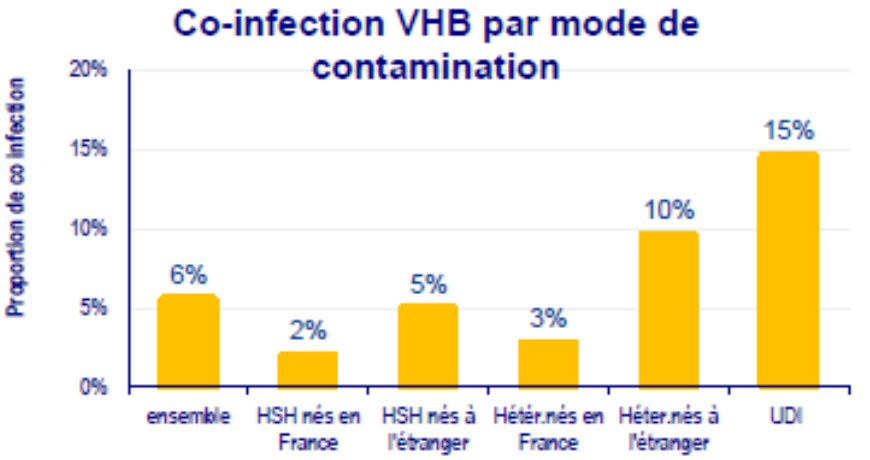
- Hépatite A : cas de transmission dans la population homo-bisexuelle, vaccination proposée.

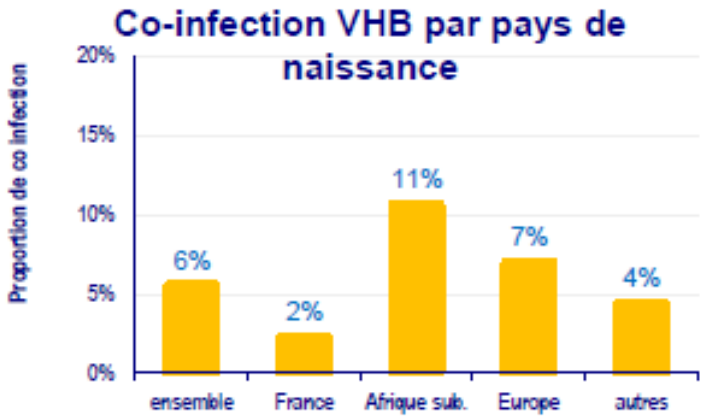
- Hépatite B :
  - 50 % des patients ont eu un contact avec le VHB,
  - 5 % porteurs chroniques,
  - vaccination des personnes n'ayant pas eu d' infection préalable par l'hépatite B

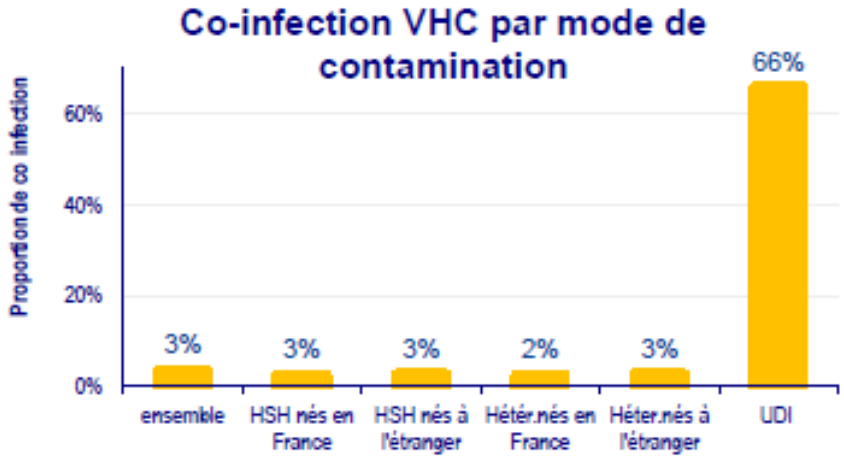
- Hépatite C :
  - Sérologie VHC+ : 19%,
  - Epidémie dans la population homo-bisexuelle,
  - Surveillance du traitement plus rapprochée que dans la population mono-infectée VHC :
    - tolérance hématologique, hépatique et rénale > suivi biologique ;
    - risques interactions ARV/anti VHC > dosages plasmatiques.

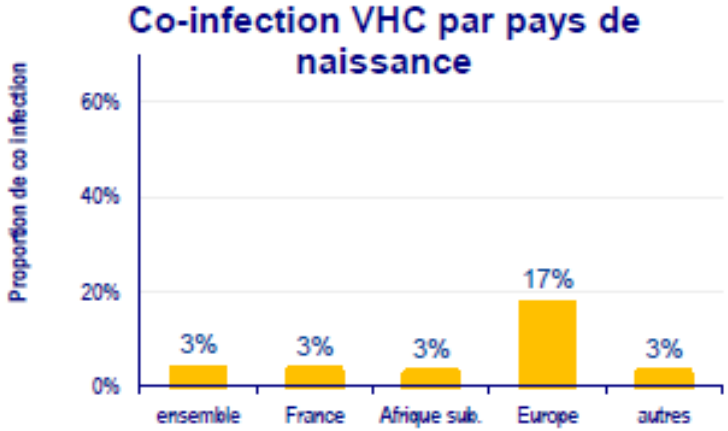
CO-INFECTIONS PAR HÉPATITES B* ET C* PARMI LES DÉCOUVERTES DE SÉROPOSITIVITÉ VIH EN 2016

Santé publique France









NB : échelles différentes

* AgHBs ou Ac anti-VHC au moment de la découverte de la séropositivité VIH

Source : Santé publique France, DO VIH au 30/06/2017, données corrigées pour les délais, la sous déclaration et les valeurs manquantes

Mortalité / espérance de vie

Pour quelqu'un ayant commencé son traitement entre 2008 et 2010, et suffisamment tôt, **l'espérance de vie atteint 73 ans chez les hommes et 76 ans chez les femmes** (versus 79 et 85 ans respectivement en population générale en France).
(*source*: TRICKEY A, MAY, MT, VEHRESCHILD JJ, OBEL N, GILL J, CRANE HM, et al. Survival of HIV positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. Lancet HIV 2017. 20)

Une étude réalisée dans la cohorte suisse a permis de montrer que **l'impact du niveau d'éducation sur l'espérance de vie** était plus accentué chez les PVVIH qu'en population générale, montrant un impact plus grand des inégalités sociales de santé dans cette population.
Les autres **facteurs liés à une espérance de vie moindre** étaient le **sexe masculin**, le **tabagisme**, comme c'est le cas en population générale, et le **diagnostic tardif de l'infection VIH.**
(source: GUELER A, MOSER A, CALMY A, GÜNTHARD HF, BERNASCONI E, FURRER H, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. AIDS 2017;31(3):427-436. *)*

Morlat 2018

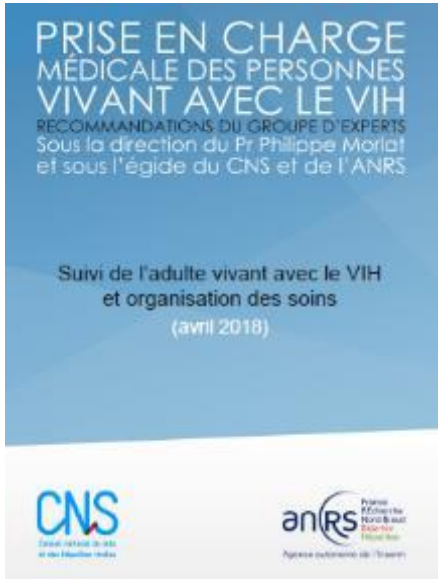
Suivi d'une personne séropositive :

Au démarrage du suivi : Bilan paraclinique préthérapeutique

Tableau 1. Bilan paraclinique initial préthérapeutique d'un adulte infecté par le VIH

Sérologie VIH : un test ELISA de 4ème génération et un test de confirmation par Western Blot avec différenciation VIH1/VIH2
Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8
Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale VIH)
Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase) et détermination du sous- type VIH-1
Recherche de l'allèle HLA-B*5701
Hémogramme avec plaquettes
Transaminases, γGT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée
Créatininémie et estimation du DFG par la méthode MDRD ou CKD-EPI
Phosphorémie à jeun
Glycémie à jeun
Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides
Recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire) ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie
Marqueurs de l'hépatite virale B* : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc
Sérologie de l'hépatite virale C
Sérologie de l'hépatite virale A [IgG]
Sérologie de la syphilis
Sérologie de la toxoplasmose
Test IGRA [Quantiféron ou T-spot TB] pour le dépistage de la tuberculose latente

*Si anti-HBs < 10 mUI/mL, proposer un rappel vaccinal contre l'hépatite B. Dans le cas d'un niveau de séro-protection faible (anti-HBs entre 10 et 100 mUI/mL), ce taux doit être contrôlé annuellement.



https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

Suivi d'une personne séropositive :

Puis suivi au long cours

- Visites **trimestrielles la première année**
- Au-delà de la première année :
  - **semestrielles si CD4 > 500, ARN VIH < 50 et absence de comorbidité** (et **mesure des CD4 1 fois/an** si CD4 > 500 depuis au moins 3 ans)
  - trimestrielles si CD4 < 200 ou comorbidités évolutives adaptées selon cinétique des CD4 et comorbidités dans les autres cas
- Intercalées avec le bilan annuel de synthèse hospitalière
- Orientation vers un programme d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) recommandée à l'initiation ou en cours de traitement (s'adapter au patient)

Tableau 3. Bilan biologique intermédiaire de surveillance chez les patients sous traitement

Dosage de l'ARN VIH plasmatique

Optionnel :

- Si CD4+ < 500/mm^3 : NFS et numération des sous-populations lymphocytaires
- Si traitement hépatotoxique ou exposition à haut risque sexuel : transaminases, γGT
- Si traitement à potentialité néphrotoxique (dont ténofovir): créatininémie avec estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI
- Si CD4 < 100/mm^3 :
  - dosage de l'antigène cryptococcique ;
  - si sérologie CMV positive : PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil tous les 1 à 3 mois.
- En cas d'exposition à haut risque ou de manifestations cliniques et/ou biologiques compatibles avec une IST :
  - dépistage des IST à chlamydia et gonocoque par PCR au niveau anal, urétral et/ou pharyngé ;
  - contrôle des sérologies hépatites virales B* et C et syphilis.

*Si anti-HBs < 10 mUI/mL, proposer un rappel vaccinal [double dose] contre l'hépatite B. Dans le cas d'un niveau de séro-protection faible (anti-HBs entre 10 et 100 mUI/mL), ce taux doit être contrôlé annuellement.

Un suivi au minimum trimestriel est nécessaire tant que les lymphocytes CD4 restent < 200/mm^3.

La fréquence des visites pour les PVVIH dont le nombre de CD4 est compris entre 200 et 500/mm^3 est au minimum semestrielle mais peut être rapprochée en fonction des comorbidités et de la cinétique des lymphocytes CD4.

Chez les PVVIH ayant des CD4+ > 500/mm^3 depuis au moins un an et un ARN VIH indétectable depuis au moins deux ans, en l'absence de comorbidité et de modification du traitement dans l'année, le bilan intermédiaire peut donc se limiter à la réalisation d'un ARN VIH semestriel (et au contrôle du DFG si prise de ténofovir).

Tableau 4. Bilan clinique annuel de synthèse d'une PVVIH

De façon systématique :

- Analyse critique pour optimisation du traitement en cours : résultats [efficacité, effets indésirables] et proposition, le cas échéant, d'adaptation thérapeutique en tenant compte de la mise à disposition des génériques, des nouvelles associations et des nouvelles molécules disponibles
- Interrogatoire à la recherche des événements de santé de l'année et des risques d'exposition aux hépatites virales et IST
- Examen clinique complet, incluant la recherche de lipodystrophie
- Discussion sur la vie sexuelle et affective, des difficultés éventuelles de prévention de la transmission du VIH, du désir d'enfant.
- Bilan social et du statut professionnel en mobilisant les travailleurs sociaux le cas échéant
- Réévaluation du statut vaccinal
- Prise en charge du tabagisme le cas échéant, des autres addictions et dépistage de la prise de toxiques
- Bilan de l'hygiène de vie : diététique et activité physique
- Dépistage de la dépression, si besoin au moyen d'outils validés [questionnaire PHQ9 ou autoquestionnaire CES-D]
- Dépistage des cancers : Selon le calendrier spécifique aux PVVIH (*Cf.* tableau 7 et chapitre « Cancers »)

De façon conditionnelle par rapport à l'âge :

- Dépistage des troubles cognitifs (à partir de 50 ans)
- Évaluation du risque cardiovasculaire selon l'algorithme SCORE* (validée entre 40 et 65 ans) tous les cinq ans
- Dépistage de l'ostéoporose par ostéodensitométrie [associée à un dosage de la vitamine D] chez la femme ménopausée, l'homme > 60 ans ou si facteurs de risque (*Cf.* chapitre « Comorbidités »)

Le bilan annuel biologique de synthèse recommandé comporte :

Tableau 5. Bilan annuel biologique de synthèse d'une PVVIH sous traitement ARV

De façon systématique :

- NFS plaquettes et numération des sous-populations lymphocytaires CD4 et CD8 (tous les deux ans si ARN VIH < 50 copies/mL sur la période et derniers CD4 sont > 500/mm^3)
- Dosage de l'ARN VIH plasmatique
- Transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines
- Créatininémie avec estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI
- Phosphorémie si prise de ténofovirDF
- Protéinurie et albuminurie/créatininurie sur échantillon

Education Thérapeutique du Patient (ETP)

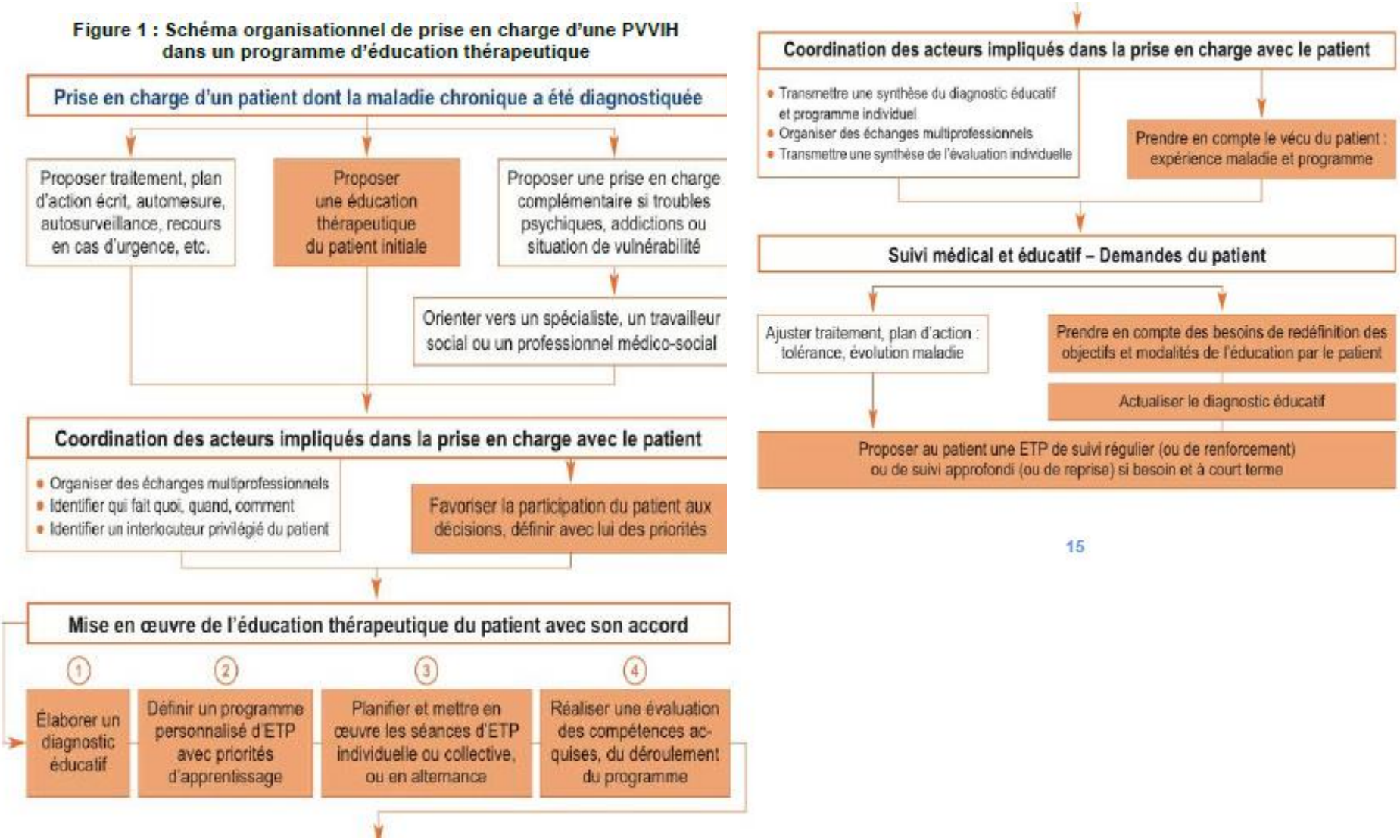
L'ETP peut ainsi être proposée à différents moments de la prise en charge :

- à la découverte de l'infection pour accompagner l'initiation du traitement
- en cas de difficultés à l'adhésion thérapeutique, de modification du traitement antirétroviral ou de l'introduction d'un traitement anti hépatite C
- en cas d'échec thérapeutique
- en cas d'évènement intercurrent impactant la vie de la personne
- pour aborder les aspects de santé sexuelle : prévention diversifiée du risque de transmission, IST
- en cas de désir d'enfant

Le vieillissement de la population des PVVIH et les comorbidités constituent des circonstances supplémentaires pouvant faire l'objet de recours à l'ETP. Ces équipes ETP doivent donc être développées dans les centres prenant en charge des PVVIH et soutenues dans leurs actions de prise en charge globale et de prévention.

Source: Haute autorité de santé ; Juin 2007. Recommandations. Education thérapeutique du patient. Définitions, finalités et organisation. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp

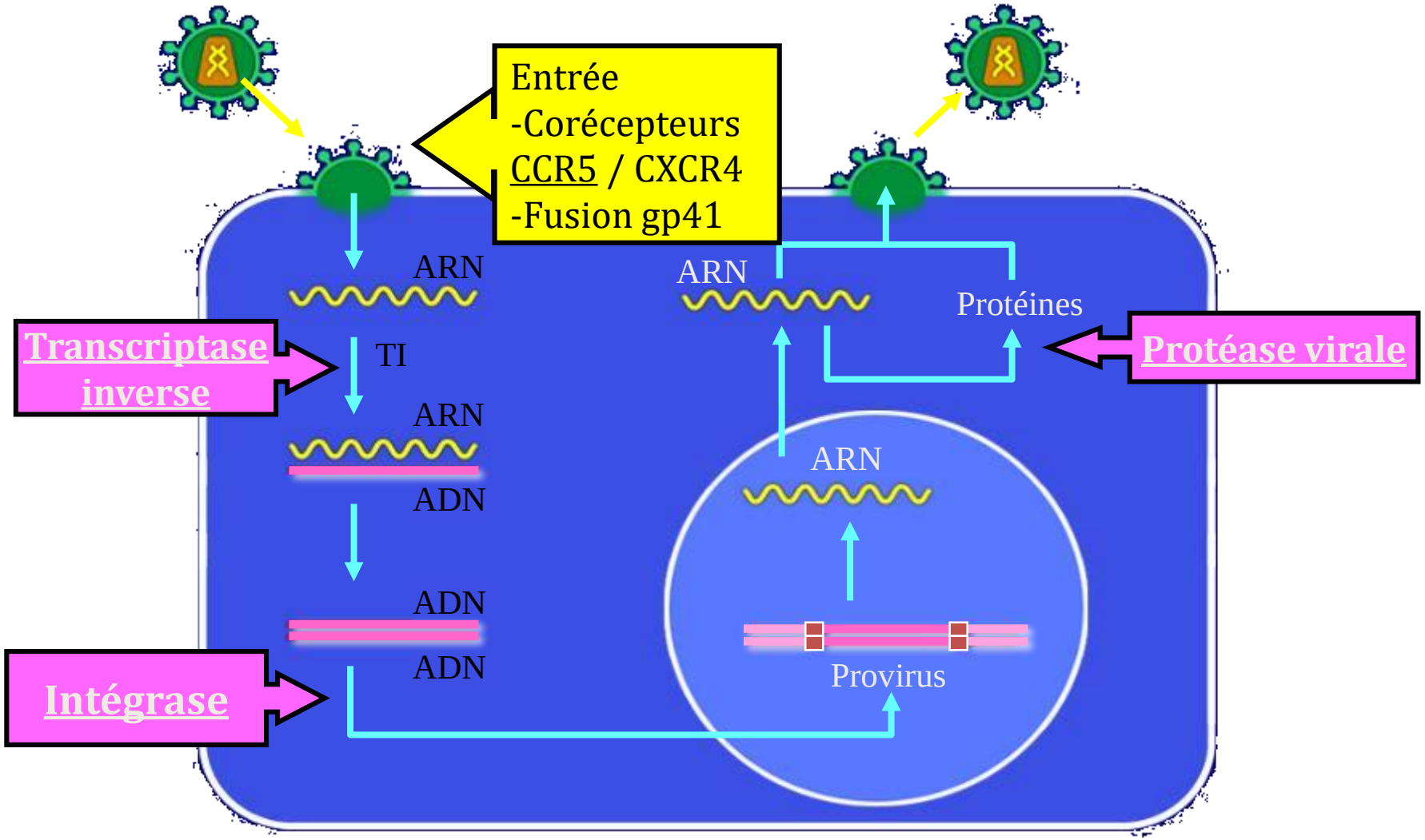
Figure 1 : Schéma organisationnel de prise en charge d'une PVVIH dans un programme d'éducation thérapeutique



TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX (ARV)

Quand traiter
Comment traiter (1ère et 2nde ligne)
Toxicités (court terme, moyen/long terme)
Interactions
Modalités de prise et conseils pratique

Cycle du VIH et cibles des antirétroviraux



Molécules ARV disponibles en France en 2020

Inhibiteurs Nucléosi(ti)diques de la Transcriptase Inverse INRT

- Zidovudine (AZT)
- Lamivudine (3TC)
- Abacavir (ABC)
- Emtricitabine (FTC)
- Ténofovir Disoproxil Fumarate (TDF)
- Ténofovir Alafénamide Fumarate (TAF)

Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse INNRT

- Doravirine (DOR)
- Rilpivirine (RPV)
- Etravirine (ETV)
- Névirapine (NVP)
- Efavirenz (EFV)

Inhibiteurs de Protéase IP

- Darunavir (DRV)
- Atazanavir (ATV)
- Lopinavir/r (LPV/r)

Inhibiteurs d'intégrase INI

- Raltégravir (RAL)
- Dolutégravir (DTG)
- Elvitégravir (EVG)
- Bictégravir (BIC)

Boosteurs

- Ritonavir (RTV)
- Cobicistat (cob)

Inhibiteur de CCR5

- Maraviroc (MRV)

Inhibiteur d'entrée

- Enfuvirtide T20

Spécialités ARV : formes non combinées (1)

INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)				
FTC	**EMTRIVA®** emtricitabine GILEAD	**1 gélule** (200 mg), **1 fois/jour**	toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
3TC	**EPIVIR®** lamivudine VIIV HEALTHCARE	**1 comprimé** (150 mg), **2 fois/jour**	toutes les 12h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
		ou 1 comprimé (300 mg), **1 fois/jour**	toutes les 24h	
	Génériques de Epivir® lamivudine	MYLAN 150 mg / MYLAN 300 mg		
TDF	**VIREAD®** ténofovir disoproxil GILEAD	**1 comprimé** (245 mg), **1 fois/jour**	toutes les 24h	à prendre avec un repas riche en graisse
	Génériques de Viread® ténofovir disoproxil	ARROW / MEDAXAN / MYLAN / SANDOZ / TEVA / ZENTIVA		à prendre au cours d'un repas
ABC	**ZIAGEN®** abacavir VIIV HEALTHCARE	**1 comprimé** (300 mg), **2 fois/jour**	toutes les 12h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
		ou 2 comprimés (300 mg), **1 fois/jour**	toutes les 24h	
INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)				
RPV	**EDURANT®** rilpivirine JANSSEN	**1 comprimé** (25 mg), **1 fois/jour**	toutes les 24h	à prendre au cours d'un repas (min. 500 Kcal)
EVR	**INTELENCE®** etravirine JANSSEN	**2 comprimés** (100 mg), **2 fois/jour**	toutes les 12h	à prendre au cours d'un repas
		ou 1 comprimé (200 mg), **2 fois/jour**	toutes les 12h	
DOR	**PIFELTRO®** doravirine MSD	**1 comprimé** (100 mg), **1 fois/jour**	toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
NVP	**VIRAMUNE®** névirapine BOEHRINGER INGELHEIM	**1 comprimé** (200 mg), **1 fois/jour les 14 premiers jours**	toutes les 12h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
		puis 1 comprimé (200 mg), **2 fois/jour**	toutes les 12h	
	Génériques de Viramune® névirapine	ARROW / MYLAN / SANDOZ / TEVA		
NVP	**VIRAMUNE LP®** névirapine BOEHRINGER INGELHEIM	**1 comprimé** (400 mg), **1 fois/jour** en remplacement des comprimés de VIRAMUNE® 200 mg pris 2 fois/jour ou en relais après 14 jours d'une prise unique de VIRAMUNE® 200 mg	toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
	Générique de Viramune LP® névirapine	SANDOZ	toutes les 24h	

Source Actions Traitements : https://www.actions-traitements.org/wp-content/uploads/2017/10/Affiche_ARV_2020.pdf

Spécialités ARV : formes non combinées (2)

		DOSAGE ET POSOLOGIE ADULTE	PLANIFICATION DES PRISES	RECOMMANDATION DE PRISE**
INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP)				
DRV	PREZISTA® darunavir JANSSEN	2 comprimés (400 mg), 1 fois/jour boostés avec 100 mg de Norvir®	toutes les 24h	à prendre au cours d'un repas
		ou 1 comprimé (600 mg), 2 fois/jour boosté avec 100 mg de Norvir® à chaque prise	toutes les 12h	
		ou 1 comprimé (800 mg), 1 fois/jour boosté avec 100 mg de Norvir®	toutes les 24h	
	Génériques de Prezista® darunavir	KRKA 600 mg; KRKA 800 mg; MYLAN 400 mg; MYLAN 600 mg; MYLAN 800 mg		
ATV	REYATAZ® atazanavir BMS	1 gélule (300 mg), 1 fois/jour boostée avec 100 mg de Norvir® (ou 2 gélules à 200 mg en fonction du traitement antirétroviral associé)	toutes les 24h	à prendre au cours d'un repas
INHIBITEURS DE L'INTEGRASE				
RAL	ISENTRESS® raltégravir MSD	1 comprimé (400 mg), 2 fois/jour	toutes les 12h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
RAL	ISENTRESS® raltégravir MSD	2 comprimés (600 mg), 1 fois/jour	toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
DTG	TIVICAY® dolutégravir VIIV HEALTHCARE	SELON LE PROFIL VIRAL: 1 comprimé (50 mg), 1 fois/jour	toutes les 24h	à prendre en dehors ou au cours des repas
		1 comprimé (50 mg), 2 fois/jour	toutes les 12h	à prendre de préférence au cours d'un repas
INHIBITEUR DU RECEPTEUR CCR-5				
MVC	CELSENTRI® maraviroc VIIV HEALTHCARE	1 comprimé (150 mg), 2 fois/jour	toutes les 12h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
		ou 1 comprimé (300 mg), 2 fois/jour	toutes les 12h	
		ou 2 comprimés (300 mg), 2 fois/jour en fonction des antiviraux associés	toutes les 12h	
INHIBITEUR DE FUSION				
T-20	FUZÉON® enfuvirtide ROCHE	1 injection sous-cutanée de 90 mg (1mL) 2 fois/jour toutes les 12h		bien suivre les recommandations de reconstitution du produit et d'injection
BOOSTER				
RTV	NORVIR® ritonavir ABBOTT	utilisé comme booster de chaque prise d'inhibiteur de protéase, c'est-à-dire pour augmenter la concentration des molécules prises en association	posologie en fonction de l'antiprotéase associé	à prendre au cours d'un repas
	Générique de Norvir® ritonavir MYLAN			

Source Actions Traitements : https://www.actions-traitements.org/wp-content/uploads/2017/10/Affiche_ARV_2020.pdf

Spécialités ARV : combinaisons 2 molécules en 1 cp

Combinaisons de deux molécules	2 MOLÉCULES/CP			
3TC+ZDV	**COMBIVIR®** lamivudine + zidovudine VIIV HEALTHCARE	**1 comprimé** (150 mg lamivudine + 300 mg zidovudine) **2 fois/jour**	toutes les 12h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
3TC+ZDV	**Génériques de Combivir®** lamivudine + zidovudine	ARROW, MYLAN, SANDOZ, TEVA		
DTG+3TC	**DOVATO®** dolutégravir + lamivudine VIIV HEALTHCARE *En cours d'évaluation (janvier 2020)*	**1 comprimé** (50 mg dolutégravir + 300 mg lamivudine) **1 fois/jour**	toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
DTG+RPV	**JULUCA®** dolutégravir + rilpivirine VIIV HEALTHCARE	**1 comprimé** (50 mg dolutégravir + 25 mg rilpivirine) **1 fois/jour**	toutes les 24h	à prendre au cours d'un repas riche en graisse
ABC+3TC	**KIVEXA®** abacavir + lamivudine VIIV HEALTHCARE	**1 comprimé** (600 mg abacavir + 300 mg lamivudine) **1 fois/jour**	toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
ABC+3TC	**Génériques de kivexa®** abacavir + lamivudine	BIOGARAN, MYLAN, SANDOZ, TEVA, ZENTIVA		
FTC+TDF	**TRUVADA®** emtricitabine + ténofovir disoproxil GILEAD	**1 comprimé** (200 mg emtricitabine + 245 mg ténofovir disoproxil) **1 fois/jour**	toutes les 24h	à prendre de préférence avec un repas
FTC+TDF	**Génériques de Truvada®** emtricitabine + ténofovir disoproxil	BIOGARAN, KRKA, MYLAN, SANDOZ, TEVA, ZENTIVA		

Source Actions Traitements : https://www.actions-traitements.org/wp-content/uploads/2017/10/Affiche_ARV_2020.pdf

Spécialités ARV : combinaisons 3 ou 4 molécules en 1 cp

ASSOCIATIONS DE PLUSIEURS MOLÉCULES

Combinaisons de trois molécules ou plus

4 MOLÉCULES/CP	DOSAGE ET POSOLOGIE ADULTE	PLANIFICATION DES PRISES	RECOMMANDATION DE PRISE **
TAF+FTC+EVG+COBI **GENVOYA®** ténofovir alafénamide + emtricitabine + elvitégravir + cobicistat GILEAD	**1 comprimé** (10 mg ténofovir alafénamide + 200 mg emtricitabine + 150 mg elvitégravir + 150 mg cobicistat) **1 fois/jour**	toutes les 24h	à prendre au cours d'un repas (400 Kcal)
TDF+FTC+EVG+COBI **STRIBILD®** ténofovir disoproxil + emtricitabine + elvitégravir + cobicistat GILEAD	**1 comprimé** (245 mg ténofovir disoproxil + 200 mg emtricitabine + 150 mg elvitégravir + 150 mg cobicistat) **1 fois/jour**	toutes les 24h	à prendre au cours d'un repas (400 Kcal)
3 MOLÉCULES/CP			
EFV+FTC+TDF **ATRIPLA®** efavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil GILEAD	**1 comprimé** (600 mg efavirenz + 200 mg emtricitabine + 245 mg ténofovir disoproxil) **1 fois/jour**	toutes les 24h	**à prendre à jeun** (1h avant ou 2h après un repas), **de préférence le soir au coucher**
EFV+FTC+TDF **Génériques de Atripla®** efavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil BIOGARAN, KRKA, MYLAN, SANDOZ, TEVA, ZENTIVA			
BIC+FTC+TAF **BIKTARVY®** bictégravir + emtricitabine + ténofovir alafénamide GILEAD	**1 comprimé** (50 mg bictégravir + 200 mg emtricitabine + 25 mg ténofovir alafénamide) **1 fois/jour**	toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
DOR+3TC+TDF **DELSTRIGO®** ténofovir disoproxil + doravirine + lamivudine MSD	**1 comprimé** (245 mg ténofovir disoproxil + 100 mg doravirine + 245mg lamivudine) **1 fois/jour**	toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
RPV+FTC+TDF **EVIPLERA®** rilpivirine + emtricitabine + ténofovir disoproxil GILEAD	**1 comprimé** (25 mg rilpivirine + 200 mg emtricitabine + 245 mg ténofovir disoproxil) **1 fois/jour**	toutes les 24h	A prendre au cours d'un repas
RPV+FTC+TAF **ODEFSEY®** rilpivirine + emtricitabine + ténofovir alafénamide GILEAD	**1 comprimé** (25 mg rilpivirine + 200 mg emtricitabine + 25 mg ténofovir alafénamide) **1 fois/jour**	toutes les 24h	A prendre au cours d'un repas
3TC+ABC+DTG **TRIUMEQ®** abacavir + lamivudine + dolutégravir VIIV HEALTHCARE	**1 comprimé** (600 mg abacavir + 300 mg lamivudine + 50 mg dolutégravir) **1 fois/jour**	toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas

Source Actions Traitements : https://www.actions-traitements.org/wp-content/uploads/2017/10/Affiche_ARV_2020.pdf

Quand traiter ?

- Depuis septembre 2013: tous les patients!

- **Objectifs du traitement (trithérapie):**
  - Améliorer **survie et qualité de vie du patient**, en restaurant son **immunité**: CD4 > 500/mm^3
  - **Diminuer le risque de contamination** en **réduisant la charge virale** du patient (Charge virale < 50 copies/mL) → le traitement ARV est aussi un outil de prévention.

- **Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, y compris s'il est > 500 /mm^3 (AI).**
- L'initiation précoce du traitement ARV, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, est associée à d'autres bénéfices : cliniques (réduction des comorbidités associées à l'infection par le VIH), immunologiques (BII), réduction du risque de transmission du VIH (AI). Le patient doit être informé de ces bénéfices.
- Lorsque le niveau de CD4 est > 500/mm^3 et stable, le traitement peut être différé en cas de non-adhésion immédiate du patient au projet thérapeutique. Le médecin, en lien avec une équipe d'éducation thérapeutique et/ou un groupe de soutien, s'efforcera alors de préparer le patient à la mise en route ultérieure du traitement.

Comment traiter en première ligne

Source : Morlat 2018

	DCI *Et commentaires indications/suivi/interactions*	Spécialités et modalités de prises
2 INTI + 1 INNTI	TénofovirDF/emtricitabine + rilpivirine *Surveillance rénale. Précaut° si clairance créat < 80 mL/min.* *Association à un IPP contre-indiquée*	**Eviplera ® ou TDF/FTC Gé + Edurant®** 1 cp ou 2 cp en 1 prise / j Avec repas.
	TénofovirAF/emtricitabine/rilpivirine *contre-indiquée si clairance créat < 30 mL/min.* *Association à un IPP contre-indiquée*	**Odefsey ®** 1 cp en 1 prise / jour Avec repas.
2 INTI + 1 INI	TénofovirDF/emtricitabine + dolutégravir *Surveillance rénale. Précaut° si clairance créat < 80 mL/min.* *Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir*	**Truvada ® ou TDF/FTC Gé + Tivicay®** 2 cp en 1 prise / jour Avec repas (même léger)
	Abacavir/lamivudine + dolutégravir *Uniquement si HLA-B*5701 négatif.* *Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir.*	**Triumeq ® ou ABC/3TC Gé + Tivicay®** 1 cp ou 2 cp en 1 prise / j Avec ou sans repas
	TénofovirAF/emtricitabine/elvitégravir/c *Surveillance rénale. Précaut° si clairance créat < 80 mL/min et contre-indiquée si clairance créat < 70 mL/min.* *Interactions médicamenteuses avec cobicistat*	**Genvoya ®** 1 cp en 1 prise / jour Avec repas (même léger)
	TénofovirDF/emtricitabine +raltégravir *Surveillance rénale. Précaut° si clairance créat < 80 mL/min.* *Peu d'interactions médicamenteuses avec le raltégravir.*	**Truvada ® ou TDF/FTC Gé + Isentress® 600mg (2cp)** 3 cp en 1 prise / jour Avec repas (même léger)
2 INTI + 1 IP/r	TénofovirDF/emtricitabine + darunavir/r *Surveillance rénale. Précaut° si clairance créat < 80 mL/min.* *Interactions médicamenteuses avec le ritonavir.*	**Truvada ® ou TDF/FTC Gé + Prezista®/ Norvir ® 800/100mg** 3 cp en 1 prise / jour. Avec repas.

https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_tableau-synoptique.pdf

Coût des associations d'ARV de 1ère ligne

Tableau 3 : Coût de traitement des différentes associations d'antirétroviraux recommandées dans le tableau 2, classées par ordre croissant de prix (prix public ville TTC notifiés sur http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI ; consulté en mars 2018).

Associations recommandées - Noms commerciaux (DCI)	Cout mensuel (€)	Coût annuel (€)
TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Edurant® (rilpivirine)	441,86	5 302
TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Prezista®/Norvir® (darunavir/r, 800/100mgx1/j)	622,18	7 466
Odefsey® (ténofovir alafénamide/emtricitabine/rilpivirine)	620,33	7 444
TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Isentress® (raltégravir 2 x 600 mg en une prise/j)	732,77	8 793
Abacavir/lamivudine (Gé) + Tivicay® (dolutégravir)	764,77	9 177
TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Tivicay® (dolutégravir)	784,37	9 412
Genvoya® (ténofovir alafénamide/emtricitabine/elvitégravir /cobicistat)	881,48	10 578
Triumeq® (abacavir/lamivudine/dolutégravir)	927,74	11 133

Source : Morlat 2018

Y a-t-il des ARV contre-indiqués chez la femme enceinte?

- **Le dolutégravir (Tivicay ®, Triumeq ®)**

et

- L'**efavirenz** (Sustiva ®, Atripla ®)

sont **contre-indiqués** pendant le 1er trimestre de grossesse.

Sources:

RCP Dolutégravir : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508141054/anx_141054_fr.pdf

Communiqués ANSM mai 2018

https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anomalies-de-fermeture-du-tube-neural-chez-les-enfants-nes-de-meres-traitees-par-le-dolutegravir-pendant-la-grossesse-Point-d-information

https://ansm.sante.fr/content/download/144701/.../DHPC-180605-dolutegravir.pdf

Pourquoi 1ère puis 2ème puis 3ème ligne de traitement?

- Le génome du VIH peut muter et devenir résistant à certains traitements ARV.

Un virus résistant peut se multiplier en présence de traitement, la charge virale remonte et devient détectable ; une analyse du génome viral (génotypage de l'ARN viral) confirmera la résistance.

Si la 1ère ligne de traitement n'est plus efficace (échec thérapeutique) la combinaison ARV doit être modifiée pour passer à la 2ème ligne.

- Une résistance peut survenir si:
  - Infection par un virus déjà résistant (nécessité du génotypage initial)
  - Traitement efficace mais mauvaise observance > la concentration minimum efficace n'est pas atteinte > le virus se multiplie en présence d'ARV > mutations de résistance au traitement mal pris (→ génotypage).
  - Traitement efficace et patient observant mais mauvaise absorption ou faible biodisponibilité du médicament dans l'organisme > la concentration minimum efficace n'est pas atteinte > le virus se multiplie en présence d'ARV > mutations de résistance au traitement (→ génotypage et dosage ARV).

Pourquoi 1ère puis 2ème puis 3ème ligne de traitement?

1re ligne de traitement = 1re combinaison prescrite (trithérapie recommandée) à une PVVIH qui n'a jamais pris d'ARV
➜ Personne « naïve » de traitement

Développement de **mutations**,
le virus se multiplie malgré le traitement ARV.
Il est devenu **résistant à la 1re ligne**.
➜ Situation « d'échec thérapeutique »

Changement de stratégie thérapeutique

2e ligne de traitement = 3 molécules dont au moins 2 sont différentes de la 1re ligne

http://www.vihservices.fr/wp-content/uploads/2014/11/JANSSEN-VIH-et-RESISTANCE1.pdf

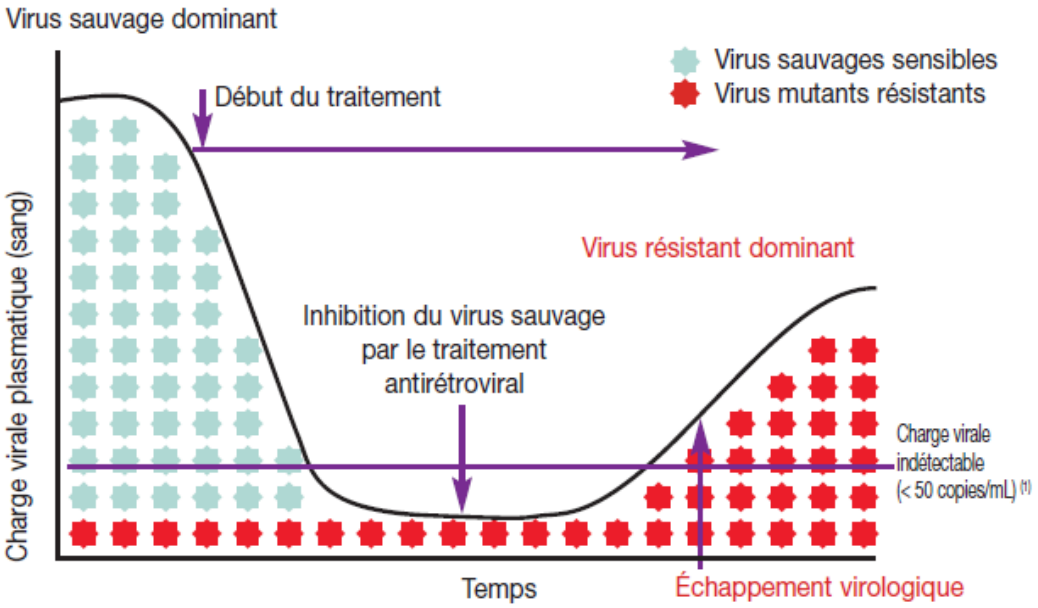
Risque de résistance si le TARV n'est pas optimal

2. QUELS SONT LES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE ?

- Quand une mutation crée une souche de VIH résistante, l'organisn de la personne chez qui se produit ce phénomène présente **2 type de virus** [3] :
  - ✓ un virus **sauvage** (il s'agit de la souche initiale) alors **inhibé p un traitement ARV adapté**
  - ✓ un virus **« mutant » et résistant** qui se développe et se reproduit même en présence du traitement ARV
- On parle alors de phénomène de **« sélection »** [3].

Dans ce cas, votre médecin vous proposera un **ajustement adéquat de votre traitement.**

La prévention de la sélection de mutants résistants nécessite de maintenir une charge virale sous traitement ARV à un seuil < 50 copies/mL [3].



http://www.vihservices.fr/wp-content/uploads/2014/11/JANSSEN-VIH-et-RESISTANCE1.pdf

Barrière génétique

- Les classes thérapeutiques de traitements ARV sont plus ou moins **sensibles aux mutations du virus**. C'est ce que l'on appelle la **barrière génétique des traitements ARV** [5,7] :

  ✓ Un traitement ARV a « une faible barrière génétique », s'il suffit de peu de mutations pour que le VIH résiste à ses effets.

  ✓ Et inversement, un traitement ARV a « une haute barrière génétique », s'il faut plus de mutations pour que le VIH résiste à ses effets.

http://www.vihservices.fr/wp-content/uploads/2014/11/JANSSEN-VIH-et-RESISTANCE1.pdf

Demi-vie (plasmatique) d'élimination du traitement ARV

- Doit également être prise en compte: plus elle est longue, plus la molécule perdure longtemps dans l'organisme (en quantité de plus en plus faible). **En cas de prise ratée ou de traitement arrêté plusieurs jours** la/les molécules ayant une longue demi-vie (INNRT par ex) restent **présentes dans le sang en faible concentration en dessous de la zone thérapeutique > risque d'apparition de résistances à ces molécules.**

ARV à demi-vie courte (<6h): ABC, 3TC, AZT

ARV à demi-vie moyenne (9-15h): TDF, FTC, LPV, ATV, DRV, RAL, EVG+cob, DTG, MVC

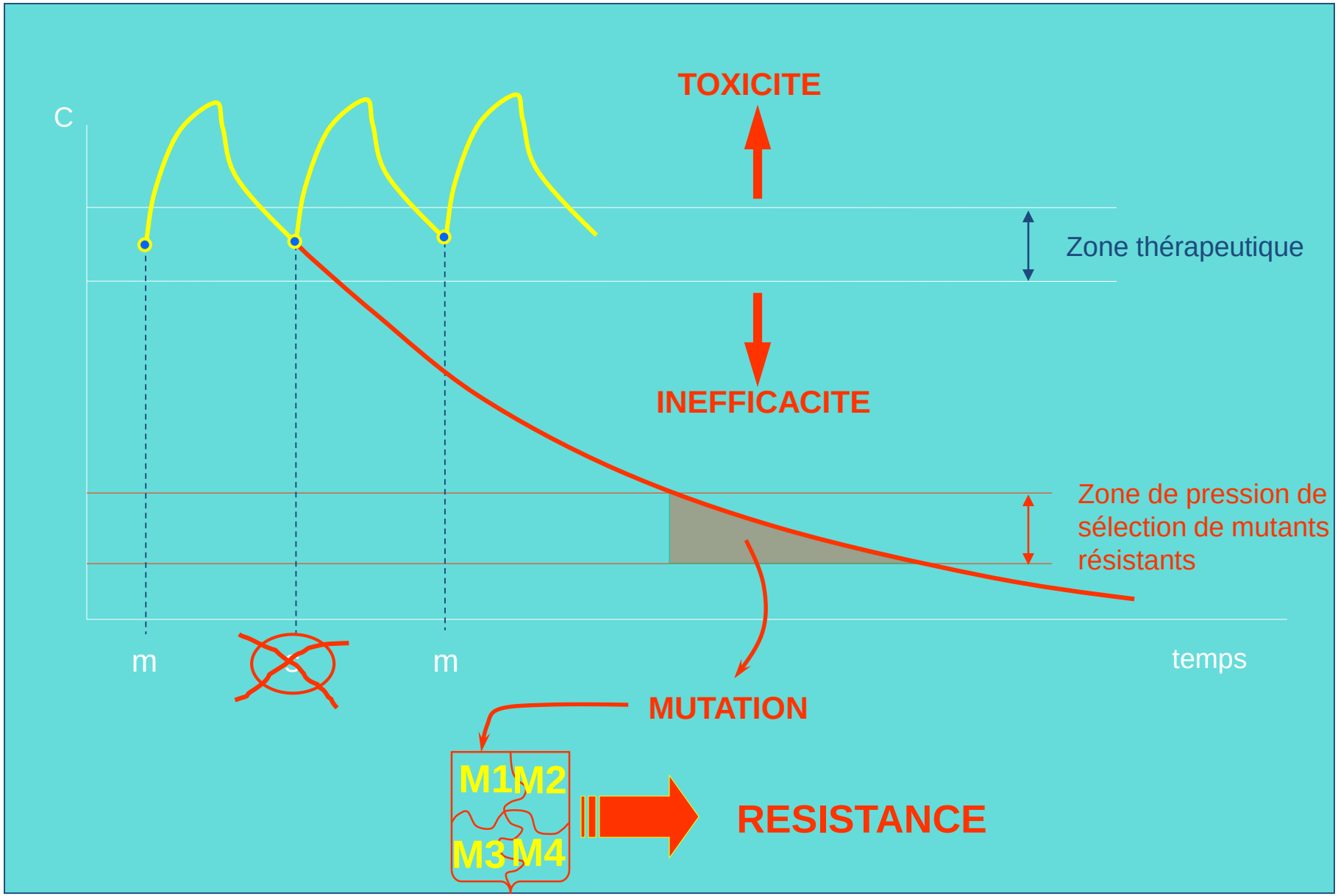
ARV à longue demi-vie (>30h): TAF, EFV, NVP, ETV, RPV (=TAF + tous INNRT)

→Pour chaque traitement ARV, la demi-vie est indiquée sur la notice

(ou rapport Morlat 2018: Annexe Pharmacologique

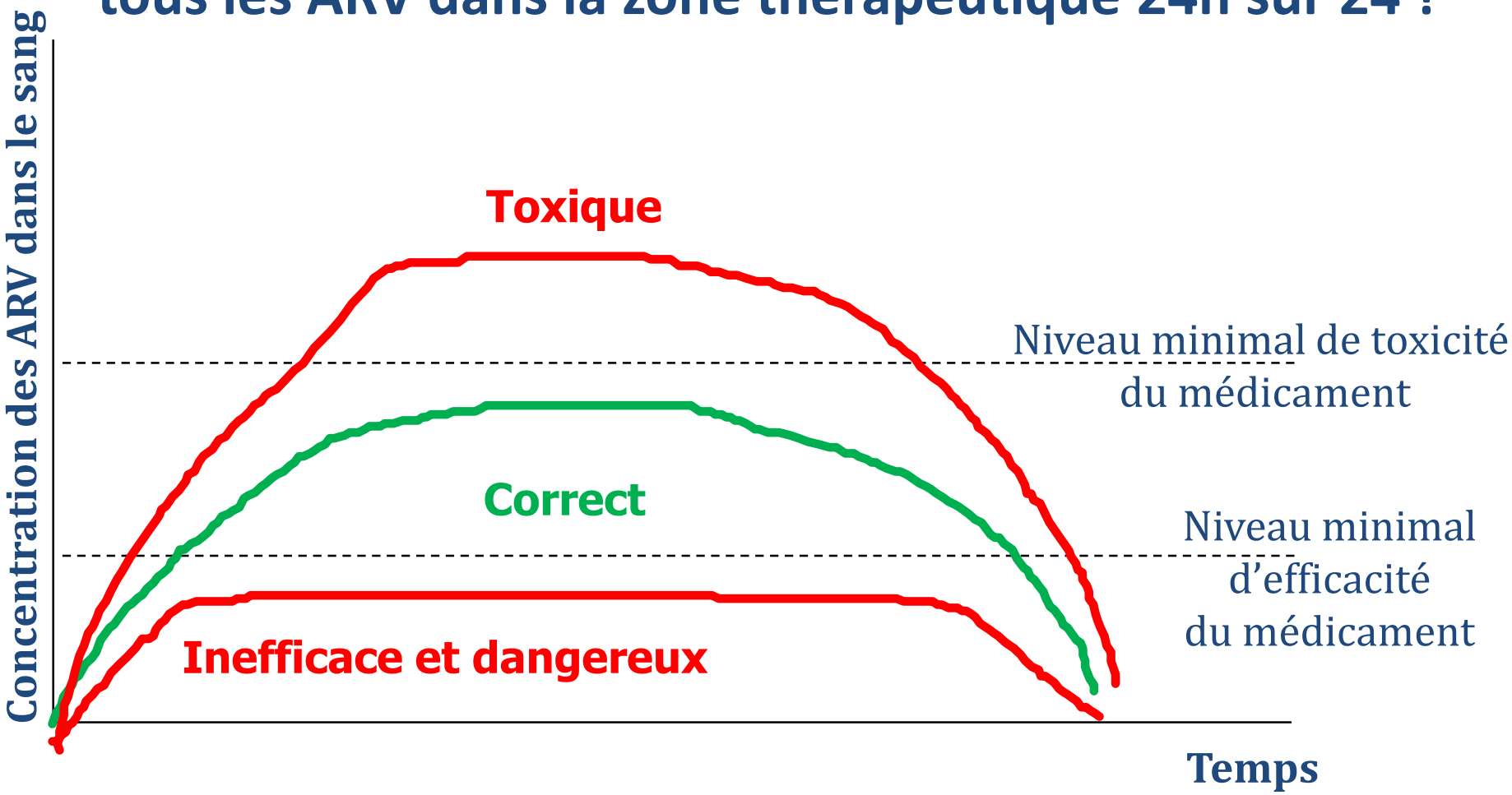
https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/03/experts-vih_pharmacologie.pdf)

Zone thérapeutique et sélection de résistance



Enjeux de l'observance aux ARV

Objectifs = maintien des concentrations plasmatiques de tous les ARV dans la zone thérapeutique 24h sur 24 !



Le succès du traitement dépend donc …

D'une puissance antirétrovirale continue

→ molécules puissantes

→ et/ou association de molécules (tri- …)

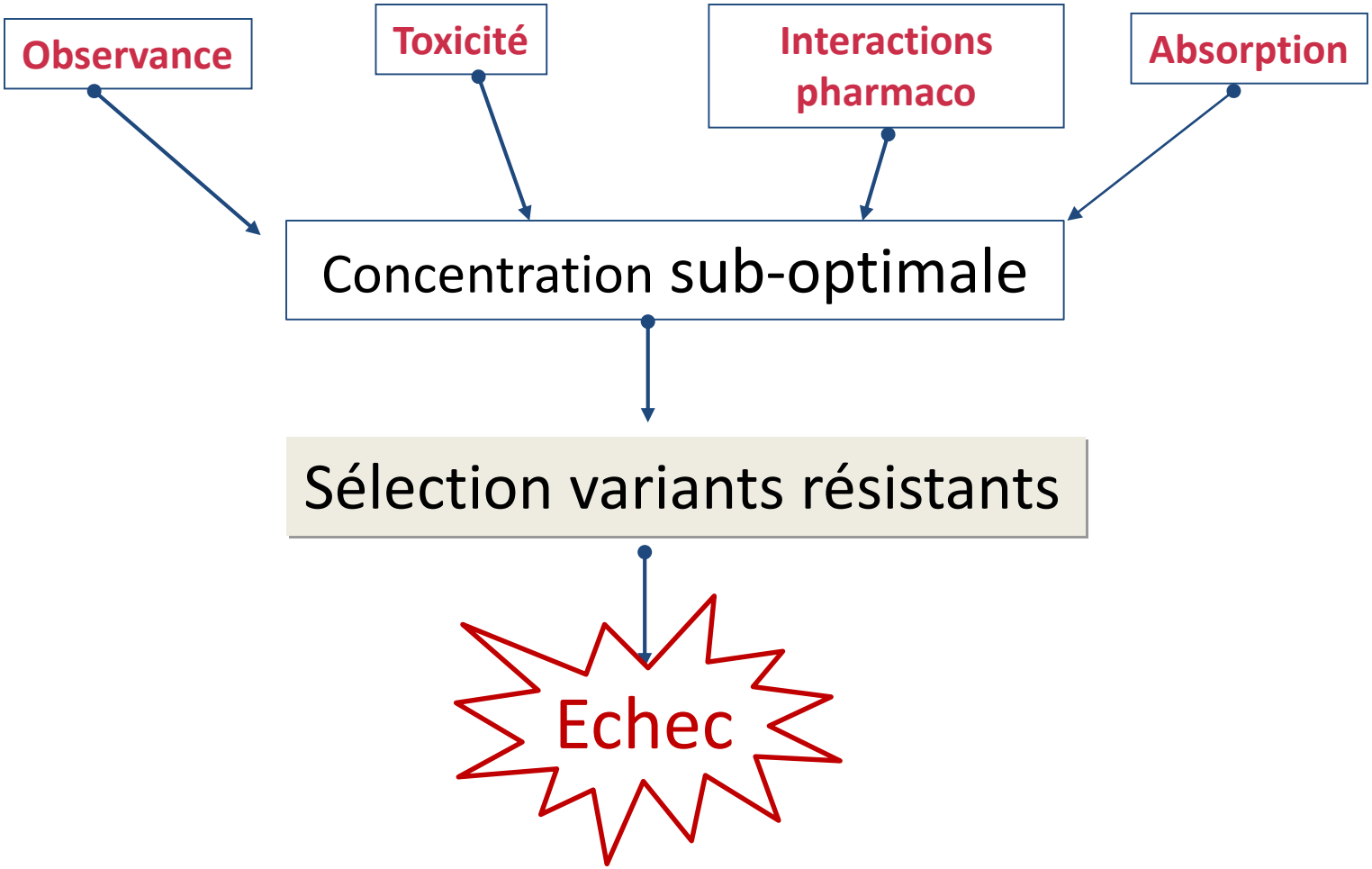
→ et maintien de concentrations efficaces sur les cibles cellulaires

→ PRISE DES TRAITEMENTS ARV, CONTINUE et A VIE

→En pratique le pharmacien pourra s'appuyer sur ces éléments pour sensibiliser la personne sous traitement ARV:

•sur l'importance de l'observance thérapeutique

•sur le danger de suspendre les associations avec ARV à longue demi-vie (INNRT par ex)



Comment traiter en seconde ligne? *(1)*

- Echec virologique suspecté → évaluer une inobservance éventuelle. Accompagner le patient vers une meilleure observance si facteurs de risque détectés (supporte mal effets indésirables, problèmes psychologiques, précarité…). Réévaluer la charge virale après cet accompagnement.

- **En cas d'échec virologique** (CV> 200 copies / mL > 6 mois):
  - Recours au génotypage du virus (déjà fait en bilan initial)
    - Permet de mettre en évidence les résistances virales (mutations)
    - Afin de construire le schéma thérapeutique le plus efficace possible
  - Recours aux dosages pharmacologiques des ARV
    - Suivi d'un nouveau traitement : le dosage précoce est recommandé notamment en cas d'interaction attendue, d'insuffisance hépatique, chez les personnes co-infectées par le VHB ou VHC, chez la femme enceinte, en cas de malabsorption et en cas d'insuffisance rénale (TDF)
    - Echecs virologiques : le dosage est recommandé notamment si la réduction de la charge virale est insuffisante ou lors d'un rebond virologique.
    - Toxicité (effets indésirables) : le dosage est recommandé notamment si la toxicité est dose-dépendante.

Tests de résistance et prise en charge thérapeutique

Séquençage → Liste des mutations

Analyse electro-phorégramme +++

Algorithme → Liste des ARV

- Résistance
- Résistance possible
- Absence de résistance

Prise en charge → Choix du TTT

- Tolérance/Adhérence
- Histoire thérapeutique
- Génotypes antérieurs
- Dosage ARV

Multidisciplinarité

Source: http://vih.org/sites/default/files/Bases%20de%20la%20r%C3%A9sistance%20du%20VIH%20aux%20%20ARV%20-%20Dr.%20Bernard%20Masquelier.pdf

Exemple de résultat de génotypage

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)		1		S - Susceptible
Ziagen® Abacavir (ABC)		1		S - Susceptible
Zerit® Stavudine (D4T)		1		S - Susceptible
Videx® Didanosine (DDI)		1		S - Susceptible
Viread® Tenofovir DF (TDF)		1		S - Susceptible
Retrovir® Zidovudine (ZDV)		1		S - Susceptible

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)		1		S - Susceptible
Etravirine Etravirine TMC125 (ETV)		1		S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *		1		S - Susceptible

Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	10I, 10V, 46L, 60E	3		R - Resistance
Prezista® / Norvir® 600/100 Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV)	11I, 32I, 47V	2		I - Possible resistance
Crixivan® Indinavir (IDV)	46L, 82A	3		R - Resistance
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	10I, 10V, 20R, 46L, 63P, 82A	2		I - Possible resistance
Viracept® Nelfinavir (NFV)	10I, 36I, 46L, 82A	2		I - Possible resistance
Invirase® / Norvir® 1000/100 Saquinavir / Ritonavir (SQV_RTV)	10I, 10V, 20R, 62V, 82A	3		R - Resistance
Aptivus® / Norvir® 500/200 Tipranavir / Ritonavir (TPV_RTV) **		1		S - Susceptible
Telzir® / Norvir® 700/100 Fosamprenavir / Ritonavir (fosAPV_RTV)	10I, 10V, 32I, 36I, 47V, 62V, 82A	3		R - Resistance

Optimisation du traitement ARV en cas de succès virologique

https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_optimisation.pdf

Le groupe d'experts recommande que cette réflexion sur l'optimisation du traitement antirétroviral se fasse une fois par an à l'occasion du bilan annuel de synthèse

- Une fois le succès virologique obtenu (CV < 50 copies/mL depuis au moins 1 an) une modification personnalisée du traitement peut permettre de:
  gagner en **tolérance**
  et/ou **simplicité d'administration**
  et/ou prévenir la **toxicité** de certains médicaments

  } **Tout en maintenant l'efficacité immunovirologique**

- Enfin, le **coût** du traitement peut également être une raison de changer:
- Si **plusieurs combinaisons possibles** (à efficacité, tolérance et simplicité de prise égale) > opter pour la moins couteuse
- Remplacement du (des) médicament(s) princeps par des **génériques**
- Condition: présenter clairement au patient les conséquences du changement et en recueillant sa **pleine adhésion** à ce changement.

Dans tous les cas, la **simplification** du traitement doit être **discutée avec le patient.**

Optimisation: exemples de SIMPLIFICATION (Morlat 2017)

Diminution	Exemples
du nombre de prises	IP/r (darunavir/r et atazanavir/r) en 1 prise par jour *vs* 2 prises par jour.
du nombre de prises et du nombre de comprimés 3 cp en 2 prises/jour → 1 cp en 1 prise / jour	TDF/FTC + RAL *vs* TDF/FTC/EVG/c
du nombre de comprimés 2 cp en 1 prise / jour → 1 cp en 1 prise / jour	TDF/FTC + IP/r *vs* TDF/FTC/EVG/c 2 INTI + INNTI *vs* TDF/FTC/EVG/c TDF/FTC + IP/r vs TDF/FTC/RPV ;
de dose	diminution de dose d'EFV dans une combinaison 2 INTI + INNTI soit 600 mg d'EFV *vs* 400 mg d'EFV *(efficacité non inférieure démontrée dans l'essai ENCORE1). G*ain de tolérance, **MAIS** 2 cp à 200 mg d'EFV *vs* 1 cp à 600 mg d'EFV. Diminution de la dose d'IP dans une combinaison IP/r+2INTI: non recommandée, évaluation en cours.

Optimisation: exemples de SIMPLIFICATION

Diminution	Exemples
du nombre d'ARV Passage à une ***bithérapie***	1 INTI + 1 IP/r : lamivudine + lopinavir/r ; lamivudine + atazanavir/r; IP/r + raltegravir (seulement si nécessité absolue d'arrêt de tout INTI (ex: insuff. rénale et HLA B*5701 positif)) 1 INNTI + 1 IP/r: RPV+DRV/r
Passage à une ***monothérapie d'IP/r***	Monothérapie DRV/r possible. (monothérapie par DTG non recommandée)
Retrait du ritonavir en association avec l'atazanavir ***(« déboostage »)***	Dans ce cas, l'atazanavir est donné à 400 mg (contre 300 mg dans l'option atazanavir/r). Ne choisir cette option que pour des patients dont l'observance est maximale !
du nombre de jours de traitement = prises du traitement ***4 ou 5 jours consécutifs sur 7*** avec des ARV à longue durée d'action.	Schéma possible **au cas par cas.** Cette stratégie thérapeutique n'ayant pas encore montré sa pleine efficacité, elle est encore **en cours d'évaluation.**

Optimisation: BITHERAPIES recommandées

Recommandées par le groupe d'experts (source: Morlat, juillet 2017)

- **Darunavir/r + Lamivudine** *il existe un ensemble d'essais démontrant qu'un switch par IP/r + 3TC permet de maintenir le succès virologique chez la plupart des patients. Cette stratégie peut donc être proposée, en particulier lorsque l'IP est le darunavir.*
- **Dolutégravir + Rilpivirine** *Au vu des résultats des essais SWORD, le remplacement d'une trithérapie par l'association dolutégravir + rilpivirine peut être envisagé chez des patients n'ayant jamais eu d'échec virologique antérieur et à qui on souhaite proposer un traitement sans INTI ni IP/r.*
- **Association IP/r + Raltégravir** *cette stratégie ne peut être recommandée. Elle peut toutefois être considérée dans des situations particulières imposant l'arrêt de tout INTI.*
- **Monothérapie par le Darunavir/r** *si le recours à une stratégie de simplification par une monothérapie d'IP/r est envisagé chez un patient (en tenant compte des considérations générales), le switch doit reposer sur l'utilisation de darunavir/r. La monothérapie d'IP/r permet de plus de réduire le coût de traitement de moitié.*

Non recommandées par le groupe d'experts

- Association Dolutégravir+Lamivudine
- Association Raltégravir + Maraviroc
- Association IP/r + INNTI
- Monothérapie par le Dolutégravir

TOXICITÉ DES ARV

Toxicités ARV: à court terme (1)

Prévention des ces effets précoces en :

→ expliquant au patient les effets indésirables possibles au démarrage du traitement,

→ en le rassurant sur le fait que ces effets ne sont pas systématiques, qu'ils s'estompent généralement au bout de quelques semaines et que si ce n'était pas le cas on peut changer pour un traitement mieux toléré,

→en lui décrivant bien les signes d'allergie sévère et lui conseiller de consulter le médecin rapidement s'il détecte des signes d'allergies.

ALLERGIE

- Névirapine (Viramune° et génériques), Efavirenz (Sustiva° et génériques) → consulter en urgence.

=atteintes cutanées et/ou hépatique.

- Abacavir (Ziagen°, Kivexa°, Trizivir°) → consulter en urgence, arrêter le traitement sans reprise (carte à conserver).

=Hypersensibilité retardée. Dépendant HLA B5701 systématiquement recherché (5% caucasiens)

Survenue vers le 10ème jour de traitement

Symptômes possibles : fièvre élevée, rash, troubles digestifs, fatigue musculaire, léthargie, toux.

Toxicités ARV: à court terme (2)

DIGESTIVE

- Nausées
  - Fractionner repas
  - Amélioration par métoclopramide, métopimazine, dompéridone

- Diarrhées (surtout avec Inhibiteurs de protéase, notamment ritonavir (Norvir°) et lopinavir/r (Kaletra°))
  - Adapter alimentation (cf diapo suivante: guide Actif Santé 'prendre soin de son ventre')
  - Amélioration par lopéramide

NEUROLOGIQUE

- Efavirenz (Sustiva° et génériques, Atripla°) → consulter, adapter heure prise et posologie.
- Sommeil perturbé, insomnies, cauchemars, vertiges au réveil : surtout les premiers jours
- Facteurs de risque : fragilité psychologique, dépression, susceptibilité génétique
- Concentration dépendante : dosage plasmatique et adapter la posologie

Exemple de fiche de conseils sur les troubles digestifs

L'appareil digestif ayant pour rôle de trier et transformer l'alimentation, celle-ci joue aussi un rôle d'influence sur le transit et peut amplifier ou réduire certaines diarrhées.

Voici quelques suggestions appliquées seules ou en complément des autres pistes énumérées dans cette brochure.

1. Dans un premier temps, il est essentiel d'éviter autant que possible

- les plats épicés, les fritures et matières grasses, les menus ou aliments comprenant du beurre ou de la margarine,
- certains aliments tels que : Le chocolat, les aliments riches en sucre; les fromages et le lait de vache,
- certaines boissons comme : Le café et autres breuvages caféinés (excépté le Coca Cola, Pepsi et autres), les boissons alcoolisées, les liquides riches en sucre.

2. Privilégier les aliments suivants contenant beaucoup de fibres alimentaires solubles tels que

- des suppléments de fibres solubles que l'on fait dissoudre dans de l'eau avant de boire,
- le riz, et l'eau dans lequel celui-ci a été cuit.

Augmentez lentement votre consommation de fibres alimentaires afin de limiter les gaz intestinaux qu'elles risquent d'engendrer.

Ces aliments riches en fibres absorbent de l'eau et grossissent à l'intérieur de l'intestin, de sorte que les différents contenus de celui-ci se lient les uns aux autres.

Le volume des selles peut ainsi augmenter en conséquence et le transit intestinal sera ralenti, notamment lors de diarrhées très liquides.

Enfin, Il est important de faire ce qui suit aussi longtemps que les diarrhées persistent;

- Augmentez lentement votre consommation de fibres alimentaires. Ceci permettra de limiter les gaz intestinaux,
- mangez davantage et privilégiez si possible les aliments riches (manger très calorique);
- buvez beaucoup de liquides (eau, jus, tisanes, bouillons et boissons diluées à base de jus de fruit) afin de remplacer ceux que vous perdez.

Il est essentiel de prévenir la déshydratation lorsque vous souffrez de diarrhées quelqu'en soit la cause.
Il est très important de boire beaucoup d'eau quotidiennement, un minimum de 1,5 litre d'eau ou d'équivalent.

Lorsque la diarrhée est grave et importante, il faut rééquilibrer les électrolytes du corps, (chlorure de sodium, potassium). Les jus de légumes et de fruits, les nectars et les bouillons (dilués à l'eau pour favoriser l'absorption) sont souvent utiles.

L'eau de riz peut également être consommée toute seule pour hydrater, elle est également porteuse de fibres solubles.

Les sels de réhydratation recommandés par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) sont disponibles à prix abordables en pharmacie; Parlez en à votre pharmacien.

ASTUCE
Mélanger une cuillerée à café de sel léger dans un litre de jus d'orange, de nectar d'abricot, de pêche ou de poire, dilué à l'eau.

guide: http://actifsante.org/documents_pdf/prendre_soin_ventre.pdf

Toxicités ARV: à moyen ou long terme (1)

- **ATTEINTES MITOCHONDRIALES**
  - Hématologique (anémie): zidovudine
  - Musculaire (myopathies): zidovudine
  - Rénale (tubulopathie, Fanconi) : ténofovir (*atténuée avec le TAF*) et atazanavir/r

- **TOXICITÉ OSSEUSE**
  - Ténofovir (surtout sINIdice de masse corporelle faible)
  - Perturbation équilibre P/Ca ; diminution de la minéralisation

- **TOXICITÉ HÉPATIQUE**
  - Névirapine ++ (3 premiers mois), Efavirenz
  - inhibiteurs de protéase (stéatose?)

→Prévention par une surveillance clinique et biologique régulière:
bilan hématologique (NFS), rénal (créatinine) et hépatique (transaminases, bilirubine…)
+ Mettre en garde sur les traitements à éviter en automédication pour éviter des toxicités cumulées (et/ou des interactions).
(ex: si risque de toxicité rénale, déconseiller (voire proscrire) la prise d'AINS en automédication)

Toxicités ARV: à moyen ou long terme (2)

TROUBLES METABOLIQUES => IP++

- Hyperlipidémies
- diabète sucré

→ facteurs de risque cardiovasculaire

→ Traitement préventif par une éducation diététique et physique

LIPODYSTROPHIES => IP ++ *(beaucoup moins fréquentes avec DRV et ATV)*

- Lipo-hypertrophie avec accumulation centrale des graisses
- Lipo-atrophie faciale : *beaucoup moins fréquentes avec INTI nouvelles générations*

→ Pas de traitement préventif connu

→Traitements correcteurs chirurgicaux = injections de substance de comblement : ex Newfill ®

PRISE DE POIDS => INI associés au TAF ?

→ facteurs de risque cardiovasculaire

→Traitement préventif par une éducation diététique et physique

(source: McCann K, Moorhouse M, Sokhela S, et al. The ADVANCE clinical trial: changes from baseline to week 96 in DXA-assessed body composition in TAF/FTC+DTG compared to TDF/FTC+DTG, and TDF/FTC/EFV. 17th European AIDS Conference, November 6-9, 2019, Basel. Abstract 3/3. http://www.natap.org/2019/EACS/EACS_31.htm)

Conduite à tenir devant des effets indésirables (EI)

- Informer le patient, si possible lors d'une consultation d'ETP et à minima lors d'un conseil pharmaceutique lors de la délivrance du traitement ARV:
  - Des EI fréquents et précoces (rares avec molécules récentes)
  - Des signes d'apparition
  - De la conduite à tenir

- Orienter vers le médecin en charge pour:
  - évaluer l'origine, la nature, la gravité et l'urgence de l'EI
  - décider d'adapter, d'arrêter, de modifier le traitement
  - surveiller les signes cliniques et biologiques

Attention particulière chez les personnes âgées

Les PVVIH âgées sont plus à risque d'effets indésirables médicamenteux car:

- leurs capacités de **métabolisation et d'élimination** des médicaments sont amoindries → **ajustement de dose** parfois nécessaire.
- ils sont souvent « **poly-médiqués** »
  - les **toxicités** des différents traitement peuvent se cumuler
  - **plan de prise** souvent lourd et complexe

  →risque **d'erreurs** de prises → risque augmenté de surdosage/sous-dosage.

  → risque de **démotivation** à prendre le traitement → diminution de l'observance.

Rôle important du pharmacien qui a une **vue d'ensemble** sur les traitements des personnes âgées et qui peut **prendre le temps de dialoguer régulièrement** avec elles

→ Le pharmacien peut **détecter d'éventuelles interactions dangereuses** et **accompagner les personnes âgées** pour intégrer au mieux la prise de leurs traitements dans leur quotidien.

INTERACTIONS ENTRE LES ARV ET LES TRAITEMENTS ASSOCIÉS

- Interactions par toxicité rénale cumulée (AINS)

- Interactions avec les traitements gastro-intestinaux
(Anti H2, IPP, anti acides topiques, argiles et charbons)

- Traitements dont l'efficacité peut être diminuée par certains ARV
(contraceptifs oraux)

- Traitements dont la toxicité peut être augmentée avec les ARV boostés
(statines, antifongiques azolés, cardiovasculaires, IPDE5, corticoïdes inhalés, antifongiques azolés, TSO…)

- Traitements dont la toxicité peut être augmentée avec des ARV non boostés (metformine)

- Traitements qui peuvent entrainer un sous dosage en ARV (millepertuis, anti épileptiques, antituberculeux, suppléments calcium, magnésium, fer ou multivitamines)

- Interactions avec boissons et drogues (jus de pamplemousse, alcool, drogues)

Données pharmacologiques de chaque ARV

Source: annexe pharmacologique du Rapport Morlat:

https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/03/experts-vih_pharmacologie.pdf

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte et contraintes alimentaires	Demi-vie (Plasmatique sauf mention contraire)	Concentrations plasmatiques résiduelles observées aux posologies recommandées en ng/mL*	Voies d'élimination	Caractéristiques PK
INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE Activation par phosphorylation intracellulaire Seul le dérivé tri-phosphorylé (tri-P) intracellulaire est actif (soit di-P pour le TFV) (dosage non recommandé en pratique clinique)					
Abacavir (ABC)	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	Plasmatique ~ 1,5h Intracellulaire 12-26h (tri-P)	<1 – 20 ng/ml	Hépatique (substrat UGT1A1 et alcool-deshydrogenase) Rénale sous forme inchangée < 5%	tri-P Substrat (ABC) : P-glycoprotéine, BCRP-1
Emtricitabine (FTC)	200 mg x 1/j	Plasmatique ~ 10h Intracellulaire 35-40 h (tri-P)	20 -160 ng/ml	Rénale >80% sous forme inchangée	
Lamivudine (3TC)	150 mg x 2/j Ou 300 mgx1/j	Plasmatique 5-7h Intracellulaire 12-15h (tri-P)	90 - 140 ng/ml (150 mg bid) 20 - 60 ng/ml (300 mg qd)	Rénale >80% sous forme inchangée	Substrat (3TC) : MRP4, MRP8 (*in vitro*)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte et contraintes alimentaires	Demi-vie (Plasmatique sauf mention contraire)	Concentrations plasmatiques résiduelles observées aux posologies recommandées en ng/mL*	Voies d'élimination	Caractéristiques PK
INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE					
Ténofovir disoproxyl fumarate (TDF)	300 mg x 1/j au cours d'un repas	Plasmatique 12-18h (TFV) Intracellulaire >60h (di-P)	40 - 90 ng/mL	Activation en ténofovir (TFV) par hydrolyse au niveau plasmatique puis phosphorylation intracellulaire (di-P) Rénale >80% sous forme inchangée	dosage possible du TFV plasmatique pour prévention de la néphrotoxicité substrat (TFV) : P-glycoprotéine, hOAT1/3, MRP4
Ténofovir alafenamide (TAF)	10 ou 25 mgx1/j 25 mg/j ou 10 mg/j si association à cobicistat ou ritonavir	Plasmatique 0,5h (TAF) et ~ 30 h (TFV) Intracellulaire 150-180h (di-P)	7 - 14 ng/ml si DFGe> 90 ml/min 15-25 ng/ml si DFGe=60-90 ml/min 25-40 ng/ml si DFGe<60 ml/min	Activation en ténofovir (TFV) par la cathepsine A au niveau intracellulaire (PBMCs) et hydrolyse puis phosphorylation intracellulaire (di-P) Rénale >80% sous forme inchangée	dosage possible du TFV plasmatique pour prévention de la néphrotoxicité substrat (TFV) : P-glycoprotéine, hOAT1/3, MRP4

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte et contraintes alimentaires	Demi-vie (Plasmatique sauf mention contraire)	Concentrations plasmatiques résiduelles observées aux posologies recommandées en ng/mL*	Voies d'élimination	Caractéristiques PK
INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE					
Efavirenz	600 mg x 1/j au coucher	40-55h	1700 ± 1000 ng/mL Marge thérapeutique recommandée 1000 - 4000 ng/mL	Hépatique CYP2B6 (principal), 2A6 et 3A4	Variabilité importante des concentrations liée au polymorphisme génétique du CYP2B6, plus fréquent dans certaines populations d'origine africaine ou asiatique. Inducteur principalement de CYP3A4 et 2B6 Inhibiteur CYP2C9, 2C19
Etravirine	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	30-40h	260 (110-3960) ng/mL 224 (58-503) ng/mL	Hépatique CYP3A4, 2C9, 2C19	Inducteur CYP3A4 Inhibiteur CYP2C9, 2C19 Inhibiteur P-glycoprotéine
Névirapine	200 mg x 1/j pendant 14 jours puis 200 mg x 2/j ou forme LP 400mgx1/j	25-30h	4500 ± 1900 ng/mL Marge thérapeutique recommandée 3000 - 8000 ng/mL	Hépatique CYP2B6 et 3A4	Inducteur CYP3A4 et 2B6
Rilpivirine	25 mg x 1/j au cours d'un repas	~ 45 -50h	80±37 ng/mL Recommandé > 50 ng/ml	Hépatique CYP3A4 principalement	Inhibiteur de la P-glycoproteine (*in vitro*)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte et contraintes alimentaires	Demi-vie (Plasmatique sauf mention contraire)	Concentrations plasmatiques résiduelles observées aux posologies recommandées en ng/ml *	Voies d'élimination	Caractéristiques PK
INHIBITEURS DE LA PROTÉASE					
	Au cours d'un repas pour tous				
Darunavir/ ritonavir	Patient naïf : 800/100 x 1/j Patient prétraité : 600/100 x 2/j	15h	800/100 mg x1/j 2041 (368-7242) ng/mL Recommandé > 500 ng/ml chez le naïf 600/100 mg x2/j 3539 (1255-7368) ng/mL Recommandé > 2000 ng/ml chez le pré-traité (résistance sur le gène de la protéase)	Hépatique Substrat CYP3A4	Inhibiteur CYP3A4 Inhibiteur CYP2D6 et P-glycoproteine (par le ritonavir) Inhibiteur OATP Auto-induction Substrat de la P-glycoprotéine (in vitro)
Atazanavir/ ritonavir	300/100 mg x 1/j ou 400 mg x 1 (sans ritonavir)	9-12h 7h sans RTV	300/100 mg/j : 862 ± 838 ng/mL 400 mg/j : 273 ± 298 ng/mL Marge thérapeutique recommandée 200 - 800 ng/mL	Hépatique Substrat CYP3A4	Inhibiteur CYP3A4 et 2C8 Inhibiteur CYP2D6 (par le ritonavir) Inhibiteur UGT1A1 Substrat /inhibiteur/inducteur de la P-glycoprotéine Inhibiteur OATP Substrat MRPs, BCRP
Lopinavir/ ritonavir	400/100 mg X2/j Ou 800/200 mg x1/j	5-6h	5500 ± 4000 ng/mL Marge thérapeutique recommandée 1000-8000 ng/mL > 4000 ng/ml chez le pré-traité (résistance sur le gène de la protéase)	Hépatique Substrat CYP3A4	Inhibiteur CYP3A4 Auto-induction Substrat de la P-glycoprotéine, MRP1/2, inhibiteur hOATP

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte et contraintes alimentaires	Demi-vie (Plasmatique sauf mention contraire)	Concentrations plasmatiques résiduelles observées aux posologies recommandées en ng/mL*	Voies d'élimination	Caractéristiques PK
INHIBITEUR D'INTÉGRASE Diminution des concentrations par cations di-tri-valents (Ca, Mg, Al, Fe, Zn)					
Raltegravir	400 mg x 2/j	9h	114 ng/mL (écarts 5,3-4067 ng/mL) Recommandée > 30 ng/ml	Hépatique Substrat UGT1A1	Variabilité intra- et inter-individuelles très importante des concentrations plasmatiques (CV 167%), absorption très dépendante du pH gastro-intestinal
Elvitegravir/ cobicistat (Stribild® avec TDF/FTC et Genvoya® avec TAF/FTC)	150/150/300/200 mg x1/j (Stribild®) 150/150/10/200 mg x1/j (Genvoya®)	~13h (avec cobicistat)	190 – 710 ng/mL	Hépatique Substrat CYP3A4 (inhibé par cobicistat), UGT1A1/1A3 Cobicistat : substrat CYP3A4 (principal), 2D6, P-glycoprotéine, MATE-1	Toujours associé au cobicistat inhibiteur puissant CYP3A4 et plus faiblement du CYP2D6 ; inhibiteur de P-glycoprotéine ; BCRP, MATE-1, OATP1B1/1B3 Elvitegravir inducteur léger CYP2C9, UGT
Dolutegravir	50 mg x1/j patient naif 50 mg x2/j si association aux inducteurs (ex. : EFV, ETR, NVP rifampicine) ou si échec et résistance aux anti-intégrases	14h	50 mg x1/j : 599-1621 ng/mL 50 mg x2/j : 1124-3116 ng/mL	Hépatique Substrat UGT1A1 (85%) et CYP3A4 (<15%)	Substrat P-glycoproteine, BCRP Inhibition des transporteurs rénaux OCT2 et MATE-1

Interaction par toxicité rénale cumulée

TDF et risque d'insuffisance rénale

- **Les combinaisons contenant du TDF ou du TAF (Truvada°, Descovy°, Eviplera°, Stribild°, Genvoya°, Biktarvy°, Odefsey°) sont éliminées par le rein, elles présentent un risque de toxicité rénale, elles ne doivent donc pas être associées à des traitements néphrotoxiques:**
  - **<u>Ne pas associer aux AINS</u>, très fréquents en automédication. Les AINS ne sont pas absolument contre-indiqués mais déconseillés.**

Thésaurus ANSM 2016*: « Risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. Précaution d'emploi : En cas d'association, surveiller la fonction rénale. »*

RCP Eviplera*: « Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si Eviplera est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale. »*

- **Les traitements suivants sont également <u>déconseillés car néphrotoxiques</u>:**

Aminosides / Amphotéricine B injectable/ Foscarnet / Ganciclovir / Pentamidine / Vancomycine

(Si associés au TDF ou au TAF, surveillance renforcée de la fonction rénale du patient.)

- **D'autres traitements néphrotoxiques existent, à déconseiller ou au moins proposer un suivi rapproché de la fonction rénale par le médecin.**

Interactions avec les traitements gastro-intestinaux

Interactions antirétroviraux et anti-acides

Antiacides	IP/r	INNTI	INI	INTI/ IE
Anti-H2 (cimétidine, ranitidine, famotidine…) *Modifie solubilité ARV*	**Atazanavir/r** diminué: **décaler** la prise d'anti H2 au moins **10h avant** ATV/r	**Rilpivirine** diminuée **décaler** la prise d'antiH2 **2h avant ou 4h après** RPV	Pas d'interaction	Pas d'interaction
IPP (oméprazole, pantoprazole…) *Modifie solubilité ARV*	**Atazanavir/r** diminué: **décaler** la prise d'IPP **12h avant** ATV/r	**Rilpivirine diminuée: ne pas associer**	Pas d'interaction (Raltégravir augmenté mais pas de conséquence clinique)	Pas d'interaction
Antiacides Topiques contenant Mg ou Al ou Ca (pansements gastriques)	**Diminution de l'absorption, quel que soit l'ARV → Décaler d'au moins 2h** Dolutégravir : décaler la prise d'antiacides 6 h avant ou 2 h après le DTG. Elvitégravir: décaler la prise d'antiacides 4 h avant ou après l'EVG. Bictégravir**:** décaler la prise d'antiacides 2 h avant ou 2h après le BIC (BIC à prendre avec de la nourriture) **Raltégravir: association déconseillée.**			
Argiles et Charbon et Kaolin	**Diminution de l'absorption, quel que soit l'ARV → ne pas associer**			

Traitements dont l’efficacité peut être diminuée par les ARV

ARV et contraceptifs

- Dans les essais sur les interactions entre les ARV et les contraceptifs, le risque d'échec de la contraception est surtout lié à une diminution de la concentration en progestatif (étonorgestrel, norgestimate, noréthindrone et lévonorgestrel étudiés). Les formes contraceptives 'à risque' sont donc celles qui contiennent des oestroprogestatifs et qui passent dans la circulation générale: les pilules orales oestro-progestatives ou progestatives et les implants progestatifs.

- **L'Efavirenz** (Sustiva et Atripla) - qui n'est plus recommandé en 1ère ligne- est le seul ARV avec un impact réel prouvé sur l'effet contraceptif. Il ↘ effet contraceptif par induction enzymatique sur le progestatif administré par voie orale ou en implant (↘ de 60% à 80%)

→ **la pilule du lendemain (Norlevo) peut être inefficace si associée à l'Efavirenz**: doubler la dose.

→**pour la contraception au long cours** (pilules orales oestro-progestatives et implants progestatifs), **ajouter un deuxième mode de contraception (ex: préservatif) ou changer de moyen de contraception ou d'ARV.**

- La Nevirapine (Viramune) a le même profil que l'EFV mais elle diminue moins fortement le progestatif.

→ la pilule du lendemain (Norlevo) peut être inefficace si associée à la Névirapine: doubler la dose.

→pour la contraception au long cours, pas d'ajustement nécessaire.

En savoir plus : INNTI et contraceptifs

INNTI	Efavirenz et pilule oestroprogestative	**Lévonorgestrel ↘↘ 60-80%** **Risque d'échec de la contraception.**	**2 méthodes ou changer**
	Efavirenz et pilule du lendemain (Norlevo)	**Lévonorgestrel ↘↘ 60-80%** **Risque d'échec de la contraception d'urgence.**	**Pilule du lendemain (Norlevo) : doubler la dose.**
	Efavirenz et implant progestatif	**Etonorgestrel ↘↘ 70% ; Lévonorgestrel ↘↘ 57% Risque d'échec** (15% de grossesses non désirées dans les essais)	**2 méthodes ou changer**
	Névirapine et pilule oestroprogestative	éthinylestradiol ↘ 50%. étonorgestrel ↘ 20%. **Effet contraceptif suffisant.**	**Pas ajustement nécessaire**
	Névirapine et pilule du lendemain (Norlevo)	Peu de données mais on sait que la NVP joue un rôle d'inducteur enzymatique sur les progestatifs par voie orale. **Risque d'échec de la contraception d'urgence.**	**Pilule du lendemain (Norlevo) : doubler la dose.**
	Névirapine et implant progestatif	lévonorgestrel ↗ 30%. **Effet contraceptif suffisant.**	**Pas d'ajustement mais surveiller tolérance contraception.**
	Etravirine et pilule oestroprogestative	éthinylestradiol ↗ 22%. **Effet contraceptif suffisant.**	**Pas d'ajustement mais surveiller tolérance contraception**
	Rilpivirine et pilule oestroprogestative	éthinylestradiol ↗ 14%. **Effet contraceptif suffisant.**	**Pas d'ajustement nécessaire**

Sources :
Rapport Morlat 2018
'*Drug-drug interactions, effectiveness, and safety of hormonal contraceptives in women living with HIV*'. Scarsi et al. Drug Saf. Août 2016.

ARV et contraceptifs

- Les ARV boostés (ritonavir quelques données, cobicistat peu de données sont disponibles donc rester prudent) ↘ oestrogènes par voie orale et ↗ progestatifs par voie orale ou en implant

→risque de saignements si baisse d'oestrogènes donc adapter si possible le dosage en oestrogènes (au moins 35µg d'éthinyloestradiol).

→risque d'effets indésirables des progestatifs augmentés (notamment thrombose et hypertension) donc suivi rapproché de la tolérance par le médecin.

- D'autres ARV ↘ et ↗ la concentration en oestrogènes ou en progestatifs mais sans conséquences sur l'effet contraceptif.

- **Autres formes de contraceptifs:**
  - **Patchs et injectables : prudence également.**

  Patchs progestatifs: mêmes interactions que la voie orale car métabolisés au niveau hépatique (CYP3A4 principalement)

  Patchs avec oestrogènes: la métabolisation peut être différente des voies orales. Mais peu de données donc prudence.

  - **Pas de risques d'interactions avec les DIU.**

- **Pas d'effet des contraceptifs sur les ARV.**

En savoir plus : IP, INI et INTI et contraceptifs

IP	Atazanavir/r et pilule oestroprogestative	éthinylestradiol ↘ 19%; lévonorgestrel ↗. **Effet contraceptif suffisant.**	**Au moins 35 µg EE (pour éviter saignements).**
	Darunavir/r et pilule oestroprogestative	éthinylestradiol ↘ 40% ; noréthindrone ↘ 14%. . **Effet contraceptif suffisant.**	**Pilule fortement dosée en EE.**
	Lopinavir/r et pilule oestroprogestative	éthinylestradiol ↘ 40%. **Effet contraceptif suffisant.**	**Pilule fortement dosée en EE.**
	Lopinavir/r et implant progestatif	étonorgestrel ↗ 50%. **Effet contraceptif suffisant.**	**Pas d'ajustement mais surveiller tolérance contraception**
INI	Raltégravir, Dolutégravir et pilule oestroprogestative	Pas d'effet significatif. **Effet contraceptif suffisant.**	**Pas d'ajustement nécessaire**
	Elvitégravir/c et pilule oestroprogestative	éthinylestradiol ↘ 19%; norgestimate ↗ Les interactions avec des progestatifs autres que le norgestimate n'ont pas été étudiées.	**Prudence car peu de données. Au moins 30 µg EE + norgestimate comme progestatif ou 2 méthodes. Surveiller tolérance contraception**
INTI	Lamivudine, Abacavir, Ténofovir… et pilule oestroprogestative	Pas d'effet significatif. **Effet contraceptif suffisant.**	**Pas d'ajustement nécessaire**

Sources :

Rapport Morlat 2018

'Drug-drug interactions, effectiveness, and safety of hormonal contraceptives in women living with HIV'. Scarsi et al. Drug Saf. Août 2016.

Traitements dont la toxicité peut être augmentée avec les ARV boostés

« Boost » avec le ritonavir ou le cobicistat

- **Ritonavir** et **Cobicistat**= puissant inhibiteurs de nombreux complexes enzymatiques dont le CYP3A4

- Inhibition du métabolisme des molécules associées

- ↗ leur concentration plasmatique

- Utilisation **ritonavir à faibles doses** (100 à 400 mg/j) pour augmenter biodisponibilité des IPs (darunavir, atazanavir, lopinavir…) associés
- Utilisation du **cobicistat** pour augmenter biodisponibilité des Inhibiteurs d'intégrase (elvitégravir) associés

Ex: Lopinavir seul : insuffisamment absorbé
Associé au ritonavir (100 mg x 2/j) (= Kaletra) : très bonne biodisponibilité

Traitements contre-indiqués avec IP boostés et cobicistat

- **pimozide** *(Orap ®):* risque de torsade de pointe
- **midazolam** *(Buccolam ®),*
- dérivés **ergot de seigle** (ergotamine): risque d'ergotisme
- **alfuzosine** *(Xatral ®, Urion ®):* risque hypotension orthostatique ++,
- **colchicine** *(Colchimax ®):* risque d'aplasie médullaire et de décès par augmentation de sa toxicité

Ces médicaments sont métabolisés par CYP 3A4, leur toxicité peut être fortement augmentée par les ARV boostés

Statines

Certains statines passent par le CYP 3A4 → risque de forte augmentation de la concentration en statine donc augmentation de leur toxicité (myolyse/rhabdomyolyse) si ARV boosté.

Pas de risque avec les ARV non boostés, sauf avec Raltégravir (Isentress) à utiliser avec précaution avec les traitements à risque de myolyse/rhabdomyolyse (lova- et simvastatine).

Statine	Effets de l'ARV IP/r ou INI/c	Recommandation Statine
Simvastatine *Zocor ®*	**IP/r ou INI/c : Simvastatine ↗ x 30** Raltégravir (Isentress): risque myolyse ↗	**Contre-indication** Précaution d'emploi*
Atorvastatine *Tahor ®*	IP/r : Atorvastatine ↗ x 2-10 Elvitégravir/c (Stribild): Atorvastatine ↗	Non recommandé Dose max 20mg/j
Pravastatine *Vasten ®*	IP/r et INI/c : pas de modification de la concentration de pravastatine.	**Dose de statine standard = autorisé en surveillant tolérance**
Rosuvastatine *Crestor ®*	IP/r et INI/c : Rosuvastatine ↗ x 1-3	Dose de statine progressive: début 5mg puis max 10mg

**Extrait RCP Isentress: Des anomalies biologiques au niveau de la créatine phosphokinase (CPK) de grade 2-4 ont été observées chez des sujets traités par ISENTRESS. Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Utiliser ISENTRESS avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets.*

Traitements cardio-vasculaires

- **Amiodarone *(Cordarone ®)* et Antiarythmiques (Disopyramide, Flécaïnide, Lidocaïne systémique, Méxilétine, Propafénone)**

Risque de surdose ou ↗ effets indésirables de ces traitements par les **ARV boostés**

→**Contre-indiqués avec Prezista+Norvir**, surveillance clinique avec les autres.

- **Digoxine** → risque de fluctuations de la concentration de Digoxine avec les **ARV boostés**→ dose progressive: commencer avec la dose la plus faible de digoxine puis augmenter progressivement si besoin.

- **Antihypertenseurs (Carvédilol, Métoprolol, Timolol, Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil)**

Risque de surdose ou ↗ effets indésirables de ces traitements par les **ARV boostés**

→ précaution et surveillance clinique ++.

- La **Rilpivirine (Edurant®, Eviplera®, Odefsey®) et l'Atazanavir (Reyataz®)** ne doivent pas être associées au **traitements à risque d'allongement de l'intervalle QT** et/ou chez les patients ayant des facteurs de risque pré-existants (bradycardie, syndrome du QT long congénital, désordres électrolytiques …).

Corticoïdes inhalés

- **Béclométasone** (*bécotide®*) seul autorisé

Eviter

Budésonide

Fluticasone (*Avamys®, Flixotide® …)*

Une augmentation de l'exposition systémique ou de leurs concentrations systémiques peut être observée si associés aux IP boostés (risque de survenue d'effets indésirables d'une corticothérapie avec syndrome de Cushing et insuffisance surrénalienne à l'arrêt)

Inhibiteurs phosphodiestérase 5 (PDE5)

Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 : dysfonction érectile et HTAP
Passent par le CYP 3A4 → risque de forte augmentation de la concentration en IPDE5 et donc augmentation de leur toxicité **si ARV boosté (ritonavir ou cobicistat).** Pas de risque avec les ARV non boostés.

		Recommandations	
IPDE5	**Effets en présence de RTV ou cobicistat**	**HTAP**	**Dysfonction érectile**
Sildénafil *Viagra ®* *Revatio ®*	Concentration sildénafil ↗ x 11	**Contre-indiqué**	< 25 mg toutes les 48h
Tadalafil *Cialis ®* *Adcirca ®*	Concentration tadalafil ↗ x 2	20mg ; max 40mg	Dosage progressif: Début 5mg ; max 10mg/72h
Vardénafil *Levitra ®*	Concentration vardénafil ↗ x 49	**Contre-indiqué**	contre-indiqué si > 75 ans ; déconseillé < 2,5mg/72h

Antifongiques azolés

- Kétoconazole, Itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole

= inhibiteurs du CYP3A

→risque surdosage en antifongique et/ou en ARV

→choisir un ARV recommandés et ajuster les dosages selon les recommandations

- **Précautions en cas d'association ARV / antifongiques**
  - **Stribild® et Genvoya ® :**
    - **Kétoconazole 200mg/jour maxi**
    - **Itraconazole 20mg/jour maxi**
    - **Autres antifongiques (fluconazole, posaconazole…): prudence ++**
  - **Prezista®+Norvir® :**
    - **Voriconazole contre-indiqué**
    - **Kétoconazole 200mg/jour maxi**
    - **Itraconazole 20mg/jour maxi**
    - **Autres antifongiques (fluconazole, posaconazole…): prudence ++**

Traitements de substitution aux opiacés (TSO)

- **Méthadone** :
  - Risque de diminution de la concentration en méthadone avec les **IP boostés** → risque de manque → ajustement éventuellement la dose de méthadone si traitement au long cours.

RCP Prezista: Aucune adaptation posologique de la méthadone n'est nécessaire lors de l'initiation de la co-administration avec PREZISTA boosté. Cependant, une adaptation posologique de la méthadone peut être nécessaire lors d'une co-administration au long cours. En conséquence, une surveillance clinique est recommandée, puisqu'il peut être nécessaire d'adapter le traitement d'entretien chez certains patients.

  - Pas d'ajustement avec INRT, INNRT et INI. Pas d'ajustement avec Stribild® et Genvoya ®.

- **Buprénorphine (Subutex®)** :
  - Risque d'augmentation (surdose) avec les **IP boostés** → surveillance clinique des signes de toxicité aux opioïdes.
  - Pas d'ajustement avec INRT et INI. Pas d'ajustement avec Stribild® et Genvoya ®.
  - Diminution avec **INNRT** (induction CYP3A4): risque manque → ajustement de la dose de Subutex.

Attention: risque d'interactions pharmacologiques entre ARV et drogues ou produits de substitution (méthadone, buprénorphine).

Médicaments	Voies métaboliques principales	Effet des antiviraux sur les médicaments associés
paracétamol	UGT principale	Peu probable et sans conséquence clinique
tramadol	CYP2D6 (principale-> métabolite actif), CYP2B6, CYP3A	Données limitées. ↗ possible si association aux inhibiteurs du CYP3A4
codéine	CYP2D6 (->morphine), CYP3A4, UGT	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
oxycodone	CYP3A4 (principale), CYP2D6	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
morphine	UGT	↘ avec INNTI inducteurs, peu de conséquences cliniques (titration)
fentanyl	CYP3A (principale)	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
cannabis	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
cocaïne	Non CYP, CYP3A4 (mineure)	Peu probable
amphétamine	Inconnue (possiblement CYP2C)	Inconnu mais peu probable
kétamine	CYP3A, CYP2B6, CYP2C9	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
méthadone	CYP2B6, CYP3A4 (mineure)	↘ avec IP/r (-50 % LPV/r, moindre pour autres IP/r) et INNTI (-40-50 % EFV et NVP, -10 % ETV). ↘ avec rilpivirine chez certains patients Risque de syndrome de manque Cobicistat sans effet (pas d'effet inducteur enzymatique)
buprénorphine (B)	CYP3A mais norbuprénorphine (N) métabolite actif	↘ avec INNTI (-50 % B et -70 % N avec EFV et NVP). Risque de syndrome de manque ↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4 (x2 pour IP/r sauf +10 % LPV/r +30% EVG/c). ↗ toxicité

- **Inducteurs enzymatiques** (efavirenz, névirapine) exposent au risque de sous-dosage des morphiniques et nécessitent → **majorer les doses de morphiniques selon la clinique.**

Inhibiteurs enzymatiques (ritonavir, cobicistat, inhibiteurs de protéase) exposent à un risque de surdosage de certains produits (notamment l'ecstasy et l'acide gamma-hydroxybutyrique [GHB] et certaines benzodiazépines) → **diminuer les doses de morphiniques selon la clinique (*excepté pour la méthadone dont la concentration diminue si associée aux IP boostés*)**

Source: Rapport Morlat 2018

Traitements dont la toxicité peut être augmentée par d'autres ARV

Metformine:
interaction au niveau des transporteurs rénaux

Risque de surdose en metformine (acidose lactique) par le **dolutégravir (Tivicay°, Triumeq°)** et **elvitégravir/cobcistat (Stribild° et Genvoya ®)** car ils inhibent les transporteurs rénaux OCT2 ou MATE-1

→bien vérifier que la glycémie est contrôlée malgré cette interaction

→une réduction de la posologie de la metformine peut être nécessaire, en vérifiant ensuite que le diabète est bien contrôlé.

→Le maintien de la metformine ne sera envisagé que pour les patients ne présentant pas d'autres facteurs de risque d'acidose lactique.

- *RCP Triumeq®: Le dolutégravir augmente les concentrations plasmatiques de la metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée en cas de co-administration avec dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine.*
- *RCP Stribild®: les concentrations de metformine peuvent augmenter en cas de co-administration avec Stribild. Il est recommandé de surveiller attentivement le patient et d'adapter la posologie de la metformine chez les patients sous Stribild.*

Traitements qui peuvent entrainer un sous-dosage en ARV

Millepertuis (Hypericum perforatum)

- Le millepertuis est un inducteur enzymatique du CYP450.
- Les spécialités contenant du millepertuis: *Mildac ®, Procalmil ®, Prosoft ®, Euphypertuis ®, Oemine ®,…*

= Risquent de diminuer la concentration en ARV

- **Sont contre-indiqués:**

Rilpivirine (Eviplera®, Edurant®, Odefsey®) et Nevirapine (Viramune®)

Bictégravir (Biktarvy®)

Tous les ARV boostés (IP/ritonavir et INI/cobicistat)

RCP Prezista: Chez un patient prenant déjà du millepertuis, il convient d'arrêter le millepertuis et, si possible, de contrôler la charge virale. L'exposition au darunavir (et également l'exposition au ritonavir) peut augmenter à l'arrêt du millepertuis. L'effet inducteur peut persister pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement par le millepertuis.

Antiépileptiques

- Carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rufinamide sont des inducteurs puissants du CYP3A4

→risque sous-dosage ARV métabolisés par cette voie: **Rilpivirine** (Edurant®, Eviplera®, Odefsey®), **Bictégravir (Biktarvy®)** et **ARV boostés → contre-indiqués avec ces anti convulsivants:**

(Exception**:** Prezista®+Norvir® autorisé avec carbamazépine 200mg x 2 / jour en surveillant ++ et en ajustant la dose si nécessaire)

→ Vérifier que les ARV prescrits sont ceux recommandés et que les ajustements de dosages suivent les recommandations

- Les **IP** entrainent des variations de concentration de phénytoïne.
- Les **INNRT** peuvent entrainer une diminution des concentrations de carbamazépine (*Tegretol* ®) → suivi nécessaire.

Médicaments contenant des cations divalents: Magnésium Mg ++, Calcium Ca ++, Fer Fe ++ = pansements gastriques, complexes vitaminés, compléments alimentaires …

- Risque de diminution de la concentration en ARV par formation d'un complexe entre les ARV de la famille des IIN (-gravir) avec les ions polyvalents.

→ **Précautions ++ avec tous les inhibiteurs d'intégrase :**

Dolutégravir (Tivicay®, Triumeq®) : 2 heures avant ou 6 heures après les suppléments.

Elvitégravir/c (Stribild®, Genvoya®): espacer d'au moins 4 heures.

Bictégravir (Biktarvy®): 2 heures avant ou 2 heures après les suppléments, avec prise de nourriture. Contre indiqué avec le Sucralfate.

Raltégravir (Isentress®): association déconseillée.

Antituberculeux

Rifampicine et Rifabutine sont des inducteurs puissants du CYP3A

→risque sous-dosage ARV métabolisés par cette voie

→le pharmacien vérifiera que les ARV recommandés sont associés aux antituberculeux et que les dosages des ARV sont ajustés selon les recommandations

- **Rifampicine** *Rifadine* ® (10mg/kg/j)
  - Famille des INNTI de préférence :
    - Efavirenz (Atripla, Sustiva) à dose classique 600 mg/j
    - sinon Névirapine (Viramune) à dose classique 400 mg/j (si déjà sous NVP)
    - Autres INNTI contre-indiqués (Rilpivirine, Etravirine).
  - Famille des INI = alternative possible:
    - Dolutégravir (Tivicay, Triumeq) dose augmentée 50mg x 2 / jour
    - Raltégravir (Isentress): déconseillé, sinon dosage plasmatique obligatoire pour évaluer augmentation de posologie: 400mg x 2 / jour à 800 mg x 2/jour.
    - Bictégravir (Biktarvy): contre-indiqué.
  - Famille des IP/r = contre-indiqué

Antituberculeux

- **Rifabutine** *Ansatipine* ®
  - Efavirenz (Atripla®, Sustiva®) 600mg/j avec Rifabutine 450mg/j (contrôler avec dosages++)
  - Rilpivirine (Edurant®, Eviplera®, Odefsey®) 50mg/j avec Rifabutine 300mg/j
  - Famille des IP/r = alternative possible:
    - IP/r à la dose habituelle
    - Rifabutine : 150mg/2j ou 3 x /semaine (contrôler avec dosages++)
  - Famille des INI = alternative possible:
    - Raltégravir (Isentress®), Bictégravir (Biktarvy®) et Dolutégravir (Tivicay®, Triumeq®) : peuvent être utilisés, pas d'ajustement de dose
    - Elvitégravir/c (Stribild® , Genvoya®): <u>non recommandé</u>

Rifamycine	Traitement antirétroviral		
	INNTI	IP/r	INI
Rifampicine 10 mg/kg/j	**Choix préférentiel :** Efavirenz 600 mg/j [1,2] (800 mg/j uniquement si sous dosage documenté) **Alternative :** Névirapine 400 mg/j (pour les patients déjà sous névirapine au diagnostic de tuberculose) **Association déconseillée :** Rilpivirine (diminution importante des concentrations de rilpivirine par la rifampicine)	**Association déconseillée :** Les IP (la rifampicine diminue de façon importante les concentrations des IP même associés au ritonavir)	**Alternative :** Raltégravir 400 mg x2/j. (l'étude ANRS12180-Reflate TB a montré qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie du raltégravir [3,4]) Dolutegravir 50 mg x2/j [5] **Association déconseillée :** Elvitegravir/c/TAF ou TDF/FTC Diminution importante des concentrations d'elvitegravir, de cobicistat voire de TAF (substrat de la PgP)
Rifabutine	Efavirenz 600 mg/j Rifabutine 450 mg/jour (600 mg/j si sous-dosage documenté) **Association déconseillée :** Rilpivirine (diminution importante des concentrations de rilpivirine par la rifampicine)	**Alternative :** Pas de modification de posologie des IP/r, diminuer la dose de rifabutine (Les IP/r inhibent le métabolisme de la rifabutine avec augmentation de ses concentrations et celles de son métabolite le 25-O-desacetyl rifabutine, ce qui nécessite une diminution de la posologie de la rifabutine) Dose de rifabutine [6,7] : – 150 mg tous les deux jours ou 3 fois /semaine ; – 150 mg/j si sous dosage documenté	Raltégravir [8] Pas d'ajustement de posologie nécessaire **Association déconseillée :** Dolutégravir : association non évaluée, possible diminution des concentrations Elvitégravir/cobicistat [8] : augmentation importante des concentrations de 25-O-desacetyl rifabutine Expérience limitée.

Source:
Rapport Morlat 2018

Interactions avec boissons et drogues

ARV et Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur du CYP 3A4 : il peut augmenter la concentration en IP et INI, mais son influence est modeste comparée au ritonavir ou au cobicistat.

Il est recommandé de limiter la consommation de jus de pamplemousse à 25 cL par jour.

ARV et alcool

- **Consommation d'alcool modérée**

→ Pas d'interactions documentées avec les ARV

- Consommation forte et **chronique** (4 verres de vin/jour pour un homme et 2 verres de vin/jour pour une femme)

→ L'alcool devient inducteur enzymatique pour les ARV métabolisés par le foie (INNI, INI, IP et boosteurs ++), il y a alors un **risque de diminution de la concentration en ARV et donc d'échec thérapeutique.**

- Consommation forte et **aiguë**

→L'alcool devient inhibiteur enzymatique pour les ARV métabolisés par le foie (INNI, INI, IP et boosteurs ++), , il y a un **risque d'augmentation de la toxicité de l'ARV.**

- Par ailleurs, plusieurs études montrent que **les patients consommant de l'alcool sont moins observants que les patients abstinents ou ayant une faible consommation.**

Source : « *Alcool et réduction des risques – L'alcool dans l'infection VIH », par Camille Fontaine (2011)* http://vih.org/20110426/lalcool-linfection-vih/57813 ou http://vih.org/documents/SWAPS62.pdf

ARV et Drogues

- Les drogues n'ont pas d'effet sur les ARV (hormis une baisse d'observance liée à la prise de drogues).

- En revanche, les ARV peuvent augmenter ou diminuer l'effet de certaines drogues.
- Par exemple, les ARV boostés augmentent l'effet d'un certain nombre de drogues comme l'ecstasy, le GHB ou le LSD.

- En savoir plus:

Guide Actions Traitements ARV et Drogues

http://www.actions-traitements.org/wp-content/uploads/2016/07/DEPLIANT-V4-BD.pdf

Interactions antirétroviraux: ressources

Outils spécifiques de recherche d'interactions :

- http://www.hiv-druginteractions.org/ (site et application Smartphone)
- http://www.hep-druginteractions.org/ (site et application Smartphone)
- http://www.actions-traitements.org/reglette/ (site et application Smartphone)
- http://www.guidetherapeutiquevih.com

Autres sources utiles sur les interactions ARV:

- Rapport Morlat 2018 (annexe pharmacologique):

https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/03/experts-vih_pharmacologie.pdf

- ANSM:http://ansm.sante.gouv.fr/Dossiers-thematiques/interactions-medicamenteuses/interactions-medicamenteuses/(offset)/0
- RCP sur le site de l'EMA (European Medicine Agency): http://www.ema.europa.eu/ema/
- Dictionnaire Vidal (papier ou en ligne)
- Thériaque: http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php
- Base Claude Bernard (payante): http://www.resip.fr/
- Revue Prescrire: http://www.prescrire.org/fr/12/40/0/144/About.aspx
- Recommandations du NIH (USA) :

http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf (pages 206 à 256)

- Thèse de pharmacie « Rôle des cytochromes P450 dans les interactions médicamenteuses et environnementales rencontrées à l'officine », Amélie MATHIS – Nancy - 2012

http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2012_MATHIS_AMELIE.pdf

http://www.hiv-druginteractions.org

http://www.actions-traitements.org/reglette/

Commander les outils d'Actions Traitements | Mon panier | Devenir adhérent | € Faire un don | OK

actions traitements
ASSOCIATION DE PATIENTS AGRÉÉE

QUI SOMMES-NOUS ? | INFO TRAITEMENTS | PREMIERS REPÈRES | SENIORS | CO-INFECTION | ACCOMPAGNEMENT | VIVRE AVEC

Réglette

Comment utiliser la réglette ?

La DCI, c'est quoi ?

Qu'est ce qu'une interaction médicamenteuse ?

Réglette d'interaction médicamenteuse

La réglette d'interactions médicamenteuses est un outil pratique conçu pour vous permettre de vérifier les interactions entre votre traitement contre le VIH ou contre l'hépatite C et les autres médicaments que vous êtes amenés à prendre. Cette réglette vous permet également de contrôler les interactions entre les traitements antirétroviraux ou antiviraux (VHC) et différentes drogues récréatives. Les médicaments sont présentés soit sous leur DCI (Dénomination commune internationale), soit sous leur nom commercial ; les drogues soit sous le nom de la substance psychoactive, soit sous leur nom d'usage. Si vous ne trouvez pas le nom commercial de votre médicament, retrouvez sa DCI en vous rendant, ici, sur la page de présentation des médicaments de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). La DCI correspond au nom de la substance active.

Entrez la première lettre du nom ou de la DCI du médicament

OK

- Intéraction importante avec l'antirétroviral. Médicament contre-indiqué.Ne pas associer.
- Risque d'interaction pouvant perturber l'efficacité de l'antirétroviral ou du médicament associé ou des deux. Risque accru d'effets indésirables. Ajustement posologique de l'un ou des deux produits pouvant être nécessaire.
- Pas de risque d'interaction. Vérifié par les études scientifiques.
- Non applicable.

Télécharger la réglette d'interaction médicamenteuse au format Excel®

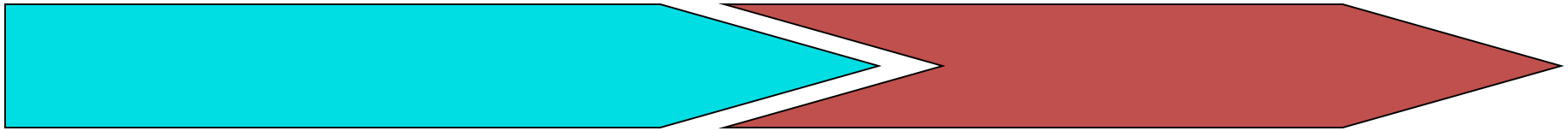
MODALITES DE PRISE ET CONSEILS PRATIQUES

Modalités de prises : principes

Objectif = maintien des concentrations plasmatiques sur 24h

→ Répartition équilibrée des prises

- toutes les 12h si 2 prises par jour



- toutes les 24h si 1 prise par jour

Modalités de prises : en pratique

Optimisation :

- **de l'absorption digestive** : augmentation 40-50% biodisponibilité digestive avec nourriture pour :
  - Ténofovir Disoproxil
  (Viread ®, Truvada ®, Stribild ®, Eviplera ®, Delstrigo ®)
  - Rilpivirine (Edurant ®, Eviplera®, Odefsey®)
  - Etravirine (Intelence ®)
  - Dolutégravir (Tivicay ®, Triumeq®)
  - Elvitégravir + cobicistat (Genvoya ®, Stribild ®)
  - Ritonavir

→ Nécessité de manger avec ces ARV (> 300 calories)

- **du moment de prise** : efavirenz de préférence au coucher (meilleure tolérance) ; éviter repas gras.

- **de l'induction hépatique** : cas de la névirapine (Viramune ®), auto-induction hépatique → équilibre atteint au bout de 10-15 jours :
  - débuter par un comprimé 200mg/j, 14 jours,
  - puis 1 comprimé LP 400mg 1 fois/j

Que faire si oubli?

- **Les délais de rattrapage varient d'un ARV à l'autre, <u>l'idéal est de consulter la notice et d'informer le patient du délai de rattrapage au démarrage de son traitement.</u>**

- **Sinon la 'règle générale' suivante peut être appliquée:**

Traitement en 1 prise / jour
→12h pour rattraper la prise
-la prise du matin oubliée peut être rattrapée au plus tard au diner
-la prise du midi oubliée peut être rattrapée au plus tard au coucher
-la prise du soir oubliée peut être rattrapée au plus tard le lendemain matin

Traitement en 2 prises / jour
→6h pour rattraper la prise

-la prise du matin oubliée peut être rattrapée au plus tard au déjeuner
-la prise du soir oubliée peut être rattrapée au plus tard au coucher

- ***Attention: en aucun cas il ne faut doubler la prise suivante.***

Que faire si vomissement?

- Si le vomissement survient **juste après la prise (dans l'heure qui suit la prise)**→ il faut **reprendre le comprimé.**
- Si le vomissement survient **à distance de la prise (plus d'une heures après la prise)→ ne pas reprendre** le comprimé.

J'ai du mal à avaler les comprimés, puis-je les couper ou les écraser?

- A l'exception des comprimés d'étravirine (*Intelence®*) qui sont formulés pour être dissous dans de l'eau, **la majeure partie des comprimés ARV ne doivent pas être coupés ou écrasés** car cela risque de modifier leur efficacité. Par ailleurs, cela peut entrainer un goût très amer. Les notices de certains traitements stipulent clairement cette interdiction (notamment: *Isentress®, Stribild®, Eviplera®, Atripla®*).
- **Gélules: elles ne doivent pas être ouvertes** (efficacité modifiée, goût désagréable).
- Des **formes buvables** existent (AZT, 3TC, FTC, ABC, TDF, NVP, EFV, DRV, LPV/r, RTV, ...)→ à utiliser en cas d'impossibilité d'avaler.

ARV UTILISÉS EN PREVENTION

1- Traitement préventif dans un couple séro-différent, le **TasP**
2- Traitement préventif pour l'enfant, la **PTME**
3- Traitement d'urgence post-exposition **TPE**
4- Traitement pré-exposition **PrEP**

Le rôle du traitement ARV dans la prévention de la transmission du VIH est double.

A- La mise sous traitement ARV efficace des PVVIH permet de :

- ✓ réduire le risque de transmission sexuelle du VIH
  (**TasP** = *Treatment as Prevention*)
- ✓ réduire le risque de transmission de la mère à l'enfant
  (**PTME** = Prévention de la Transmission Mère-Enfant).

B- La prise d'ARV par les personnes séronégatives selon des schémas bien codifiés permet de :

- ✓ réduire le risque d'acquisition du VIH lors d'expositions régulières
  (**PrEP** = Pre-Exposition Prophylaxis)
- ✓ réduire le risque d'acquisition du VIH après une exposition accidentelle
  (**TPE** = Traitement Post-Exposition)

Traitement préventif dans un couple séro-différent, le TasP (1)

- TasP = 'Treatment as prevention'
- Une charge virale indétectable dans le sang et dans les sécrétions sexuelles
  - ✓ diminue considérablement le risque d'infecter son partenaire sexuel.
  - ✓ Lève l'obligation de porter un préservatif dans le cadre d'un couple stable et fidèle et sans IST associées *(recommandations suisses, 2008)*

Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle

Pietro Vernazza[a], Bernard Hirschel[b], Enos Bernasconi[c], Markus Flepp[d]

Commission fédérale pour les problèmes liés au sida (CFS), Commission d'experts clinique et thérapie VIH et sida de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP)

EMH FMH Schwabe
Editores Medicorum Helveticorum

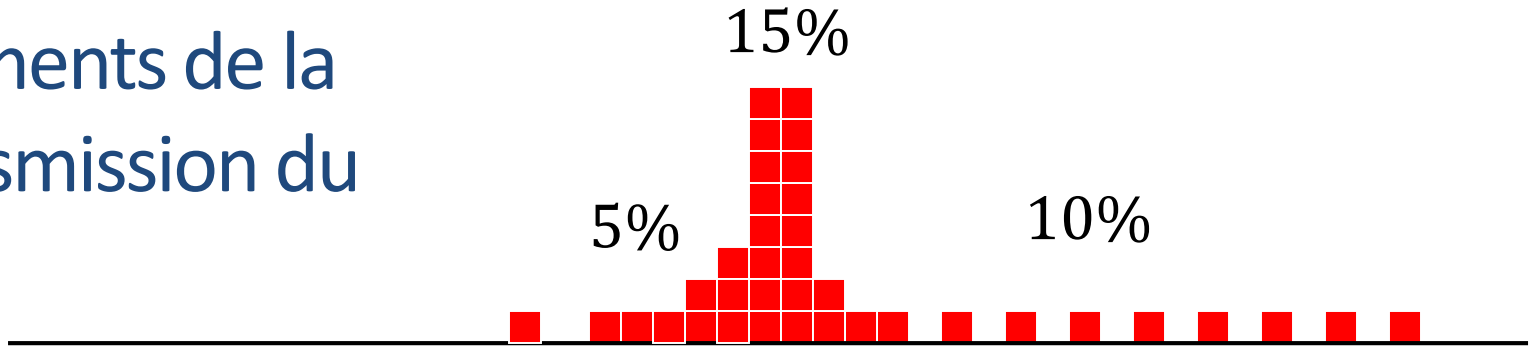
Bulletin des médecins suisses | Schweizerische Ärztezeitung | Bollettino dei medici svizzeri | 2008;89: 5

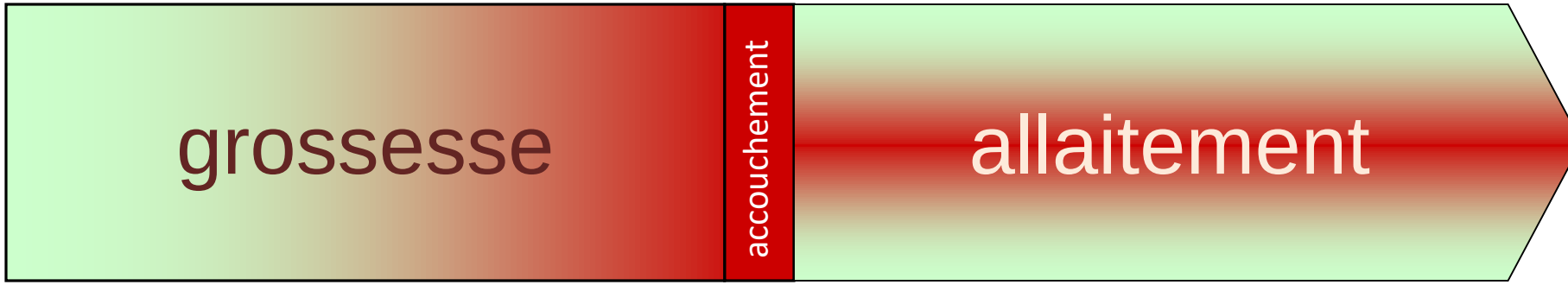
Traitement préventif dans un couple séro-différent, le TasP (2)

- Plusieurs études sont venu confirmer par la suite cette assertion. **En 2011, les premiers résultats de l'essai HPTN 052** prouvent que dans des couples hétérosexuels sérodifférents (dont l'un des partenaires est séronégatif pour le VIH et l'autre séropositif), **si la personne séropositive est sous traitement antirétroviral bien conduit avec une charge virale indétectable, le taux de transmission du VIH à l'intérieur du couple est réduit de 96 %.**
- **L'étude Partner** concerne plus de 1 100 couples sérodifférents dont près de 35 % de couples homosexuels. Ses résultats à deux ans ont été rendus publics en **mars 2014**. Ils ne montrent aucune transmission du VIH au sein de ces couples, confirmant l'efficacité du TasP.
- En **juillet 2015**, après un suivi de quatre ans, les **résultats définitifs de l'étude HPTN 052** montrent au final que le traitement antirétroviral réduit de 93 % les risques de transmission du VIH dans un couple hétérosexuel sérodifférent dont l'un des partenaires est séronégatif pour le VIH et l'autre séropositif.

Traitement préventif pour l'enfant à naître, la PTME

Mère ➡ Enfant:
Moments de la transmission du VIH





D'après : *The Working Group on Mother to Child Transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995; 8 : 506-10*

Traitement préventif pour l'enfant à naitre, la PTME (2)

- Même principe que le TASP mais pour une femme enceinte: en prenant des ARV efficaces (et non tératogènes bien sûr – *i.e.* efavirenz et dolutégravir) dès le début de sa grossesse, pas de risque de transmission de virus par le sang (pendant la grossesse) ou par les sécrétions vaginales (pendant l'accouchement).
- Effet protecteur également dans le lait maternel mais l'efficacité n'est pas de 100% : **l'allaitement artificiel est donc recommandé en France.**

→ Aujourd'hui en France moins de 1% de risque d'avoir un enfant séropositif *(*0,3 % sur la période 2010-2015, contre 15 à 20 % en l'absence de traitement*, source: Morlat 2018)* si la mère est mise sous traitement dès le début de sa grossesse et si elle est bien suivie ensuite.

→Le risque de transmission est proche de zéro (0/2651 ; limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % : 0.1 %) lorsque le traitement ARV a été débuté avant la grossesse et si la charge virale est < 50 copies/mL lors de l'accouchement (*source: Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2015;61(11):1715-25*).

→ Dans les pays aux ressources limitées : la transmission mère-enfant existe encore, mais est en nette diminution grâce aux traitements ARV.

Recommandations 2015 (rapport Morlat) pour prévenir la transmission mère-enfant

- **Dépistage** (systématiquement proposé, une ou plusieurs fois durant la grossesse)
- **Traitement ARV le plus tôt possible pour toutes les femmes enceintes**
  - Objectif : CV indétectable (< 50 copies/mL) à l'accouchement ;
  - Traitement de référence : 2 INTI et 1 IP boosté.

- **Si la CV maternelle < 400 copies/mL à l'accouchement = faible risque de transmission :**
  - Pas d'indication pour la césarienne programmée (sauf si cause obstétricale) ;
  - Pas de traitement par AZT en perfusion IV pendant l'accouchement ;
  - Prophylaxie par AZT (4 semaines) ou NVP (15 jours) de l'enfant + Allaitement artificiel.

- **Si la CV maternelle > 400 copies/mL à l'accouchement = fort risque de transmission** : césarienne, perfusion AZT pendant accouchement et prophylaxie ARV renforcée chez le nouveau-né.

Traitement pré-exposition, PrEP (1)

- La **PrEP** *(Pre-Exposition Prophylaxis)* repose sur l'utilisation d'un traitement antirétroviral (Ténofovir DF + Emtricitabine = TRUVADA® ou Ténofovir DF + Emtricitabine générique) par des personnes séronégatives exposées à un risque majeur de contamination par le VIH, afin d'en bloquer la transmission.

- Elle s'adresse à des personnes de plus de 18 ans non infectées par le VIH, principalement les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (**HSH**) et les personnes **transgenres**, ayant des relations sexuelles à **haut risque d'acquisition du VIH**.

- Plusieurs essais cliniques (Proud et Ipergay, notamment) ont montré une diminution du risque de transmission de plus de 60%.

Traitement pré-exposition, PrEP (2)

- **Comment ça se prend ?**

Truvada® ou TDF/FTC Gé a une AMM en France pour la PrEP à raison d'1 cp / jour.

L'efficacité du traitement est maximale après 7 jours de prise pour les rapports anaux et 21 jours pour les rapports vaginaux. Il doit être poursuivi au minimum 2 jours après le dernier rapport sexuel.

- **Information :** Il existe également un schéma posologique à la demande, qui est utilisé hors AMM.

- **C'est efficace ?**

Plusieurs essais cliniques ont montré une diminution du risque de transmission comprise entre 44 % et 86 %.

L'efficacité de la PrEP n'est optimale que si les schémas de prise sont respectés. Une prise oubliée ou décalée expose au risque d'infection par le VIH. **La PrEP demande un suivi médical régulier et son efficacité est étroitement liée à l'observance.**

- **Qui peut la prescrire ?**

La prescription initiale hospitalière est réalisée par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH (à l'hôpital ou en CeGIDD). Le renouvellement est possible par tout médecin (en ville ou autre) durant la validité de la PIH (il est prévu que les médecins généralistes puissent « primo-prescrire » la PrEP dans certaines conditions, dans les mois à venir (2020)).

La prescription est faite sur une ordonnance classique (non ALD); une mention indiquant la prophylaxie est prévue

La PrEP peut être dispensée en pharmacie de ville ou hospitalière.

- **Est-ce que c'est remboursé ?**

Truvada® ou TDF/FTC Gé dans la PrEP est remboursé à 100 % par la Sécurité sociale (sur ordonnance classique) dans l'indication de l'AMM.

- **Attention** La PrEP ne protège pas des autres IST ni des hépatites. Elle doit être utilisée **en complément d'autres moyens de prévention (préservatifs, dépistages réguliers et traitements adaptés).**

- **En savoir plus: Fiche CESPHARM et AIDES « PrEP: accompagner sa dispensation en pharmacie »**

Traitement post-exposition, TPE (1)

- Le traitement post-exposition au VIH est un traitement qui, **pris dans les heures qui suivent une prise de risque**, réduit de façon importante le risque de contamination par le virus.

- Il s'adresse aux personnes qui viennent de prendre un risque de contamination par le VIH :
  - rupture ou absence du préservatif avec un(e) partenaire dont on ne connaît pas le statut sérologique vis à vis du VIH ;
  - partage de seringue lors d'une consommation de drogue ;
  - exposition au sang ou à un liquide biologique, le plus souvent dans un cadre professionnel.

- Dans ce cadre, **le pharmacien d'officine doit savoir orienter rapidement** tout patient qui aurait besoin de ce traitement vers le **service d'Urgences** ou le **CeGIDD** le plus proche.

Traitement post-exposition, TPE (2)

"Le TPE doit être débuté le plus rapidement possible, au mieux dans les 4 heures qui suivent l'exposition, au plus tard dans les 48 heures »

Le TPE associe **trois antirétroviraux** et dure **quatre semaines.**

Traitement post-exposition, TPE (3)

https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_aes.pdf

Au total **1) le choix préférentiel** (sauf en cas de grossesse) **est :**

- **l'association ténofovir DF + emtricitabine + rilpivirine** compte tenu de sa bonne tolérance, sa simplicité de prise [soit 1 cp/j avec la co-formulation « Eviplera ® » ou 2 cps/j avec l'association d'1cp de TDF/emtricitabine Gé et d'1cp de rilpivirine « Edurant ® »], du faible risque d'interactions médicamenteuses et son plus faible coût en comparaison aux combinaisons à base d'IP ou d'INI.

2) les choix alternatifs sont :

- **soit l'association ténofovir DF-emtricitabine** (préférentiellement sous forme générique compte tenu du moindre prix) **avec darunavir/r** (soit 3 cps en 1 prise/j) **ou avec raltegravir** (soit 3 cps en 2 prises/j)
- **soit la co-formulation ténofovir DF + emtricitabine + elvitegravir/c** (« Stribild® »1 cp/j).

Le choix du TPE peut être différent dans certaines situations particulières :

- **en cas d'atteinte rénale préexistante** l'association de zidovudine + lamivudine (un comprimé deux fois par jour) peut être utilisée dans le cadre d'une trithérapie à la place de l'association TDF + emtricitabine.
- **chez une femme enceinte** ou susceptible de l'être, l'association TDF-emtricitabine avec darunavir/r est recommandée. La posologie de darunavir/r est de 800mg/100 une fois/jour si le TPE est prescrit au cours du premier semestre de grossesse et de 600mg/100 deux fois par jour au cours du dernier trimestre.

Traitement post-exposition, TPE (3)

Le TPE est **remboursé à 100%** par l'assurance maladie. Aucune contribution n'est demandée au patient.
Pas de mention spécifique nécessaire sur l'ordonnance, néanmoins si la mention AES est précisée par le prescripteur c'est utile pour le pharmacien et pour le remboursement.

La prophylaxie post exposition fait appel à des antirétroviraux qui ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication considérée.

Le recours aux antirétroviraux dans le cadre de la prophylaxie post exposition est une pratique reconnue au plan international qui, pour des raisons de santé publique et bien que ne figurant pas dans les libellés des AMM européennes des antirétroviraux, a conduit l'ANSM à considérer, comme indiqué sur son site[7], que cette pratique de prescription présente un profil de risque acceptable, au regard du bénéfice pour les patients, même en l'absence de Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) compte tenu du grand nombre de spécialités concernées.

Les antirétroviraux peuvent faire l'objet d'une prescription hors AMM dans cette indication et bénéficier d'une prise en charge à 100 % sans reste à charge pour le patient.

- http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=44696

Dans ce contexte, compte tenu notamment du caractère pérenne de cette utilisation, des évolutions permanentes des recommandations d'experts en fonction des connaissances scientifiques, de la nécessité d'individualisation de la stratégie thérapeutique et du grand nombre de spécialités et de laboratoires pharmaceutiques concernés, cette utilisation ne fait pas l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation par l'ANSM.

- https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antiretroviraux-VIH/Prophylaxie-post-exposition/(offset)/0#paragraph_158103

Traitement post-exposition, TPE (5)

La **prescription** est effectuée par :

- un **urgentiste** pour 2 à 4 jours, pour un démarrage rapide du traitement TPE à partir des urgences, avec nouvel avis spécialisé ensuite.

- un **médecin hospitalier** spécialiste pour le VIH, pour 28 jours si l'indication est clairement établie ou pour 2 à 4 jours (avec prescription complémentaire pour 24 à 26 jours si le traitement doit être poursuivi).

- un **médecin en CeGIDD**, pour 28 jours si l'indication est clairement établie ou pour 2 à 4 jours (avec prescription complémentaire pour 24 à 26 jours si le traitement doit être poursuivi).

- http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=44696

Traitement post-exposition, TPE (6)

la **dispensation** peut être faite :

- **par le service des urgences,** pour un kit de démarrage TPE (48-96h), préparé par la PUI, sur prescription d'un urgentiste

- **en pharmacie hospitalière (PUI)** pour un kit de démarrage TPE (48-96h) ou un TPE complet de 28 j, sur prescription d'un médecin hospitalier spécialiste VIH ou d'un urgentiste (mais pas de celle d'un médecin de CeGIDD)

- **en officine** (depuis le 25/2/2019*) pour un TPE complet de 28 j, sur prescription d'un médecin hospitalier spécialiste VIH ou d'un urgentiste (mais pas de celle d'un médecin de CeGIDD)

- **au CeGIDD,** pour un kit de démarrage TPE (48-96h) ou pour un TPE complet de 28j, sur prescription d'un de ses médecins. Dans ce cas la dispensation est faite par le médecin lui-même ou un infirmier ou une personne de l'équipe du CeGIDD formée pour cette dispensation.

- * http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=44696

Traitement post-exposition, TPE (7)

Circuit de prise en charge	Prescription	Dispensation
Hôpital	- par un médecin hospitalier spécialiste pour le VIH, pour 28 jours (quand l'indication est clairement établie d'emblée)	-Traitement ARV pour 28 jours (1 boite complète) en pharmacie hospitalière (PUI) **ou en officine (nouveauté depuis février 2019)**
	-par un urgentiste, pour 2 à 4 jours (démarrage) -puis par un médecin hospitalier spécialiste pour le VIH, pour 24 à 26 jours, si le TPE doit être poursuivi.	-Kit de traitement TPE pour 2 à 4 jours dispensé par le service des urgences ou par la PUI. -Complément de traitement ARV dispensés par la PUI pour 24 à 26 jours supplémentaires.
Ville (CeGIDD)	-par un médecin en CeGIDD, pour 28 jours (quand l'indication est clairement établie d'emblée) -par un médecin en CeGIDD pour 2 à 4 jours (démarrage), puis pour 24 à 26 jours si le TPE doit être poursuivi.	-Traitement ARV pour 28 jours (1 boite complète) dispensé au CeGIDD - Pour un TPE de 28j ou pour un kit de traitement TPE (48-96h) puis un complément de traitement de 24 à 26 jours supplémentaires.

Traitement post-exposition, TPE (8)

En pratique: quels conseils le pharmacien peut-il donner à l'officine?

CONSEIL À
L'OFFICINE

Expliquer :
-les **indications** classiques du traitement curatif VIH et pourquoi il peut aussi être prescrit en prophylaxie.

-**comment et quand le prendre** (voie orale, avec de l'eau, posologie, avec ou sans repas). Parfois la première prise a eu lieu dans l'urgence à une heure inhabituelle, dans la nuit par exemple, il faudra alors recaler l'horaire de prise au soir ou au matin en 1 ou 2 prises maximum (en réduisant un peu l'intervalle entre les prises le temps de l'ajustement). A organiser avec le patient selon son emploi du temps. Ne pas hésiter à remettre un plan de prise au patient pour les premiers jours.

-bien insister sur la nécessité d'une **prise régulière chaque 24h** sans sauter de prise, pour que le TPE soit efficace. Ne pas hésiter à donner des astuces pour ne pas oublier (ex: rappel sur le téléphone).

-que faire **en cas d'oubli** de prise.

Interroger le patient sur les autres traitements qu'il prend régulièrement ou ponctuellement (y compris auto médication). Mettre en garde sur les **traitements qui pourraient interagir** avec le traitement TPE.

Prévenir que des **effets indésirables** peuvent survenir (fatigue, céphalées, troubles digestifs), notamment les premiers jours. Inviter le patient à revenir à la pharmacie ou à contacter son médecin si ces effets sont gênants au point d'empêcher la prise du traitement ou si des symptômes d'allergie (cutanée) surviennent.

Traitement post-exposition, TPE (9)

En pratique: quels conseils le pharmacien peut-il donner à l'officine?

CONSEIL À
L'OFFICINE

Rappeler:

-qu'une **surveillance clinique et biologique** est nécessaire pendant le traitement pour vérifier sa tolérance et un dépistage du VIH est prescrit 15 jours après la fin du traitement, puis 2 mois après la fin du traitement.

-qu'il est recommandé **d'utiliser des préservatifs** et s'exclure du don du sang (et ne pas allaiter si la situation se présente) jusqu'à la fin du suivi sérologique.

- dans le cas de prises de risques sexuelles répétées, une **proposition de consultation de santé sexuelle** (Cegidd / Services d'infectiologie, médecin traitant) est utile afin de réévaluer et utiliser les outils de prévention diversifiée disponibles (Dépistage répété, Préservatifs, PrEp,…). Prendre contact avec le Corevih de sa région pour connaitre les recours de parcours de soins en santé sexuelle.

COMPETENCES ET RÔLES DU PHARMACIEN

Le pharmacien : acteur de prévention

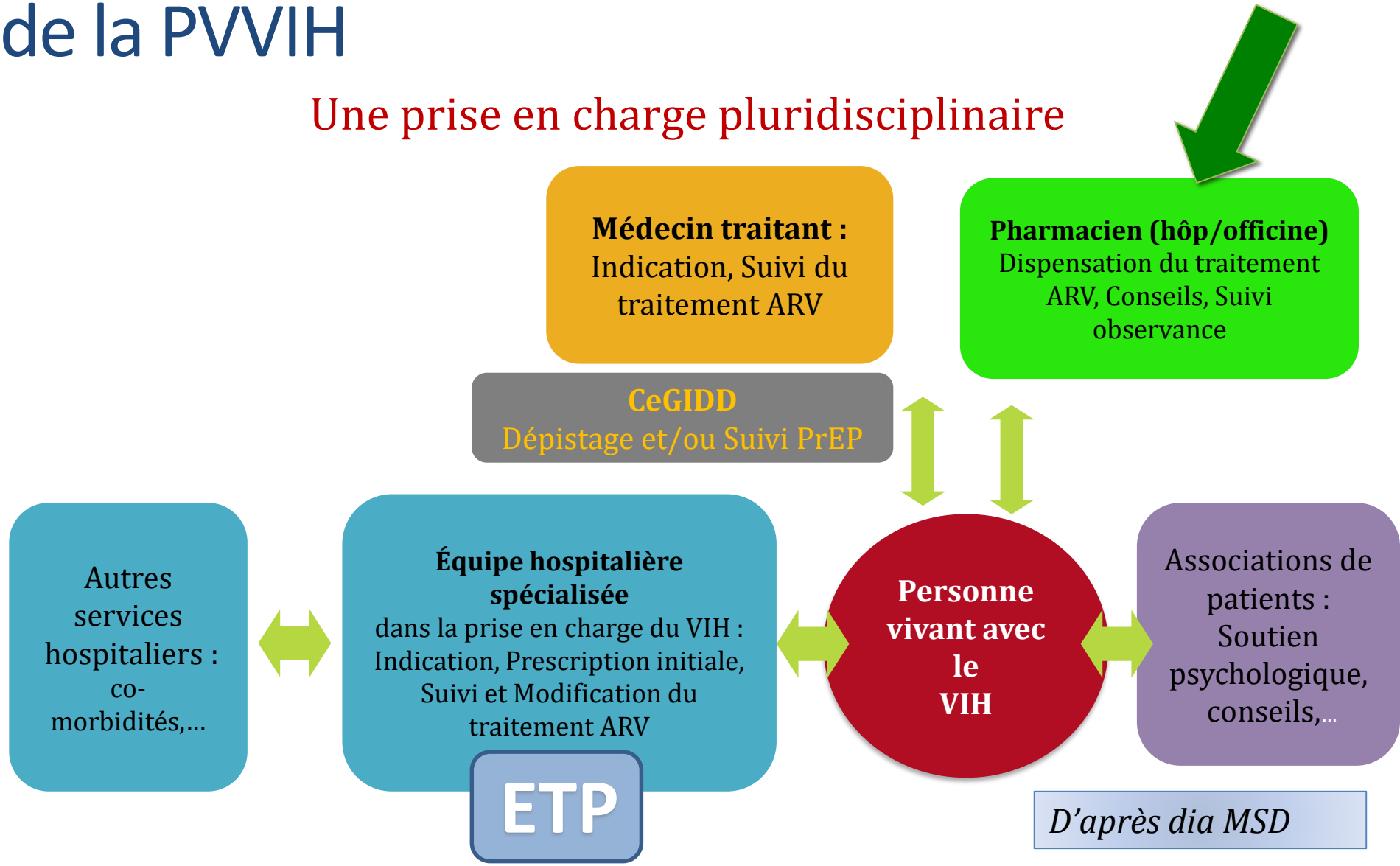
- Dispensation de
  - préservatifs masculins et féminins
  - matériel à usage unique : Stéribox ®
  - l'Autotest VIH®
  - traitements ARV pour les personnes séropositives au VIH, à visée curative pour eux-mêmes et préventives pour leur partenaire (TasP) ou leur futur enfant (PTME)
  - traitements ARV préventifs pour les personnes séronégatives: PrEP et TPE (orienter vers pharmacie hospitalière)

⇒ accompagnement (remise de documents, informations…)

⇒ Orientation du patient si nécessaire (laboratoire de biologie, consultation VIH)

Le pharmacien : maillon du parcours de soins de la PVVIH

Une prise en charge pluridisciplinaire



D'après dia MSD

Qu'est-ce qu'un CeGIDD? Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic

- Fusion CDAG – CIDDIST depuis le 1er janvier 2016
  → Accroître l'accessibilité et la qualité de l'offre de prévention et de dépistage
  → Garantir la simplification et la continuité des parcours

- Prévention et dépistage: VIH, hépatites et ISTs
- Traitement ISTs
- Prévention des risques liés à la sexualité
- Education à la sexualité, prévention des grossesses non désirées, orientation IVG, prévention et orientation des personnes victimes de violences, dysfonctions sexuelles.

- Arrêté du 1er juillet 2016 sur les missions des CeGIDD: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030824409&dateTexte=20150702

Dépistage VIH et traitement ARV: articulation CeGIDD – officines

- Cadre de **prescription des ARV** des médecins des CeGIDD limité aux **attributions de ceux-ci** *(dépistage et prévention VIH, traitement des IST, mais pas traitement VIH):*
  - **traitement préventif Pré Exposition PrEP** (cadre RTU et arrêté du 7 juin 2016 https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032672994&dateTexte=&categorieLien=id)
  - **traitement post-exposition TPE :**
    - **au 27/11/2016 : non autorisé (**car indication hors AMM ou RTU et prescription réservée aux services d'urgence pour l'instant)
    - **Evolution attendue**
      - par application du décret du 26/9/2016 permettant aux médecins des CeGIDD de prescrire des médicaments à prescription hospitalière ou initiale hospitalière dans la limite de leurs attributions (https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/9/21/AFSP1616729D/jo) ,
      - actualisation en cours, par la DGS, du cadre réglementaire de l'utilisation des ARV pour le TPE (par rapport à l'AMM)
      - rédaction et parution d'un arrêté autorisant la prescription du TPE en CeGIDD
  - **traitement VIH : non autorisé** (nINIitiation, ni renouvellement).Car hors mission CeGIDD (cf diapositive 96)

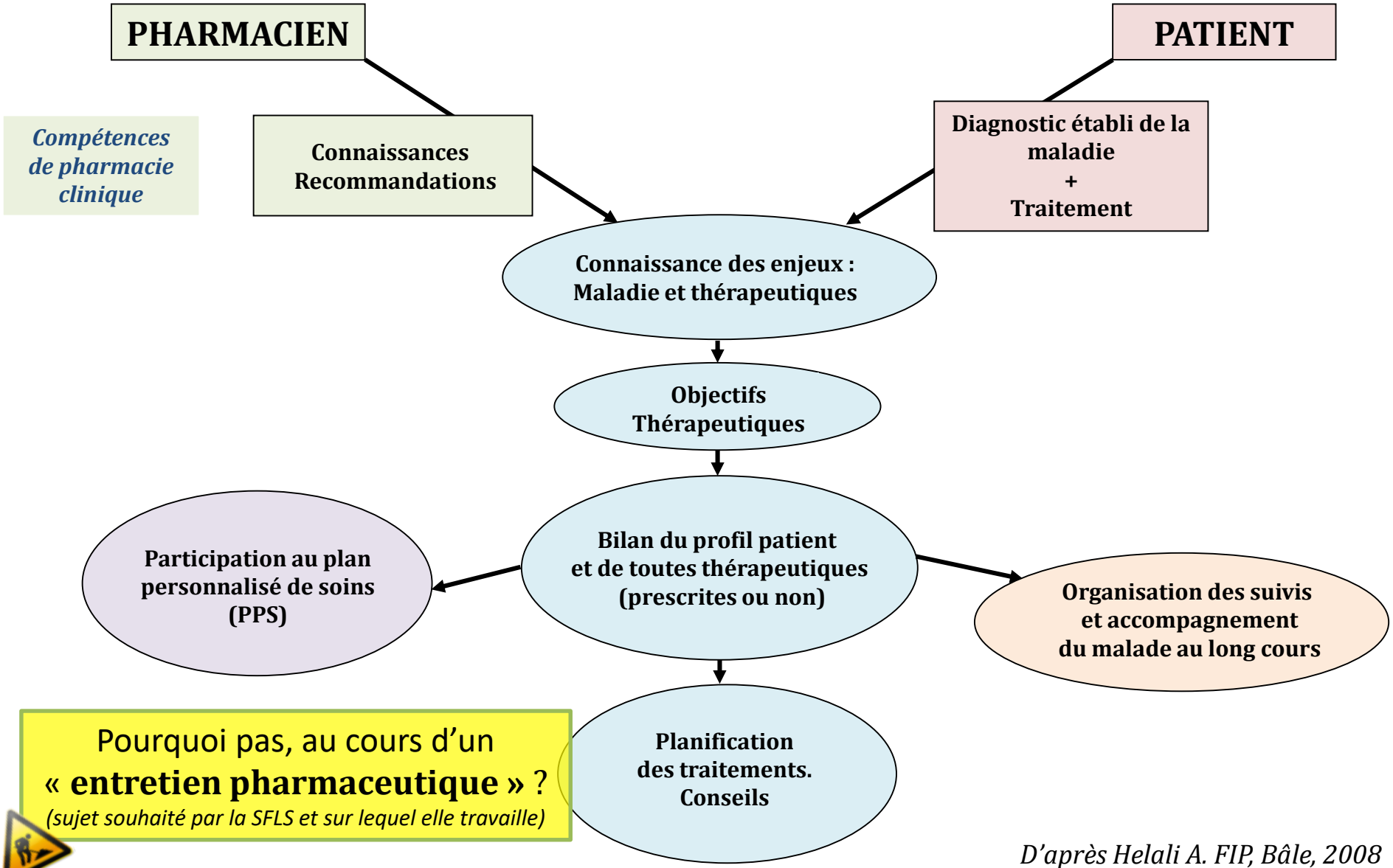
- Cadre de **dispensation des CeGIDD** :
  - **autotests VIH gratuits** (arrêté du 18 août 16 https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=B7B5467C1A9FE4EFA96F65BA5D7AF565.tpdila12v_2?cidTexte=JORFTEXT000033052984&dateTexte=20160821) .
  - **ARV : non autorisé** (quelle que soit l'indication)
  - Certains **vaccins et traitements anti ISTs** (ex: benzylpénicilline LP pour le traitement de la syphilis, azithromycine, vaccins hépatite B...) peuvent être dispensés et administrés sur place.

Où trouver le CeGIDD le plus proche de chez vous?

- Le plus souvent au sein de l'hôpital de référence en maladies infectieuses de la zone (ex CDAG)
- Site Internet de votre COREVIH ou en appelant la COREVIH
- Annuaire SIS: http://www.sida-info-service.org/?Ou-faire-un-test-de-depistage
- Certains CeGIDD ont leur propre site Internet

  (exemple CeGIDD du Var: http://www.cegidd.fr/index.htmL)

Rôles du pharmacien dans la prise en charge du VIH



Pourquoi pas, au cours d'un « **entretien pharmaceutique** » ?
(sujet souhaité par la SFLS et sur lequel elle travaille)

D'après Helali A. FIP, Bâle, 2008

Compétences du pharmacien dans le suivi de la prise en charge de l'infection VIH

Des savoirs, des savoirs faire, des savoirs être…

Et tout particulièrement, un savoir …

- **communiquer** dans un contexte de confidentialité
  - Avec le patient,
  - Les acteurs de la prise en charge dont services hospitaliers, (médecins, infirmiers, pharmaciens, éducateurs …)
- **éduquer** à la santé dans le cadre de la prévention
  - Sur les risques de contamination
  - Sur les outils de prévention : préservatif, seringues UU, l'Autotest ®…
  - En portant une attention particulière aux adolescents et jeunes adultes

De la prescription des ARV…

- **Médicament à statut particulier:**
  - **prescription initiale hospitalière (PIH) /annuelle (PIHA), par des médecins hospitaliers expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH**
  - **formulaire " bizone "** conforme au modèle CERFA, lorsque la prise en charge se fait dans le cadre d'une ALD (affection de longue durée).
  - **renouvellement possible,** de la prescription durant 11 mois, par médecins de ville
    - des ARV, mais sans changement
    - de la mesure de la charge virale plasmatique

…à leur dispensation en double circuit

1. <u>Dispensation initiale</u> de la prescription initiale hospitalière (PIH)	2. <u>Renouvellement</u> de la dispensation à l'hôpital ou à l'officine
soit par la pharmacie hospitalière	à partir de la PIH
soit par l'officine.	à partir d'une ordonnance de renouvellement:
	Soit hospitalière
	Soit rédigée par un médecin libéral : → Présentation **PIH < 1an** Inscription à l'ordonnancier du nom du médecin de la PIH + hôpital

Lien
ville <> hôpital
Souvent nécessaire – Toujours utile
> Savoir le créer et l'entretenir

Substitution ARV princeps par ARV génériques

- Dans quelles situations?
  - Remplacement d'un ARV princeps par son générique
  - Remplacement d'un ARV générique par un générique d'un autre fabricant (ex: Mylan > Teva). A éviter tant que possible mais pas toujours possible.
  - Remplacement d'une combinaison à doses fixes par une combinaisons de plusieurs ARV génériques

- Comment?
  - Le pharmacien peut substituer par un générique exactement identique au princeps (si le prescripteur ne précise pas non substituable sur l'ordonnance). Comme pour tous les autres traitements.
  - Le pharmacien ne peut pas 'casser une combinaison' sans accord du prescripteur.

- Avantages?
  - Economie importante pour une efficacité identique

- Risques?
  - Un patient inquiet sur l'efficacité et l'innocuité du générique risque de prendre moins bien son traitement.
  - Si la forme ou couleur des comprimés ou de leur boite change (c'est le cas entre les princeps et les génériques et entre les génériques de marques différents), risque de confusion par le patient et donc de non respect du plan de prise.

Substitution ARV princeps par ARV génériques

En pratique à l'officine:

- Demander au patient si le médecin lui a parlé des génériques
- Montrer le générique proposé au patient et recueillir son approbation. si la personne refuse, échanger avec elle sur les raisons de ce refus
- Expliquer à la personne la notion d'efficacité identique car le principe actif sur le virus reste le même, expliquer la notion de DCI qui aidera à ne pas se tromper dans l'identification du traitement générique.
- Si la forme des comprimés, la couleur ou le conditionnement sont différents, le préciser. Si la personne se montre inquiète, ne pas minimiser ces éléments ils peuvent entrainer des difficultés réelles de prise et une inobservance.
- Si les excipients sont différents (ex: présence de lactose dans le générique), vérifier que la personne n'y est pas allergique.
- Rassurer la personne sur le fait que les effets indésirables ne sont pas plus importants avec un générique qu'avec un princeps, ils sont les mêmes

Substitution ARV princeps par ARV génériques

- Vérifier avec la personne qu'elle connait bien les modalités de prise de ce traitement (horaire et nourriture, que faire si oubli…), si possible lui faire répéter comment elle le prend.
- Noter le nom de traitements et plan de prise sur les boites ou proposer de l'aide pour le pilulier.
- Noter dans le dossier patient (logiciel pharmacie ou dossier papier) la date de substitution, pour penser à en reparler au prochain renouvellement.
- Lors du renouvellement de traitement pour cette personne, lui demander comment se passe le traitement avec le générique afin de vérifier que la tolérance est bonne.
- A tout moment, ne pas hésiter à contacter le prescripteur ARV ou médecin traitant ou infirmier pour partager avec lui sur les difficultés de prise d'un ARV générique.

- En cas d'effet indésirable nouveau lié à la prise du générique, déclarer systématiquement cet effet à l'ANSM
  - Déclaration par le pharmacien: https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante
  - Déclaration par le patient: https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-patient-ou-une-association-de-patients

Conclusion

- Comment conjuguer efficacité des thérapies ARV, autonomie et qualité de vie ?

→ Nécessité d'une **approche coordonnée des acteurs** du parcours

- **Le pharmacien** est un maillon indispensable pour analyser, veiller, informer et conseiller sur le bon usage des ARV, notamment.

Perspectives :

→ Sa participation aux programmes d'éducation thérapeutique (**ETP**) dans le cadre des Parcours Personnalisés de Soins et de Santé (PPS) ?

→ Son implication dans des « **Entretiens Pharmaceutiques** » ?

→ Sa contribution aux **Programmes d'Accompagnement** ?

Auteurs

- Anne ARMAND (Pharmacien, Metz/Lyon)
- Laure-Anne ARNOUX (Pharmacien, CHU Nancy)
- Philippe ARSAC (Médecin, institut Fournier, Paris)
- Eric BILLAUD (Médecin, CHU Nantes)
- Emmanuelle BOSCHETTI (Pharmacien, CHU Nancy)
- Laurence BOYER (Médecin, CHU Nancy)
- Agnès CERTAIN (Pharmacien, CHU Bichat, Paris)
- Didier CHEDORGE (Pharmacien officinal, Lyon)
- Louis DO (Pharmacien officinal, Seine et Marne)
- Christine JACOMET (Médecin, CHU Clermont-Ferrand)
- Julie LANGLOIS (Pharmacien consultante, Paris)
- Bruno LAURANDIN (Pharmacien officinal, Suresnes)
- René MAAREK (Pharmacien officinal, Montreuil)
- Patrice MURET (Médecin pharmacologue, CHU Besançon)
- Alexandra MUZARD (Pharmacien, CHU Caen)
- Sylvia PUGLIESE-WEHRLEN (Pharmacien, CHU Nice)
- Hervé TROUT (Pharmacien, CHU Lariboisière, Paris)
- David ZUCMAN (Médecin, Hôpital Foch, Suresnes)

Remerciements

- **Groupe Médicament-Pharmaciens SFLS** :
  http://www.sfls.aei.fr/Commission-pharmaciens-medicaments
  - Présidents : Eric BILLAUD et Agnès CERTAIN,
  - Secrétaire : Julie LANGLOIS,
- Et ALBRECHT Jean Felix, ALESSANDRIN Arnaud, ARMAND Anne, ARNOUX Laure-Anne, ARSAC Philippe, AUFFRAY Emilie, BOUTTAZ Pierre, BOYER Laurence, CHEDORGE Didier, DO Louis, FABIEN Joëlle, GAUTHERET-DEJEAN Agnès, GUILLERMOU Alain, HUYGHE Oliver, JACOMET Christine, LAURANDIN Bruno, MAAREK René, MURET Patrice, MUZARD Alexandra, PINEAU-SECHER Solène, PUGLIESE-WEHRLEN Sylvia, RAYMOND Isabelle, SEBBAN Laurence, SMATI Julie, TOKOLO Marie-Hélène, TROUT Hervé, ZUCMAN David

- **Ordre des Pharmaciens / Cespharm**
- **Ma Formation Officinale**
- **Actions Traitements**
- **Direction Générale de la Santé**
- **Haute Autorité de Santé**